



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:

Reumatología

***Actualidades de la utilidad de la Biopsia de Glándula
Salival Menor en el diagnóstico, pronóstico y
seguimiento del tratamiento, en pacientes con
Síndrome de Sjögren***

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:

Reumatología

P R E S E N T A:

Efrén Altamirano Molina

PROFESOR TITULAR Y DIRECTOR DE TESIS

Rolando Espinosa Morales

ASESOR

Carlos Alberto Lozada Pérez



Ciudad de México

Febrero 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. MATILDE L. ENRIQUEZ SANDOVAL

DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD

DR. HUMBERTO VARGAS FLORES

ENCARGADO DE LA SUBDIRECION DE EDUCACIÓN MÉDICA

DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL

JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACION MEDICA DE POSGRADO

DR. ROLANDO ESPINOSA MORALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. CARLOS ALBERTO LOZADA PÉREZ

ASESOR DE TESIS

Contenido

ABREVIATURAS.....	4
RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO	6
METODO	6
RESULTADOS	7
CONCLUSIONES.....	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVOS.....	12
Objetivo General.....	12
Objetivos Específicos.....	12
METODOLOGÍA.....	13
Tipo de diseño o estudio.....	13
Población objetivo	13
RESULTADOS	14
I. INTRODUCCION.....	14
II. ANATOMIA DE GLANDULAS SALIVALES.....	15
III. BIOPSIA DE GLANDULA SALIVAL MENOR (BGSM) DEFINICION Y TECNICA. .	16
IV. HALLAZGOS HISTOLOGICOS	18
V. ESTANDARIZACION DE LOS HALLAZGOS.....	20
VI. UTILIDAD DE LA BGSM EN SINDROME DE SJOGREN.....	24
VII. PERSPECTIVAS	29
VIII. CONCLUSIONES.....	30
RECURSOS	31
Recursos Humanos.....	31
Recursos Físicos y Materiales	31
ÉTICA.....	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

ABREVIATURAS

ACR: Asociación Americana de Reumatología
AECG: European Classification Criteria
ANA: Anticuerpos Antinucleares
AR: Artritis Reumatoide
BGSM: Biopsia de Glándula Salival Menor
CD: Células Dendríticas
CG: Centro Germinal
CGs: Centros Germinales
ENASs: Anticuerpos de Antígeno Nuclear Extraíble
EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo
ESSDAI: Índice de actividad del síndrome de Sjögren
FR: Factor Reumatoide
FS: Focus Score
GSM: Glándula Salival Menor
MALT: Linfoma asociado a la mucosa
MO: Macrófagos
NHL: Linfoma no Hodking
NSCS: Sialoadenitis Crónica inespecífica
RTX: Rituximab
Sce: SIALODENITIS CRONICA ESCLEROSANTE
SCNE: Sialoadenitis crónica no específica
SCS: Sialoadenitis Esclerosante Crónica
SLF: Sialoadenitis Linfocítica Focal
SS: Síndrome de Sjögren
SSA: anticuerpos anti-Ro
SSB: anticuerpos anti-La
SSp: Síndrome de Sjögren primario
SSs: Síndrome de Sjögren secundario

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las glándulas exocrinas, principalmente las lagrimales y salivales, desencadenando un deterioro funcional y daño en la arquitectura que causa sequedad persistente de los ojos y la boca.¹

La prevalencia es de 0.01 a 0.72 %, ^{2,3} con una incidencia de 3 a 11 casos por cada 100 000 individuos.^{4,5} Es más frecuente en mujeres, con una relación 10:1.⁶ Aunque se presenta a cualquier edad, el mayor pico es entre los 30 a 50 años.¹

El paso inicial en el diagnóstico es determinar objetivamente la presencia de síndrome seco. Las pruebas oculares incluyen la prueba de Schirmer para medir la producción de lagrime, y la evaluación del daño corneal con uso de tintes. La evaluación objetiva de la secreción salival es por cuantificación del flujo salival no estimulado o estimulado, y/o la gammagrafía.¹

Los autoanticuerpos son claves marcadores serológicos de autoinmunidad. En más del 80 % se encuentran anticuerpos antinucleares positivos. El factor reumatoide se presenta en 50 % de los casos. Tanto los ANA como el FR, no se incluyen en los criterios diagnósticos por la baja especificidad. Los anti-Ro se encuentran en más del 70 % de los casos. Los anti-La se encuentran en un 50 % de los casos. ¹

La biopsia es aceptada por la Asociación Americana de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para apoyar el diagnóstico y clasificar el SS.^{29,30,31} La biopsia es particularmente útil para evaluar pacientes con manifestaciones no específicas, extraglandulares, enfermedad muy temprana o negatividad de autoanticuerpos.^{31,32} Tiene utilidad para estadificar la enfermedad, proporcionar pronóstico y monitorear el cambio de la enfermedad con las intervenciones terapéuticas.^{29,30}

La sialoadenitis linfocítica focal (FLS) es el Gold estándar para el diagnóstico del SS.⁶ Se caracteriza por la presencia de uno o más agregados densos con 50 o

más linfocitos (foco), generalmente ubicados en las áreas perivasculares o periductales.²¹

El infiltrado linfoide se compone en su gran mayoría de linfocitos T (predominio CD4+) y linfocitos B. En biopsias con infiltrado leve, las células que predominaban eran CD3+ Y CD4+. Se ha observado que la proporción de células B es más alta en lesiones avanzadas, con puntajes Focus Score (FS) más altos y lesiones inflamatorias más graves, así como manifestaciones sistémica y extraglandulares, incluyendo el linfoma.³⁶

Un FS más alto predice una mayor disminución de la secreción salival.¹ Un FS mayor o igual a 3 se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma, hipocomplementemia en especial C4, hipergamaglobulinemia, doble asociación con anti-Ro y LA.³¹

La detección de centros germinales se asocia con una enfermedad más severa, incluyendo células B con características de hiperactivación.^{13,32} La formación de Centros Germinales (CGs) pueden estar presentes en un tercio de los pacientes.¹⁹

Otras características histopatológicas con implicaciones clínicas son la infiltración de células linfoides, la atrofia y fibrosis, están correlacionados con la disminución en la secreción del flujo salival, y con el tratamiento con Abatacept. Y la dilatación ductal se ha asociado con cirrosis biliar primaria.¹⁹

OBJETIVO

El objetivo de la presente revisión es evaluar el papel que juega la biopsia de glándula salival en el estudio de pacientes con Síndrome de Sjögren.

METODO

Se realizó una revisión de la literatura de PUB MED, EMBASE, MEDLINE, de la información reciente relacionada con el papel de la Biopsia de Glándula Salival Menor en pacientes con Síndrome de Sjögren.

RESULTADOS

Se encontró información actualizada sobre el tema, que se describe en los siguientes párrafos.

CONCLUSIONES

La biopsia de glándula salival menor tiene un papel indiscutible en el diagnóstico del Síndrome de Sjögren. También es de utilidad en el pronóstico de la enfermedad.

ANTECEDENTES

La realización de una biopsia de glándula salival y el examen histológico son relevantes para el diagnóstico, en especial en aquellos pacientes que presentan anticuerpos negativos de antígeno nuclear extraíble (ENAs), lo cual suele presentarse en un 30 a 40 %. En esos casos, se requiere una evaluación histológica positiva para correlacionar el diagnóstico clínico del Síndrome de Sjögren.

