

## Síndrome de Sjögren Primária: revisão sobre o diagnóstico e a imunopatologia

Primary Sjögren Syndrome: a review of diagnosis and immunopathology

Síndrome de Sjögren Primario: una revisión del diagnóstico y la inmunopatología

Natan Augusto de Almeida Santana<sup>1</sup>, Isabela de Paula Sá<sup>1</sup>, Hermínio Maurício da Rocha Sobrinho<sup>1,2</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Descrever o diagnóstico e a imunopatologia da Síndrome de Sjögren Primária (SSP). **Revisão bibliográfica:** A SSP é uma doença autoimune sistêmica, que promove, principalmente, dano inflamatório nas glândulas lacrimais e salivares, através da infiltração tecidual linfocitária e também pode afetar tecidos extraglandulares. Acerca de sua imunopatologia, sabe-se que as células T e B desempenham papéis igualmente relevantes. Estudos revelam que linfócitos T CD4+ e linfócitos T CD8+, secretam citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), produzidas pelas células Th1 e IL-17, produzida pela célula Th17, que colaboram para a inflamação e danos nas glândulas salivares. Já as células B são responsáveis pela formação de tecido linfóide ectópico e superprodução de autoanticorpos, principalmente de Anticorpos Antinucleares (ANA) e anticorpos anti-Antígeno A (anti-SSA), fundamentais no desenvolvimento da doença. A SSP é diagnosticada usando critérios diagnósticos do *American College of Rheumatology (ACR)* e *American-European Consensus Group (AECG)*. **Considerações finais:** A imunopatogenia da SSP envolve a participação de células T, células B, citocinas pró-inflamatórias e autoanticorpos. Melhorar o entendimento sobre a etiopatogenia da SSP é primordial para a elaboração de novos e mais eficazes métodos diagnósticos e a criação de opções terapêuticas inovadoras.

**Palavras-chave:** Síndrome de Sjögren, Diagnóstico, Patogênese, Autoimunidade.

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the diagnosis and immunopathology of Primary Sjögren's Syndrome (PSS). **Bibliographic review:** SSP is a systemic autoimmune disease, which mainly promotes inflammatory damage in the lacrimal and salivary glands, through lymphocytic tissue infiltration and can also affect extraglandular tissues. Regarding their immunopathology, it is known that T and B cells play equally relevant roles. Studies reveal that CD4+ T lymphocytes and CD8+ T lymphocytes secrete pro-inflammatory cytokines, such as Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and Interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), produced by Th1 cells and IL-17, produced by the Th17 cell, which contribute to inflammation and damage to the salivary glands. B cells, on the other hand, are responsible for the formation of ectopic lymphoid tissue and overproduction of autoantibodies, mainly Antinuclear Antibodies (ANA) and anti-A antigen (anti-SSA) antibodies, which are fundamental in the development of the disease. SSP is diagnosed using American College of Rheumatology (ACR) and American-European Consensus Group (AECG) diagnostic criteria. **Final considerations:** The immunopathogenesis of SSP involves the participation of T cells, B cells, pro-inflammatory cytokines and autoantibodies. Improving the understanding of the etiopathogenesis of SSP is essential for the development of new and more effective diagnostic methods and the creation of innovative therapeutic options.

**Keywords:** Sjögren's syndrome, Diagnosis, Pathogenesis, Autoimmunity.

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-Goiás), Goiânia – GO.

<sup>2</sup> Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia – GO.

## RESUMEN

**Objetivo:** Describir el diagnóstico e inmunopatología del Síndrome de Sjögren Primario (PSS). **Revisión bibliográfica:** La SSP es una enfermedad autoinmune sistémica, que promueve principalmente el daño inflamatorio en las glándulas lagrimales y salivales, a través de la infiltración de tejidos linfocíticos y que también puede afectar tejidos extraglandulares. En cuanto a su inmunopatología, se sabe que las células T y B juegan papeles igualmente relevantes. Los estudios revelan que los linfocitos T CD4+ y los linfocitos T CD8+ secretan citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), producidos por las células Th1 e IL-17, producida por las células Th17, que contribuyen a la inflamación y al daño de las glándulas salivales. Las células B, por su parte, son responsables de la formación de tejido linfoide ectópico y de la sobreproducción de autoanticuerpos, principalmente Anticuerpos Antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-antígeno A (anti-SSA), que son fundamentales en el desarrollo de la enfermedad. El SSP se diagnostica utilizando los criterios de diagnóstico del *American College of Rheumatology* (ACR) y del *American-European Consensus Group* (AECG). **Consideraciones finales:** La inmunopatogénesis de la SSP involucra la participación de células T, células B, citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos. Mejorar la comprensión de la etiopatogenia de SSP es esencial para el desarrollo de métodos de diagnóstico nuevos y más efectivos y la creación de opciones terapéuticas innovadoras.