La presencia de sialoadenitis linfocítica focal (FLS), con un Focus Score (FS) igual o mayor de 1, son utilizados en los criterios de clasificación del padecimiento desde 1993 con el Grupo de Estudio Europeo, en la modificación del 2002, hasta los últimos del 2012 de la Alianza Colaborativa internacional. Aunque los criterios son de clasificación, se han diseñado para estudios clínicos, a menudo se utilizan en la práctica clínica para respaldar el proceso diagnóstico.

La importancia dada al examen histológico de la biopsia de glándula salival en los criterios de diagnóstico ha llevado a la industria farmacéutica a utilizar la histología de la glándula salival como medida de resultado en ensayos clínicos. Las comunidades de reumatología y medicina oral han aumentado la atención en la necesidad de evaluar la confiabilidad, estabilidad y el desempeño de los criterios histológicos actuales como herramientas de diagnóstico, pronóstico y resultado.

Dentro de los hallazgos en la biopsia, el FS se ha valido como un índice histológico de gravedad de la afectación de la glándula salival en el SS. Encontrándose correlación entre índices altos con actividad de la enfermedad, daño acinar, la presencia de auto anticuerpos, características extraglandulares, presencia de queratoconjuntivitis seca y bajas tasas de flujo salival. También se ha encontrado relación con el riesgo de desarrollo de linfoma de células B no Hodgkin.

Se ha encontrado que la presencia de Centros Germinales (CGs), detectables histológicamente en pacientes con SS, se correlaciona con la presencia de una puntuación focal más alta, niveles elevados de mediadores proinflamatorios locales y sistémicos, asociación con riesgo de linfoma de células B. La detección de CGs parece aumentar con el uso de la tinción de CD21 para detectar redes de células dendríticas foliculares, aunque aún no está claro.

El SS se ha asociado con una reducción en la proporción de células plasmáticas IgA a IgG. Los FS más altos también están asociados con un aumento en la proporción de células B/T, con asociaciones adicionales reportadas que incluyen la reducción de la proporción CD4/CD8 y el aumento de la infiltración de macrófagos CD 68 +.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la utilidad que representa la biopsia de glándula salival existe problemas con la estandarización de los hallazgos histológicos. Presentando limitaciones como la estabilidad de la puntuación focal en biopsias repetidas durante un largo periodo de tiempo; la comparación de la variabilidad interobservador, revelando un pobre acuerdo para la detección y el cálculo del FS y la detección de FLS; falta de concordancia para la presencia de dilatación del conducto y fibrosis. El FS no siempre captura la variación en la gravedad observada en el SSp, ya que el tamaño de los focos puede diferir notablemente. Un informe encontró que el porcentaje de área infiltrada con linfocitos se correlaciono mejor que el FS con los parámetros clínicos y de autoanticuerpos. Por lo tanto, en el contexto de ensayos clínicos, sería importante calcular también el tamaño medio de los focos y el área total de los focos como una proporción del área de la superficie glandular. Aun no se ha determinado un área de superficie glandular mínima óptima para esta evaluación que equilibre la reproducibilidad en la práctica.

Se debe explorar una mejor caracterización de estructuras similares a CGs con tinción para CD3, CD20 y el marcador FSD CD21. Se podría considerar la enumeración de las células plasmáticas en un área definida, con las proporciones respectivas de IgA e IgG. Enumerar la proporción media de células B/T focales, ya que esto puede ser indicativo de la gravedad de la lesión. Aunque es probable que esto este estrechamente relacionado con el alcance de la organización similar a CG de los focos linfocíticos, el valor relativo de cada una de estas medidas como biomarcador de prueba aún no se ha determinado.

Se ha utilizado el análisis de biopsia de glándulas salivales como medida de resultado de la eficacia del tratamiento biológico, sin embargo, no se ha logrado un consenso general sobre el uso estandarizado de las mismas.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmune frecuente, con una prevalencia en la 0.1 a 0.5 % en población general, y en pacientes mayores de 70 años alcanza hasta el 1.5 a 4.4 %. Siendo una de las primeras diez enfermedades reumatológicas en nuestra población.

Es una enfermedad sistémica crónica de presentación insidiosa, de curso variable y con un espectro amplio de manifestaciones clínicas, que hacen un diagnóstico difícil o retrasan el diagnóstico. Es frecuente que los síntomas del síndrome seco se subestimen por parte del paciente y del médico, por lo que el diagnóstico se realiza con más frecuencia en etapas tardías, con un promedio de 7-10 años. Puede tener un curso benigno en su mayoría, sin embargo, en un porcentaje no despreciable de pacientes puede presentar complicaciones severas que afecten la vida o la funcionalidad de un órgano, como lo es la úlcera corneal, vasculitis y el desarrollo de linfoma no Hodgkin, esto sin dejar de lado la disminución en la calidad de vida asociadas al síndrome seco.

La etiopatogenia es multifactorial, y aun no se conoce de forma adecuada. El aumento del conocimiento de esta y su correlación clínica permitirá mejorar el diagnóstico oportuno, el inicio de terapias adecuadas y que limiten el deterioro de la salud de los pacientes y mejore su calidad de vida. También nos permitirá reconocer pacientes con mal pronóstico, y posiblemente en un futuro terapias curativas.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Investigar el papel que tiene la Biopsia de Glándula Salival Menor en el estudio de pacientes con Síndrome de Sjögren

Objetivos Específicos

- Describir la técnica de Biopsia de Glándula Salival Menor.
- Describir los hallazgos histológicos en la Biopsia de Glándula Salival Menor.
- Describir la utilidad de la Biopsia de Glándula Salival Menor en el diagnóstico de Síndrome de Sjögren.
- Describir la utilidad de la Biopsia de Glándula Salival Menor en el pronóstico de Síndrome de Sjögren.
- Describir la utilidad de la Biopsia de Glándula Salival Menor en la utilidad para evaluar la respuesta al tratamiento en el Síndrome de Sjögren.

METODOLOGÍA

Tipo de diseño o estudio

Diseño: Descriptivo, observacional.

Tipo de estudio: Revisión Bibliográfica.

Población objetivo

Artículos publicados en PUBMED, EMBASE Y MEDLINE sobre Biopsia de Glándula Salival Menor y su papel en Síndrome de Sjögren.

RESULTADOS

I. INTRODUCCION

El Síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las glándulas exocrinas, principalmente las lagrimales y salivales, desencadenando un deterioro funcional y daño en la arquitectura que causa sequedad persistente de los ojos y la boca. Puede ser primario (SSp), o secundario (SSs) cuando acompaña a otras enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico 14-18 %, artritis reumatoide 7-17 %, esclerosis sistémica 12 %. El manejo tanto en el primario como el secundario es igual.¹

La base autoinmune de la etiopatogenia fue confirmada en 1960 por la presencia de autoanticuerpos relacionados al antígeno A del síndrome de Sjögren (SSA o anti-Ro) y antígeno B (SSB o anti-La), en adición a infiltración linfocítica órgano-específica.¹

La prevalencia es de 0.01 a 0.72 %, ^{2,3} con una incidencia de 3 a 11 casos por cada 100 000 individuos.^{4,5} Es más frecuente en mujeres, con una relación 10:1.⁶ Aunque se presenta a cualquier edad, el mayor pico es entre los 30 a 50 años.⁷

La presentación clínica es variable. Los síntomas clásicos son la sequedad de ojos y boca, que se presentan en la mayoría de los pacientes. Son frecuentes las caries dentales.¹ En un tercio de los pacientes hay inflamación de las parótidas.⁷ También se pueden encontrar sequedad de piel, sequedad vaginal.⁸

Los síntomas sistémicos pueden verse en un 50-60 %.⁹ Los síntomas generales son fiebre, pérdida de peso y fatiga.¹ La artritis y sinovitis es común, pero con menos erosiones y más reincidente que en artritis reumatoide. En la piel puede presentarse como vasculitis, con varios subtipos de lesiones como purpura palpable.¹⁰ El involucro pulmonar se observa en un 16 % de los pacientes,¹⁰ rara vez es clínicamente relevante, aunque tiene riesgo para desarrollar enfermedad pulmonar intersticial.¹¹ A nivel renal puede ocasionar nefritis intersticial, glomerulonefritis membrano-proliferativa y acidosis tubular distal.¹² En 10 % se

presentan neuropatías periféricas.¹³ En un 3 %, hay afección del Sistema Nervioso central, como mielitis, meningitis aséptica y lesiones cerebrales que se asemejen a esclerosis múltiple.⁶ En un tercio de los pacientes, se tiene citopenias, más común leucopenia. También puede presentarse fenómeno de Raynaud, serositis y enteropatía perdedora de proteínas.¹

Una característica esencial es el incremento en el riesgo de linfoma (prevalencia del 5 %), siendo los subtipos más comunes el linfoma de la zona marginal y el linfoma asociado a la mucosa (MALT).¹

II. ANATOMIA DE GLANDULAS SALIVALES.

Las glándulas salivales incluyen: las glándulas parótidas, submandibulares y sublinguales. Producen la saliva, que es un líquido transparente, insípido, inodoro y viscoso, que se encarga de mantener húmeda la mucosa bucal, lubrica los alimentos durante la masticación, comienza la digestión de los almidones, sirve de “lavado de boca” intrínseco, desempeña papeles significativos en la prevención de la caries dental y en la capacidad gustativa. Además de las glándulas salivales principales existen pequeñas glándulas salivales accesorias dispersas por el paladar, los labios, las mejillas, las tonsilas y la lengua. Las glándulas parótidas, las mayores de las tres glándulas salivales dobles, están localizadas lateral y posteriormente a las ramas de la mandíbula y a los músculos maseteros, dentro de vainas fibrosas rígidas, y drenan anteriormente por vía de conductos únicos que entran en el vestíbulo bucal frente al segundo molar maxilar. Las glándulas submandibulares se sitúan a lo largo del cuerpo de la mandíbula, parcialmente superiores e inferiores a la mitad posterior de la mandíbula, y también parcialmente superficiales y profundas al musculo milohioideo. El conducto submandibular, de unos 5 cm de largo, surge de la porción de la glándula que está situada entre los músculos milohioideo y hiogloso. Las glándulas sublinguales son las glándulas salivales de menor tamaño y están situadas más profundamente. Cada glándula, de forma almendrada, se sitúa en el suelo de la boca entre la mandíbula y el musculo geniogloso. Las glándulas de ambos lados se unen para constituir una masa en

forma de herradura en torno al núcleo de tejido conectivo del frenillo lingual. Números conductos sublinguales de pequeño tamaño se abren en el suelo de la boca a lo largo de los pliegues sublinguales.¹²

Las glándulas salivales, están formadas por unidades secretoras, los acinos y los conductos excretores. Son glándulas túbulo-alveolares ramificadas. Siendo las parótidas, las submandibulares (o submaxilares) y sublinguales. En contraste con las glándulas parótidas y submandibulares, que están rodeadas por una capsula densa del tejido conectivo, la glándula sublingual no tiene una capsula definida. Sin embargo, los tabiques del tejido conectivo dividen el parénquima glandular en lóbulos pequeños. LA glándula sublingual es una glándula túbulo-alveolar ramificada con células serosas y mucosas, aunque la mayoría de las unidades secretoras contienen células mucosas. Los conductos intercalados y estriados están poco desarrollados. Por lo general, cada lóbulo tiene su propio conducto excretor que se abre debajo de la lengua.¹³

III. BIOPSIA DE GLANDULA SALIVAL MENOR (BGSM) DEFINICION Y TECNICA.

La muestra de glándula salival generalmente se toma de labio inferior (BGSM, Biopsia de glándula salival menor), aunque también puede servir de glándula parótida. La BGSM en pacientes con sospecha de SS fue popularizada por primera vez por Chisholm y Mason en 1968 y actualmente se considera el "estándar de oro" de diagnóstico. Aunque conlleva un menor riesgo de complicaciones y es técnicamente sencillo de realizar, consume mucho tiempo y requiere instrumentos quirúrgicos y asistencia para su realización.¹⁴

La técnica bioptica clásica ha sufrido una serie de cambios. En particular se han sugerido una gran variedad de incisiones, aunque no existe estudios comparativos que respalden las ventajas de estas variaciones. Independientemente de la incisión realizada, este método requiere la disección submucosa con tijeras y fórceps para identificar la glándula salival y recolectar la muestra, la incisión de la mucosa debe suturarse al final del procedimiento.¹⁴

La técnica consiste en seleccionar de la cara interna del labio inferior rica en glándulas salivales menores, evitando la zona de la línea media por su menor contenido glandular. Se realiza infiltración perilesional o bloqueo del nervio mentoniano. Una vez se logra la anestesia, se estabiliza todo el labio inferior con las pinzas S y se selecciona el lugar de la biopsia, estas pinzas obligan a los lóbulos de la glándula a sobresalir a través de la hoja fenestrada. Se realiza una incisión lineal horizontal de aproximadamente 1 cm a 1.5 cm lejos de la línea media, combinada con una disección roma de los bordes de la herida. Aquí los lóbulos se hernian hacia la superficie de la herida empujados por la hoja convexa fenestrada del fórceps. Ahora se pueden quitar suavemente de 5 a 7 lóbulos con las pinzas Adson e introducirlos en una solución de fijación abundante (al menos 10 veces el volumen del tejido muestreado). Luego la herida se sutura con suturas individuales ininterrumpidas.¹⁵

Camini et al., describen una técnica menos invasiva para realizar un MSGB con punta de aguja. Realizaron 578 biopsias en 569 pacientes de enero del 2014 a junio del 2018. Se valoró la idoneidad de la muestra y el grado de sialoadenitis según Chisholm y Mason. La técnica consistió en evertir el labio inferior para identificar la glándula salival que aparece como pequeños puntos submucosos en su cara vestibular. Utilizando una punta de aguja (calibre 20-22), se realizó una incisión vertical superficial de 2 mm en correspondencia con la glándula detectada; se aplicó presión en el lado contralateral del labio para facilitar la liberación de la glándula y al sacarla se separó de la capa muscular subyacente con el borde afilado de la punta de aguja. El procedimiento puede ser realizado en su totalidad por un solo médico. No se utilizó anestesia local, ningún paciente presentó sangrado. En ningún caso se requirieron o recetaron analgésicos para controlar el dolor. El procedimiento no requirió la suspensión de la terapia antiplaquetaria / anticoagulante.¹⁴