**Palabras clave:** Síndrome de Sjögren, Diagnóstico, Patogénesis, Autoinmunidad.

## INTRODUÇÃO

As desordens autoimunes afetam cerca de 3% da população mundial, apresentando etiologia não totalmente esclarecida. Em geral, compõem um grupo heterogêneo de doenças que são indetectáveis por longos períodos antes do desenvolvimento de manifestações clínicas detectáveis e progressivo dano tecidual, que evolui para a destruição imunomediada dos tecidos afetados. Estas características colaboram para a dificuldade de diagnóstico precoce e instituição de um tratamento e manejo adequado do paciente (ZAAHUR M e ASIF AR, 2013; BOLON B, 2012).

Em 1933, o oftalmologista sueco, Henrik Sjögren, associou xerofítamia, xerostomia e aumento das glândulas salivares à artrite reumatoide e doença sistêmica, em um estudo realizado com 19 mulheres, entre 29 e 72 anos, no qual descreveu a história clínica e os achados histopatológicos das pacientes. Em 1956, o quadro clínico descrito pelo médico europeu foi reconhecido como Síndrome de Sjögren e, desde então, estudos vêm sendo realizados no intuito de compreender melhor o quadro clínico, histopatológico, imunogenético e sorológico desta doença (GOMES RS, et al., 2010).

A Síndrome de Sjögren tem estimada incidência de 6,2/100000 pessoas por ano e prevalência de 60,82/100000 pessoas por ano, sendo a segunda doença autoimune mais comum na população mundial. Além disso estima-se que afete cerca de 1 a 2 milhões de pessoas nos Estados Unidos, apesar destes dados acredita-se que a doença seja subdiagnosticada pela sua etiologia desconhecida e sintomas inespecíficos. (SINGH AG, et al., 2016). Ainda, cabe ressaltar que ela pode ocorrer em todas as idades, embora seja mais comum entre a quinta e sexta décadas de vida, e afeta principalmente mulheres, em uma proporção de 9:1. Para mais, foi relatado que os pacientes apresentam risco 44 vezes maior para desenvolvimento de linfoma que a população em geral, o que gera impacto sobre a taxa de mortalidade da doença, que está entorno de 1,38% (SINGH AG, et al., 2016).

É válido destacar que a Síndrome de Sjögren Primária (SSP) é uma doença autoimune sistêmica, que promove dano inflamatório nas glândulas lacrimais e salivares, através da infiltração tecidual linfocitária, produzindo a Síndrome Sicca, caracterizado pelo ressecamento glandular. O acometimento extraglandular ou sistêmico é bastante comum, podendo estar associado com risco aumentado para malignidade, principalmente por linfoma não-Hodgkin. Tal acometimento também pode afetar o sistema tegumentar, musculoesquelético, pulmonar, renal, hematológico e neurológico (BOTH T, et al., 2017; LIANG Y, et al., 2014; SINGH AG, et al., 2016).

Ademais, foram descritas três formas de apresentação para SSP, são elas: Síndrome Sicca, sintomas gerais e manifestações sistêmicas. A Síndrome Sicca corresponde a forma de apresentação clássica da doença, em que ocorre xeroflalmia; xerostomia e ressecamento vaginal. Os sintomas gerais são fadiga, dor crônica, depressão e ansiedade, desse modo, sendo responsável por trazer uma qualidade de vida significativamente inferior para os pacientes. As manifestações sistêmicas, presentes em até 71% dos casos, estão associadas com o aumento da morbimortalidade pela síndrome, pelo aparecimento de doenças cardiovasculares, doenças malignas de órgãos sólidos ou linfoides e infecções (BOTH T, et al., 2017). Acredita-se que as células T e B desempenham papéis relevantes para fisiopatologia da SSP (BOTH T, et al., 2017). Além disso, há evidências científicas do envolvimento de fatores genéticos para o risco individual da doença (HARRIS VM, et al., 2019).