Las complicaciones quirúrgicas inmediatas más frecuentes incluyen hemorragia intraoperatoria y posoperatoria. El dolor, la inflamación, la infección de la herida, la dehiscencia de la sutura y las cicatrices queloides se describen como complicaciones mediatas. Los trastornos de la sensibilidad labial son las más frecuentes, en un 11 % de los casos en grandes series.¹⁵ Caporali et al., en el 2008

reportaron las complicaciones inherentes al procedimiento en el análisis retrospectivo de 502 biopsias (452 por sospecha de SS y 50 por sospecha de amiloidosis). En 74 pacientes (12.7 %) eventos adversos transitorios: 40 parestesias que duraron menos de 7 días, 17 parestesias que duraron menos de 14 días, 27 casos de inflamación local y 8 hematomas externos. Un paciente refirió parestesia local por 2 años. Un total de 498 (99.2 %) muestras proporcionaron material adecuado para el análisis histológico.¹⁶ Santiago et al. De 186 procedimientos reportaron: complicaciones agudas en 15 pacientes (8.1 %), de estos sangrado 7.5 %, síncope 3.2 %, hematoma 2.7 %; complicaciones a mediano y largo plazo en 16 pacientes (9.7 %), dolor en 7.32 %, inflamación 3.66 %, trastornos de la sensibilidad 3.05 %, granuloma 1.22 %; no se produjeron infecciones ni dehiscencia de la sutura; se recibieron 154 informes de biopsia, siendo glandular en 90.9 %.¹⁷ Camini et al, reportaron que de las 578 muestras 14 fueron inadecuadas (2.42 %): dos por muestreo insuficiente y 12 por ausencia de tejido glandular. Se repitieron 8 biopsias, de las cuales una resulto nuevamente inadecuada por ausencia de tejido glandular. El método tuvo una precisión del 97.6 % y ningún paciente informo dolor local, infección de herida, alteración de la sensibilidad, edema, sangrado u otra complicación. No se pudieron detectar cicatrices visibles ni alteraciones del perfil y grosor del labio inferior.¹⁴

IV. HALLAZGOS HISTOLOGICOS

El sello histopatológico de SS en la BGSM es la sialoadenitis linfocítica focal (FLS);^{18,20} caracterizado por la presencia de uno o más agregados densos con 50 o más linfocitos (foco), generalmente ubicados en las áreas perivasculares o periductales.²¹ El FLS puede ocurrir en conjunción con otras enfermedades autoinmunes, infecciosas (virus de la hepatitis C, inmunodeficiencia humana) y en individuos sanos, por lo que no es por si solo útil para el diagnóstico de SS.^{19,22,23}

El espectro histopatológico varía de infiltrados leves a difusos con pérdida progresiva de la arquitectura de la glándula normal. Las células T predominan en las lesiones leves, mientras que las células B en lesiones avanzadas.²¹ Otras células

como macrófagos, células dendríticas y Células asesinas representan menos del 10 % de las células.²⁴

El infiltrado linfoide se compone en su gran mayoría de linfocitos T (predominio CD4+) y linfocitos B, macrófagos (MO) y células dendríticas (CD), la presencia de estas células depende del estadio de la enfermedad. Christodoulou et al, evaluaron la presencia de los infiltrados según su tipo celular y el estadio de la enfermedad, observando células T (CD3+) y sus subpoblaciones CD4+, CD8+ y célula Treg (Foxp3+), células B (CD20+), MO (CD68+), CD interdigitantes (iCD)(S100+), CD foliculares (fCD)(Fascina+) y células asesinas naturales (NK)(CD56+) a través de inmunohistoquímica. Teniendo en cuenta la clasificación de Tarpley et al, subdividieron el grado de infiltración en tres: I (leve), II (moderado) y III (severo), encontrando que los linfocitos T y B corresponden al 90 % del infiltrado. En biopsias con infiltrado leve, las células que predominaban eran CD3+ Y CD4+, en aquellas con infiltrado moderado, la presencia de CD20+ aumento, y finalmente en las biopsias con infiltrado severo, los linfocitos CD3+ se encontraron predominantemente en la periferia del infiltrado, mientras que los linfocitos CD20+ se organizaban centralmente formando CGs. Los linfocitos CD3+ y CD20+ frecuentemente penetraron las estructuras epiteliales ductales. La presencia de MO Y CDs fueron significativamente diferentes entre los subgrupos I y III, mientras que las diferencias en el número de iCD fueron significativas entre los I, II y III. MO y iCD estaban dispersos a lo largo del infiltrado y a menudo se encuentran en estrecha proximidad con el epitelio ductal; mientras que las iCD rara vez se encontraban dentro de los CG. Las fCD formaron agregados alrededor de los vasos (generalmente en la periferia del infiltrado), mientras que en las lesiones severas y en los CG, se organizaron en redes. La presencia de Treg fueron infrecuentes, y de células NK muy raro. Células CD138+ están presentes en las biopsias de glándula salival de pacientes con SS, pero no son específicas de le enfermedad. Adicionalmente se ha observado que las células T foliculares (Tfh) están presentes en los pacientes con SS y se han asociado con la severidad, lo cual podría ser considerado como un factor pronostico.²¹

Además de la FLS, diferentes patrones morfológicos de inflamación crónica se observan en las muestras, como la sialoadenitis crónica inespecífica (NSCS) o sialoadenitis esclerosante crónica (SCS), formación de centros germinales, atrofia acinar, fibrosis intersticial y dilatación ductal, estos hallazgos son relativamente frecuentes y se han asociado con la edad. Llamas-Gutiérrez et al. Examinaron 74 biopsias, 63 con SS y 11 controles (5 pacientes con otra enfermedad autoinmune), observando diferencias estadísticamente significativas en el FS, atrofia acinar, linfocitos y células plasmáticas, y fibrosis estromal. Asimismo, se encontraron otras alteraciones histológicas que podrían estar presente en pacientes con SS como dilatación ductal (76 %), hiperplasia del conducto (52 %), infiltración grasa (49 %), foco perivascular (32 %), lesión linfoepitelial (27%), metaplasia oncocítica (17 %), formación de CGs (9.5 %), y metaplasia ductal (5%).²⁵

V. ESTANDARIZACION DE LOS HALLAZGOS.

Los focos en FLS ocurren adyacentes a los acinos de apariencia normal, pero las características de la sialoadenitis crónica inespecífica (NSCS), como la atrofia y la dilatación del conducto, son comunes en la población y, por lo tanto, pueden coexistir con SS. El NSCS también puede estar asociado con la infiltración de linfocitos e incluso la agregación, lo que plantea problemas para la interpretación y el cálculo de FS.²⁶