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever o diagnóstico clínico-laboratorial, a imunopatologia e as principais complicações das manifestações sistêmicas da Síndrome de Sjögren. Tal abordagem é fundamental para ampliar o conhecimento médico sobre a síndrome e colaborar para melhorar qualidade de vida dos pacientes.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Aspectos Gerais da Síndrome de Sjögren Primária (SSP)

A SSP é uma doença que apresenta uma etiologia desconhecida. Sendo assim, suas causas e sua origem não são especificadas, fatos que dificultam o processo diagnóstico dessa síndrome. Ademais, é conhecido o fato dessa enfermidade apresentar sintomas inespecíficos e possuir, também, uma patogênese não completamente compreendida (BOTH T, et al., 2017).

Os achados clínicos presentes nas três formas de apresentação (síndrome sicca, sintomas gerais e manifestações sistêmicas) da SSP evidenciam uma redução na qualidade de vida dos pacientes e incapacidade para realização de atividades laborais, gerando impactos sobre sua atividade produtiva. Essas informações corroboram para a necessidade de investigação e estudo dessa síndrome, posto que, além de uma etiologia desconhecida e um difícil diagnóstico, esse tema apresenta escassos artigos (BOTH T, et al., 2017; MEIJER JM, et al., 2009; MILIN M, et al., 2016; SINGH AG, et al., 2016).

Alguns estudos ressaltam que a patogênese da SSP ainda não é completamente compreendida, apesar de acreditar-se que possua origem multifatorial, assim como seu prognóstico não é claro. Os fatores de risco desta doença, ainda são mal compreendidos, bem como as suas causas de mortalidade, não se sabe se alterações cardiovasculares e infecções são consideradas consequências fisiopatológicas da SSP, e faltam diretrizes específicas para definir o melhor método terapêutico (BOTH T, et al., 2017; BRITO-ZERÓN P, et al., 2016; SINGH AG, et al., 2016). Desse modo, fica ainda mais evidente a necessidade da realização de mais estudos com objetivo de melhor descrever essa síndrome e tentar fornecer subsídios para melhorar o seu diagnóstico e o conhecimento pela comunidade científica, já que este tema ainda é pouco conhecido e discutido no âmbito acadêmico. Assim, acredita-se que esses levantamentos são de extrema importância no meio científico, para que se possa compreender um pouco mais sobre esta doença.

### Imunopatologia

Acredita-se que, do ponto de vista imunológico, as células T e B desempenham papéis igualmente relevantes para fisiopatologia da SSP. No que diz respeito às células T, é visto que a presença, quase predominante, de linfócitos T CD4+ nas glândulas salivares evidencia sua potencial contribuição para a patogênese da SPP, uma vez que se sugere a existência de uma associação entre a SPP e os alelos de classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC II), ou seja, tem-se a hipótese que as células Th1 se liguem às moléculas de MHC II das Células Apresentadoras de Antígenos (APCs), como os linfócitos B, células dendríticas e macrófagos, iniciando uma resposta imune (**Quadro 1**) (BOTH T, et al., 2017; RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020; DU W, et al., 2021).

**Quadro 1 – Síntese dos principais aspectos imunopatológicos envolvidos na fisiopatologia da Síndrome de Sjögren Primária (SSP).**