Se realizó un consenso por 39 expertos, de los cuales 22 reumatólogos, 11 medicina oral y 6 patólogos, apoyados en una revisión de la literatura. Dada la naturaleza dispersa de los focos, es importante que haya suficiente material disponible para permitir un análisis sólido y confiable. Se propone como un mínimo de 4 glándulas salivales menores (GSM), salvo que sean pequeñas (<2 mm), en cuyo caso se deben obtener 6 glándulas si es factible. Se propuso un área mínima a examinar de 8 mm², que debe contener tejido glandular de buena calidad. La presencia de FLS debe determinarse antes del cálculo de FS.²⁶ La presencia de un FS igual o mayor de 1 se considera positivo para SS.^{26,27} El FLS no se puede atribuir cuando la apariencia histológica de las glándulas está dominada por características

asociadas con NSCS, como atrofia acinar, dilatación del conducto y fibrosis, sin evidencia de focos adyacentes al parénquima normal.²⁶ La interpretación de FS debe ser realizada adyacente a los acinos de apariencia normal, con lóbulos o lobulillos sin dilatación ductal y que contengan no más de una proporción mínima de células plasmáticas. El diagnóstico de la SLF se asigna cuando estos focos son la única inflamación presente en una muestra, o la característica más prominente. El FS solo se proporciona cuando se realiza un diagnóstico de SLF.¹⁹ Los expertos recomiendan que las características atróficas se deben calificar e informar para ayudar al médico remitente en su interpretación.²⁶

Para calcular el FS, el número total de focos en la muestra se divide por el área de la superficie glandular y se multiplica por 4 para obtener el número de focos por 4 mm². El área se debe medir con una cuadrícula de ocular calibrada, pero también se puede emplear un software asociado con microscopio validado por medición. El cálculo de FS debería incluir la totalidad del área de la superficie glandular en el denominador, incluidas las áreas anormales.²⁶ El focus score se calcula para dar una estimación semicuantitativa de la severidad inflamatoria y el significado del patrón de infiltración linfocítica. El procedimiento se realiza, de la siguiente forma:¹⁹

LA CALIBRACION DEL MICROSCOPIO. el área de la glándula se determina mediante la inserción de una rejilla ocular de 10x 10 en uno de los oculares. La calibración debe hacerse una sola vez por cada microscopio: utilizar un micrómetro para determinar el área exacta de cada milímetro cuadrado a bajo aumento (por lo general con un objetivo de 4x). Esa zona se convierte luego aritméticamente en un factor que representa el número de cuadrados que exactamente equivale a 1 mm².

MEDICION DEL AREA Y CALCULO FS: Después de dicha calibración, el patólogo mide el área de un espécimen contando el número de cuadros que cubren la zona glandular total y dividiendo ese número por el factor determinado en la calibración, dando a la superficie de la muestra en mm². El FS proviene de dividir el número total de focos en la muestra por el área total de la glándula y multiplicando el resultado por 4, dando a la puntuación de FS como XX focos por 4 mm².²⁸

Por encima de FS de 10, los focos son típicamente confluentes y a menudo se aplica una puntuación arbitraria de 12.¹⁹

Puede haber glándulas dominadas por características asociadas con NSCS o SCS, sin evidencia de cualquier foco de linfocitos adyacente al parénquima normal; por lo tanto, debe reportarse también extensión (ausente, leve, moderada, grave) de atrofia, fibrosis y dilatación del conducto.²⁶

La formación de centros germinales está presente en un tercio de los pacientes, las cuales están formados por agregados de linfocitos B y T.^{19,28} Hay un fuerte acuerdo de que la presencia de estructuras de Centros Germinales (CG) debe ser reportadas en la práctica habitual, ya que estudios reportan asociación con mayor FS.^{19,26,27} Son una fuente de producción de quimiocinas linfoides ectópicas (CXCL13 y CCL21 y CXCL12) y la activación de enzimas por parte del sistema inmune.^{19,28} Los CG se detectan con HE. Se puede utilizar tinción adicional como linfoma 6 de células B (BCL-6) y CD 21. El CD21, es un marcador de células dendríticas foliculares y CD-3 y CD20 para definir mejor la presencia de CG, aunque por sí mismo el CD21 no indica la presencia de CG, se espera la presencia de una red de células dendritis foliculares junto con la agregación de células B y células T en todos.²⁶

La tinción CD3 y CD20 permitirá el cálculo de la proporción de células B/T en los focos.²⁶

Algunos participantes del consenso abogaron por la medición de células plasmáticas IgA e IgG, aunque sin suficiente apoyo. También con la expresión de antígenos de clase II. También recomiendan que los ensayos clínicos que utilizan el FS tengan dos observadores que informen de su variabilidad interobservador y que califiquen las muestras de forma ciega al orden temático y cronológico. Lo ideal sería almacenar la morfometría de imágenes de alta resolución de cada muestra para facilitar futuros estudios comparativos.²⁶

En la MSGB se pueden observar diferentes cambios que suceden a lo largo del curso de la enfermedad, en las etapas iniciales se destaca la presencia de infiltrado inflamatorio crónico interlobulillar y periductal sin pérdida de la arquitectura. A lo largo del infiltrado inflamatorio crónico se observa alteración de la arquitectura, dado por la reducción del parénquima acinar e hiperplasia ductal. También se ha observado aumento de la angiogénesis, y acumulación de material hialino en el

lumen de ductos con alteración arquitectural y alrededor de vasos sanguíneos.¹⁹ Entre los criterios histopatológicos de las glándulas salivales menores en la evaluación del SS son:

- **DENTRO DE LIMITES NORMALES:** Arquitectura normal, acinos normalmente agrupados con escasos plasmocitos y ninguno o escasos linfocitos dispersos en el parénquima. Algunas células plasmáticas dispersas son normales y tienen como función secretar IgA.
- **SIALOADENITIS LINFOCITIS FOCAL (SLF):** presencia de uno o más focos que contienen agregados densos de 50 o más linfocitos (la mayoría tiene cientos o más) usualmente localizados a nivel periductal. Estos focos son adyacentes a acinos mucosos de apariencia normal. Los lóbulos o lobulillos carecen de la dilatación ductal y contienen escasas células plasmáticas. Este diagnóstico se designa cuando estos focos son la única inflamación presente en una muestra, o la característica más prominente. Cuando esta la SLF se debe calcular el FS.
- **Sialoadenitis crónica no específica (SCNE):** la presencia de infiltrado focal o disperso de linfocitos y macrófagos que no son inmediatamente adyacente a acinos de aspecto normal y situado en los lóbulos de las glándulas. Los lóbulos o las glándulas enteras exhiben una combinación de leve a moderada atrofia acinar, fibrosis intersticial y dilatación ductal.
- **SIALODENITIS CRONICA ESCLEROSANTE (Sce):** es una etapa avanzada de la SCNE en el que la fibrosis intersticial, varios patrones de inflamación crónica (dispersos o focal) y atrofia acinar predominan.
- **INFLAMACION GRANULOMATOSA:** Esta presente cuando hay grupos de macrófagos (CD68 +), con o sin células gigantes multinucleadas y necrosis ausente.
- **LINFOMA MALT:** Se diagnostica en las glándulas salivales menores que presenta infiltración linfocítica difusa con pérdida de la arquitectura glandular. El estudio de inmunohistoquímica se caracteriza por la presencia de linfocitos CD20+, linfocitos CD3+ dispersos, y pocas o ninguna célula dendrítica folicular (CD2+ o CD23+)

- **ATROFIA ACINAR:** De diferenciación del epitelio acinar y/o pérdida de parénquima de la glándula, con sustitución por adipocitos o fibrosis.
- **ADIPOSIS:** sustitución de parénquima normal por adipocitos.
- **CENTROS GEMINALES:** infiltrados bien circunscritos de linfocitos (mayor o igual a 50 células) con presencia de una zona oscura densa y una zona mas clara dentro del parénquima salival).
- **DILATACION DUCTAL:** Lumen del conducto aumentado de tamaño con aplanamiento del epitelio.
- **FIBROSIS:** fibrosis colágena rodeando los conductos o formando espacios que disocian los lobulillos y encerrando los acinos.
- **LESION LINFOEPITELIAL:** Infiltrado inflamatorio mononuclear permeando el epitelio glandular.