Elemento Imunológico	Mecanismo de Ação	Consequências patológicas	Referências
<b>Linfócitos T CD4+</b>	<p>Reconhecimento de autoantígenos apresentados por células apresentadoras de antígenos (Células Dendríticas, Macrófagos, Monócitos).</p> <p>Ativação e expansão de clones de Linfócitos T antígenos específicos (Linfócitos T CD4+ autorreativos).</p> <p>Produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF-<math>\alpha</math>, IL-6, IL-17, IFN-<math>\gamma</math>) por clones de linfócitos T CD4+ autorreativos.</p>	<p>Infiltração de Linfócitos T (Th1, Th17, Tfh) em glândulas exócrinas.</p> <p>Processo inflamatório nos órgãos-alvo (ex.: glândulas salivares).</p> <p>Formação de estruturas linfoides ectópicas (semelhantes a centros germinativos).</p> <p>Desregulação da resposta imune adaptativa e ativação de clones de Linfócitos B e produção de autoanticorpos.</p> <p>Quebra da tolerância imunológica e danos teciduais e autoimunidade.</p>	<p>LUO J, et al. 2018.</p> <p>FU W, et al. 2018.</p> <p>VERSTAPPEN GM, et al., 2019.</p>
<b>Linfócitos T CD8+</b>	<p>As células T CD8+, também chamadas de linfócitos T citotóxicas (CTL), são os principais atores do sistema imune adaptativo contra patógenos intracelulares e células malignas.</p> <p>Secretam citocinas: IFN-<math>\gamma</math> e TNF-<math>\alpha</math>.</p> <p>Liberam grânulos citotóxicos.</p> <p>Liberam altos níveis de Fas-L após ativação para mediar a atividade da célula citotóxica direta.</p>	<p>Estão associados à assinatura gênica da SSP, estando nas glândulas salivares de pacientes com a síndrome.</p> <p>Foi identificado uma baixa frequência de células T CD8+ circulante, que pode estar associada à sua alta infiltração nos tecidos danificados.</p> <p>Conduz inflamações específicas na glândula lacrimal e salivar.</p>	<p>RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020.</p> <p>KUMAR BV, et al., 2018.</p>
<b>Linfócitos B</b>	<p>Infiltração linfocítica.</p> <p>Ativação de clones de Linfócitos B autorreativos e destruição tecidual de glândulas exócrinas.</p> <p>Formação de tecido linfóide ectópico.</p> <p>Superprodução de autoanticorpos (ANA e anti-SSA).</p> <p>Produção de citocinas pró-inflamatórias e regulatórias.</p> <p>Interação de células epiteliais das glândulas exócrinas com Linfócitos B e consequente apresentação de autoantígenos.</p>	<p>A IL-21 promove a regulação das subpopulações de Linfócitos B - Células B Associadas à Idade (ABCs), então sua hiperfunção, promove aumento da resposta das ABCs, resultando no aumento da produção de autoanticorpos, induzindo a danos teciduais.</p> <p>Células B de transição se diferenciam em CD21, IgD, IgM após a ativação por antígenos cognatos, conduzindo a o comprometimento funcional do tecido local e inflamação.</p> <p>MZBs acumulam-se nas glândulas salivares e promovem a destruição glandular, a partir da secreção de autoanticorpos.</p> <p>Célula B de memória promovem a formação de centros germinativos ectópicos nas glândulas exócrinas.</p>	<p>BOTH T, et al., 2017.</p> <p>DU W, et al., 2021.</p> <p>SHEN L, et al., 2016.</p>