Además del infiltrado inflamatorio, se ha observado que los pacientes con SS tienen cambios morfológicos y moleculares en las células acinares y ductales, las cuales están relacionadas con los cambios en la polaridad y la diferenciación celulares. Estas alteraciones morfológicas pueden explicarse por la ruptura de las uniones estrechas hemidesmosomas, complejos de polaridad y del citoesqueleto. Curiosamente estas alteraciones se encuentran en pacientes con SS con poco infiltrado inflamatorio o en localizaciones diferentes al infiltrado linfoide.¹⁹

VI. UTILIDAD DE LA BGSM EN SINDROME DE SJOGREN

A. Para el Diagnostico

El paso inicial en el diagnóstico de SS es determinar objetivamente la presencia de síndrome seco. Las pruebas oculares incluyen la prueba de Schirmer para medir la producción de lagrime, y la evaluación del daño corneal con uso de tintes. La evaluación objetiva de la secreción salival es por cuantificación del flujo salival no estimulado o estimulado, y/o la gammagrafía.²⁹

Los autoanticuerpos son claves marcadores serológicos de autoinmunidad. En más del 80 % se encuentran anticuerpos antinucleares positivos. El factor reumatoide se presenta en 50 % de los casos. Tanto los ANA como el FR, no se incluyen en los criterios diagnósticos por la baja especificidad. Los anti-Ro se encuentran en más del 70 % de los casos. Los anti-La se encuentran en un 50 % de los casos.²⁹

La sialoadenitis linfocítica focal (SLF) es el Gold estándar para el diagnóstico del síndrome de Sjögren.³⁴

Los criterios de la European Classification Criteria (AECG) son usados desde el 2002 para la clasificación de la enfermedad. Estos criterios requieren evidencia de un proceso autoinmune específico para SS (ya sea la detección de anti-Ro y/o anti-La, o la presencia de FLS en la biopsia de glándula salival), con una sensibilidad del 93.5 % y una especificidad del 94 %.²⁹ En el 2012, Shiboski et al, propusieron unos nuevos criterios de clasificación (conocidos como ACR criterios), los cuales son similares a los AECG, con una sensibilidad del 92.5 % y especificidad del 95.4 %.³⁰

La biopsia de glándula salival es una herramienta ampliamente utilizada para el diagnóstico de varias enfermedades reumatológicas, especialmente el Síndrome de Sjögren, linfoma que acompaña al Síndrome de Sjögren (SS), sarcoidosis, amiloidosis y enfermedad relacionada con IgG4.³¹

La biopsia es aceptada por la asociación Americana de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) para apoyar el diagnóstico y clasificar el SS.^{29,30,31} La biopsia es particularmente útil para evaluar pacientes con manifestaciones no específicas, extraglandulares, enfermedad muy temprana o negatividad de autoanticuerpos.^{31,32} En centros donde la biopsia se realiza con frecuencia hasta el 40 % de los casos son autoanticuerpos negativos.³⁴ También tiene utilidad para estadificar la enfermedad, proporcionar pronóstico y monitorear el cambio de la enfermedad con las intervenciones terapéuticas.^{29,30}

La sensibilidad y especificidad es mayor a 80 %, con un alto valor predictivo positivo. Una revisión sistémica de estudios de PUBMED y EMBASE, se encontró una sensibilidad de 63.5 a 93.7 %, y una especificidad de 61.2 a 100 %,

encontrándose una falta de información sobre el valor diagnóstico de MSGB, así como la especificidad y los valores predictivos positivos altos, con una sensibilidad variable.³¹ En un estudio reciente se encontró una sensibilidad del 95.4 %, especificidad del 76.4 %, 63.6 % de Valor predictivo positivo y 87.5 % de Valor predictivo negativo.³³ En una revisión sistémica de 238 publicaciones identificadas inicialmente, 9 fueron incluidas en el estudio. La sensibilidad de MSGB osciló entre 63,5% y 93,7% y la especificidad de 61,2% a 100%. La especificidad fue > 89% en seis estudios. El valor predictivo positivo osciló entre el 74.2 y el 100, 6 de ellos con VPP mayor a 85.³⁵

Se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre MSGB y autoanticuerpos. Los más sensibles son los ANAs (84 %), y los más específicos los anti-Ro y La, y el FR (78 %). Siendo útil la MSGB en el diagnóstico de pacientes seronegativos.³⁴

B. Valor pronóstico de la enfermedad.

Se ha observado que la proporción de células B es más alta en lesiones avanzadas, con puntajes FS más altos y lesiones inflamatorias más graves, así como manifestaciones sistémica y extraglandulares, incluyendo el linfoma.³⁶

Un FS más alto predice una mayor disminución de la secreción salival. Un FS mayor o igual a 3 se ha asociado con un mayor riesgo de linfoma, hipocomplementemia en especial C4, hipogammaglobulinemia, doble asociación con anti-Ro y LA.²⁶

Se analizaron retrospectivamente 174 pacientes con SSp comparando los resultados histológicos de FS y porcentaje de células plasmáticas IgA, IgM e IgG, con los resultados de la enfermedad como linfoma no Hodgking (LNH), índice de actividad de la enfermedad (ESSDAI) y número total de manifestaciones extraglandulares. Se encontró que el FS igual o mayor de 3 tenía un valor predictivo positivo del 16 % para linfoma y un valor predictivo negativo del 98 %, y en el modelo de regresión múltiple contribuyó de manera significativa e independiente al desarrollo de LNH.³⁷

La detección de centros germinales se asocia con una enfermedad más severa, incluyendo células B con características de hiperactivación. (19, 20) La formación de CGs pueden estar presentes en un tercio de los pacientes. Los CGs están formado por el agregado y la organización de linfocitos B y T, y está caracterizado por la activación y proliferación de linfocitos B y redes de CD. La organización de CGs es una fuente de producción de quimiocinas linfoides ectópicas (CXXL13 y CCL21 y CXCL12) y la activación de enzimas por parte del sistema inmune, como ejemplo la desaminasa de citidina inducida por activación (AID), una enzima asociada a la maduración de linfocitos B, la cual es expresada por las fCD CD21+.¹⁹

Theander et. Al, evaluaron 175 biopsias de dos cohortes suecas de pacientes con SSp, encontrándose que 7 de estos pacientes desarrollaron LNH durante 1855 pacientes-año en riesgo, con una media de aparición de 7 años después de la biopsia diagnóstica, reportándose presencia de CG positivos en 6 de estos pacientes.³⁸

Sene et al. Valoraron retrospectivamente las biopsias GSM en 150 pacientes con SS primario. Se diagnosticó LNH en 8 pacientes (6.96 %) y estructuras tipo CG en 19 pacientes (16.5 %). La presencia de CG se asoció con un aumento del riesgo de aparición de linfoma 7.8 veces.³⁹

Otras características histopatológicas con implicaciones clínicas son la infiltración de células linfoides, la atrofia y fibrosis, están correlacionados con la disminución en la secreción del flujo salival, y con el tratamiento con Abatacept. Y la dilatación ductal se ha asociado con cirrosis biliar primaria.¹⁸

El SS se ha asociado con una reducción en la proporción de células plasmáticas IgA a IgG. Los FS más altos también están asociados con un aumento en la proporción de células B/T, con asociaciones adicionales reportadas que incluyen la reducción de la proporción CD4/CD8 y el aumento de la infiltración de macrófagos CD 68 +.²⁶

C. Utilidad para evaluar respuesta a tratamiento.

Hasta la fecha se han realizado tres estudios evaluando los cambios histopatológicos con el uso de tratamiento biológico, dos estudios con Rituximab ^{40, 41} y uno con Abatacept.⁴³ En los dos estudios con Rituximab observaron cambios histopatológicos relevantes, el primer estudio realizado por Pijpe et al,⁴⁰ evaluaron la BGSM antes y después de 12 semanas con el medicamento, observando a nivel histopatológico reducción del infiltrado linfocítico, del número de CGs, y del número y del tamaño de sialoadenitis linfopitelial. Carubbi et al,⁴¹ también observaron reducción en el FS y del número de CGs utilizando Rituximab durante 120 semanas. Mientras que el estudio realizado por Alder et al, utilizando Abatacept durante 24 semanas, no encontraron diferencia en el FS, pero si observaron reducción de linfocitos T FoxP3+ y del número de linfocitos B y T.⁴²

J. Pijpe et al. 2009, evaluaron el efecto de la terapia con Rituximab en la histopatología del tejido parotídeo en pacientes con SS primario y la correlación de los hallazgos histológicos con la velocidad de flujo y la composición de la saliva parotídea. Estudio fase II, se obtuvo una muestra de biopsia de parótida incisional de 5 pacientes con SS primaria antes y 12 semanas después del tratamiento con Rituximab (4 infusiones de 375 mg/m²). De estos, 4 pacientes mostraron un aumento del flujo salival y normalización de la concentración de sodio salival inicialmente aumentada. Se redujo el infiltrado linfocítico, con una disminución de la proporción de células B: T y desaparición parcial de los centros germinales. La cantidad y extensión de las lesiones linfopiteliales disminuyó en 3 pacientes y estuvo completamente ausente en 2 pacientes.⁴⁰

Carubbi F. et al. 2013. A 41 pacientes con SSp precoz y enfermedad activa (ESSDAI igual o mayor de 6), fueron tratados con Rituximab o FARME en dos centros de Reumatología y se dio seguimiento durante 120 semanas. La evaluación clínica fue realizada por ESSDAI cada 12 semanas hasta la semana 120 y por la actividad de la enfermedad global auto-informada dolor, síntomas de sequedad y fatiga, flujo de saliva no estimulada. Se obtuvieron dos biopsias de glándulas salivales de todos los pacientes, al momento de la inclusión en el estudio y en la semana 120. El estudio demostró que RTX produce disminución rápida y

pronunciada de ESSDAI y otros parámetros clínicos en comparación con FARMES. No se informaron eventos adversos en los dos grupos. También se observó que el RTX fue capaz de reducir el infiltrado glandular, interferir con la compartimentación B/T, y en consecuencia, con la formación de estructuras linfoides ectópicas y estructuras similares a centros germinales.⁴¹

Adler S, et al. 2013. Evaluaron los cambios histológicos, sanguíneos, serológicos y clínicos en respuesta al tratamiento con Abatacept en pacientes con SSp. SE obtuvieron muestras de sangre, saliva y biopsia de glándulas salivales menores a 11 pacientes antes y después de la última de 8 dosis de Abatacept. El número de focos linfocíticos disminuyó significativamente. El número de células T FoxP3 + locales disminuyó significativamente en el porcentaje de infiltrados linfocíticos totales. En la sangre periférica las células B aumentaron. Las gammaglobulinas disminuyeron, pero la reducción de IgG no alcanzó significación. La producción de saliva aumentó significativamente.⁴²

VII. PERSPECTIVAS

La biopsia de glándula salival tiene problemas aun con la estandarización de los hallazgos histológicos. Limitaciones como la estabilidad de la puntuación focal en biopsias repetidas durante un largo periodo de tiempo; pobre acuerdo para la detección y cálculo del FS y la SLF, con variabilidad importante interobservador; falta de concordancia para la presencia de dilatación del conducto y fibrosis.

Falta determinar la importancia que tiene en el pronóstico de aspectos como el tamaño de los focos y el área total de los focos; explorar una mejor caracterización de estructuras similares a CGs; enumerar la proporción media de células B/T focales, ya que pueden ser indicativas de gravedad de la lesión; la proporción de células plasmáticas en un área definida. El valor relativo de cada una de estas medidas como biomarcador de prueba aún no se ha determinado.

Estandarización de los resultados del análisis de las biopsias de glándulas salivales en el contexto de respuesta a tratamientos, esto por el mayor interés en la utilización de biológicos.

VIII. CONCLUSIONES

La Biopsia de Glándula Salival Menor tiene un papel fundamental en el diagnóstico de Síndrome de Sjögren. Junto con los niveles de anticuerpos ENAs son el estándar de oro para el diagnóstico, en especial si no se cuenta con positividad a estos anticuerpos. La técnica para la obtención de la muestra es sencilla, con pocas complicaciones. No se puede dejar de lado el hecho de que exista problemas con la estandarización del análisis de resultados, así como la variabilidad interobservador. Sin embargo, esto no implica pérdida de su utilidad. También, como se comentan en párrafos anteriores, ayuda para una mejor determinación del pronóstico y evolución de la enfermedad. Incluso se espera que pueda aplicarse como una herramienta objetiva para medir la respuesta al tratamiento.

RECURSOS

Recursos Humanos

- Investigador

Recursos Físicos y Materiales

- Computadora con sistema de internet.

ÉTICA

El presente trabajo cumple con los requisitos exigidos por la Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud y se cataloga como investigación nivel I, investigación sin riesgo, de acuerdo con el Art. 17 de dicho reglamento, ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos retrospectivos o prospectivos y en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencional de las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta, respetando además la confidencialidad de los datos. Y de acuerdo al artículo 23 de la Ley General de Salud, como investigación con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado. Este protocolo de investigación respetará los preceptos éticos para las investigaciones médicas en seres humanos adoptados por la asamblea mundial de Helsinki 2004, y toma en cuenta los lineamientos establecidos en la NOM-012-SSA3-2012.

De igual forma cumple con los lineamientos establecidos por el Reglamento de Investigación en Salud de la Secretaría de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, Sivils K, Theander E, Tzioufas A, Ramos-Casals M. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16047.
- 2.- Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, Egrilmez S, Akalin T. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(5): 379-83.
- 3.- Maldini, C. *et al.* Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, Egrilmez S, Akalin T. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(5):379-83.
- 4.- Kvarnström M, Ottosson V, Nordmark B, Wahren-Herlenius M. Incident cases of primary Sjögren's syndrome during a 5-year period in Stockholm County: a descriptive study of the patients and their characteristics. *Scand J Rheumatol*. 2015;44(2):135-42.
- 5.- Weng MY, Huang YT, Liu MF, Lu TH. Incidence and mortality of treated primary Sjogren's syndrome in Taiwan: a population-based study. *J Rheumatol*. 2011;38(4):706-8.
- 6.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, Trilla A, Stone JH, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Google-driven search for big data in autoimmune geoeidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):670-9.
- 7.- Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, Gottenberg JE, Mariette X, Bombardieri S, de Vita S, Mandl T, Ng WF, Kruize AA, Tzioufas A, Vitali C, Buyon J, Izmirly P, Fox R, Ramos-Casals M; Eular Sjögren Syndrome Task Force. Early diagnosis of primary

Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12(2):137-56.

8.- Albrecht J, Atzeni F, Baldini C, Bombardieri S, Dalakas MC, Demirkesen C, Yazici H, Mat C, Werth VP, Sarzi-Puttini P. Skin involvement and outcome measures in systemic autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(1 Suppl 40):S52-9.

9.- Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, Rascón FJ, Qanneta R, Pérez-Alvarez R, Ripoll M, Akasbi M, Pinilla B, Bosch JA, Nava-Mateos J, Díaz-López B, Morera-Morales ML, Gheitasi H, Retamozo S, Ramos-Casals M; SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(2):348-55.

10.- Manuel RC, Pilar BZ, Raphaële S, Hendrika B, Simon J B, Thomas D, Jacques-Eric G, Xavier M, Elke T, Stefano B, Salvatore V, Thomas M, Wan-Fai N, Aike K, Athanasios T, Claudio V; EULAR Sjögren Syndrome Task Force. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1245. doi: 10.1093/rheumatology/kex157. Erratum for: *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(12):2230-8.

11.- Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, Huang DF. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc.* 2014;77(2):75-82

12.- Moore LK, Dailey AF, Agur A. MOORE Anatomía con orientación clínica. LWW. 2013; 7; 720-780

13.- Kierszenbaum LA, Abraham L. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology.* Philadelphia. Elsevier Saunders, 2012; 17; 575-60

- 14.- Comini LV, Lazio MS, Taverna C, Luparello P, Maggiore G, Martelli F, Novelli L, Santoro GP. A new, easy, and swift technique for minor salivary gland biopsy in Sjogren's syndrome. *Laryngoscope*. 2020 Apr;130(4):873-875.
- 15.- Varela-Centelles P, Seoane-Romero JM, Sánchez-Sánchez M, González-Mosquera A, Diz-Dios P, Seoane J. Minor salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: a review and introduction of a new tool to ease the procedure. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(1):20-3.
- 16.- Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum*. 2008;59(5):714-720.
- 17.- Lida Santiago M, Seisedos MR, García Salinas RN, Secco A, Marino Claverie L, Techera L, Takashima L, Aicardi P, Sandi Rosales MA, Knobel E, Magri SJ, Catalán Pellet AC. Frequency of complications and usefulness of the minor salivary gland biopsy. *Reumatol Clin*. 2012;8(5):255-8.
- 18.- Vitali C, Moutsopoulos HM, Bombardieri S. The European Community Study Group on diagnostic criteria for Sjogren's syndrome. Sensitivity and specificity of tests for ocular and oral involvement in Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1994; 53: 637-4.
- 19.- Parra Medina R, Polo JF, Rojas Villegas A. Interpretación de la biopsia de glándula salival menor en el síndrome de Sjögren. Correlación clínico-patológica, *Rev Colomb Reumatol* . 2020;27(2):82–89
- 20.- Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):416-20

- 21.- Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2010;34:400–7.
- 22.- Radfar BA, Brown RM, Bowman SJ, Barone primary Sjogren's syndrome with a focus on lymphocytic its potential as a clinical trials biomarker. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1645-50
- 23.- Vitali C. Immunopathologic differences of Sjogren's syndrome versus sicca syndrome in HCV and HIV infection. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13: 233.
- 24.- Goules AV, Kapsogeorgou EK, Tzioufas AG. Insight into pathogenesis of Sjögren's syndrome: Dissection on autoimmune infiltrates and epithelial cells. *Clin Immunol.* 2017;182:30-40.
- 25.- Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(7):2021-30.
- 26.- Fisher BA, Jonsson R, Daniels T, Bombardieri M, Brown RM, Morgan P, Bombardieri S, Ng WF, et al. Standardisation of labial salivary gland histopathology in clinical trials in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1161-1168.
- 27.- Stewart CM, Bhattacharyya I, Berg K, Cohen DM, Orlando C, Drew P, et al. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:392–402.
- 28.- Retzlaff KJ. ACR Winter Rheumatology Symposium: The Search for Answers in Sjogren Syndrome. *The Rheumatologist*:2013.
- 29.- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the

European criterio proposed by the American–European Consensus Group. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 554–558

30.- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64(4): 475-87.

31.- Carubbi f., Alunno A., Gerli R., Giacomelli R. Histopathology of salivary glands. Review. *Reumatismo*, 2018; 70 (3): 146-154.

32.- Caporali R, Bonacci E, Epis O, Bobbio-Pallavicini F, Morbini P, Montecucco C. Safety and usefulness of minor salivary gland biopsy: retrospective analysis of 502 procedures performed at a single center. *Arthritis Rheum.* 2008; 59(5): 714-20.

33.- Wicheta S, Van der Groen T, Faquin WC, August M. Discrepancies in Interpretation of the Minor Salivary Gland Biopsy in the Diagnosis of Sjögren Syndrome. *J Oral Maxillofac Surg.* 2019; 77(8): 1628-1635.

34.- Santiago ML, Seisededos MR, Garcia Salinas RN, Catalán Pellet A, Villalón L, Secco A. Usefulness of antibodies and minor salivary gland biopsy in the study of sicca syndrome in daily clinical practice. *Reumatol Clin.* 2015; 11(3): 156-60.

35.- Guellec D, Cornec D, Jousse-Joulin S, Marhadour T, Marcorelles P, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Diagnostic value of labial minor salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome: a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2013; 12(3): 416-20.

36.- Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, Brokstad K, Jonsson R, Jonsson MV. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8): 1363-8.

- 37.- Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FP, Bijlsma JW, van Roon JA. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(8):1537-1540
- 38.- Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, Brokstad K, Jonsson R, Jonsson MV. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70(8): 1363-8.
- 39.- Sène D, Ismael S, Forien M, Charlotte F, Kaci R, Cacoub P, Diallo A, Dieudé P, Lioté F. Ectopic Germinal Center-Like Structures in Minor Salivary Gland Biopsy Tissue Predict Lymphoma Occurrence in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2018; 70(9): 1481-1488.
- 40.- Pijpe J, Meijer JM, Bootsma H, Van Der Wal JE, Spijkervet FKL, Kallenberg CGM, et al. Clinical and histologic evidence of salivary gland restoration supports the efficacy of rituximab treatment in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 3251–6.
- 41.- Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: a prospective, multi-center, follow-up study. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R172
- 42.- Adler S, Körner M, Förger F, Huscher D, Caversaccio MD, Villiger PM. Evaluation of histologic, serologic, and clinical changes in response to abatacept treatment of primary sjögren's syndrome: A pilot study. *Arthritis Care Res.* 2013; 65: 1862–8.