Elemento Imunológico	Mecanismo de Ação	Consequências patológicas	Referências
<b>Autoanticorpos</b>	<p>Ativação de clones de Linfócitos B/Plasmócitos autorreativos por antígenos de componentes das glândulas exócrinas (Ex. glândulas salivares e lacrimais).</p> <p>Superprodução de autoanticorpos, principalmente, Antinucleares (ANA), Anti-antígeno A (Anti-Ro/SSA) e o Anti-antígeno B (Anti-La/SSB).</p>	<p>Reação de autoanticorpos nas glândulas salivares e demais tecidos-alvo, envolvidos com a exocrinopatia autoimune da doença, levando ao acúmulo de células B de memória CD27+, induzindo a apoptose das células epiteliais delas.</p> <p>A presença dos autoanticorpos é um marcador importante para o diagnóstico da SSP.</p> <p>A presença de autoanticorpos, como fator reumatoide e crioglobulinas comumente associam-se com a ocorrência de poliautoimunidade</p>	<p>HUANG Y, et al., 2013.</p> <p>TZIOUFAS AG, et al., 2012</p>
<b>Células Apresentadoras de Antígenos (APCs)</b>	<p>Interação de células epiteliais das glândulas exócrinas com Células Apresentadoras de Antígenos (APCs) e consequente apresentação de autoantígenos para Linfócitos T.</p> <p>Secreção de quimiocinas por APCs ativadas e recrutamento de Linfócitos T e B para as glândulas exócrinas.</p> <p>Ativação de clones de Linfócitos T e produção de citocinas pró-inflamatórias.</p>	<p>As células Th1 se ligam-se às moléculas de MHC II das APCs), como os linfócitos B, células dendríticas e macrófagos, induzindo aumento da autoanticorpos e produção de citocinas inflamatórias.</p> <p>Esse processo leva a apoptose de células epiteliais promoção de danos teciduais, comprometimento funcional e inflamação, os quais contribuem para o desenvolvimento da exocrinopatia.</p> <p>Participa da formação de estruturas linfoides ectópicas, associadas ao surgimento da manifestações extra-glandulares.</p>	<p>BOTH T, et al., 2017.</p> <p>DU W, et al., 2021.</p> <p>HUANG Y, et al., 2013.</p> <p>RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020.</p> <p>FU W, et al., 2018.</p>

Fonte: Santana NAA, et al., 2022.

Além do mais, citocinas pró-inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e o Interferon gama (IFN- $\gamma$ ), produzidas pelas células Th1 e IL-17, produzida pela célula Th17, estão aumentadas em biópsias realizadas nas glândulas salivares de pacientes, e, justamente, os linfócitos T CD8+, também chamado de linfócito T citotóxico, secretam o TNF- $\alpha$  e o IFN- $\gamma$ , da mesma forma que o Th1, além de outros grânulos citotóxicos, sendo as principais células mediadoras do sistema imune adaptativo contra patógenos intracelulares e células malignas, sendo que na SSP, foi notado que esse tipo de célula se apresenta diminuída na população de linfócitos circulantes, podendo estar relacionados à sua alta infiltração nos tecidos danificados, fato o qual estudos evidenciam que as células T CD8+ citotóxicas que conduzem a implicações patológicas (**Quadro 1**) (BOTH T, et al., 2017; RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020; DU W, et al., 2021).

Já, em relação às células B, evidências sugerem que promovem a secreção de anticorpos/autoanticorpos e apresentação de antígenos próprios, levando também à ativação do sistema imune induzindo à quebra da tolerância imunológica a tecidos próprios e desenvolvimento de autoimunidade. A ativação celular via receptores Toll-Like (TLR), por vírus e por imunocomplexos desempenham papel importante no processo inflamatório autoimune (**Quadro 1**) (BOTH T, et al., 2017).

Acerca das células B, compreende-se que apresentam envolvimento crítico no desenvolvimento da doença, a partir da formação de tecido linfóide ectópico e superprodução de autoanticorpos, principalmente de Anticorpos Antinucleares (ANA) e anticorpos anti-Antígeno A (anti-SSA), além da produção de citocinas inflamatórias ou regulatórias e apresentação de antígenos. Dessa forma é fundamental compreender o papel dos subconjuntos de células B, os quais podem apresentar funções patogênicas ou protetoras (**Quadro 1**) (DU W, et al., 2021; FASANO S, et al., 2020; SHEN L, et al., 2016).

As subpopulações de Células B com funções patogênicas, são constituídas pelas Células B positivas para o receptor Fc-Like 4 (FcRL4+), responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6) e apresenta capacidade de diferenciação em Células Secretoras de Anticorpos (ASCs); pelas Células B Associadas à Idade (ABCs): são positivas para CD11c<sup>+</sup> CD23<sup>+</sup>, expressam elevados fatores de transcrição (T-bet), sendo potentes apresentadores de antígenos, altos níveis de citidina desaminase, apresentando relações importantes com linfomas de células B, promovem aumento na produção de autoanticorpos, principalmente, anticorpos anticitoplasmáticos e antinucleares, secretam inúmeras citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$ ), além de expressar altos níveis do Fator de Regulação para Ativação de Células B (BAAF) (RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020; DU W, et al., 2021).

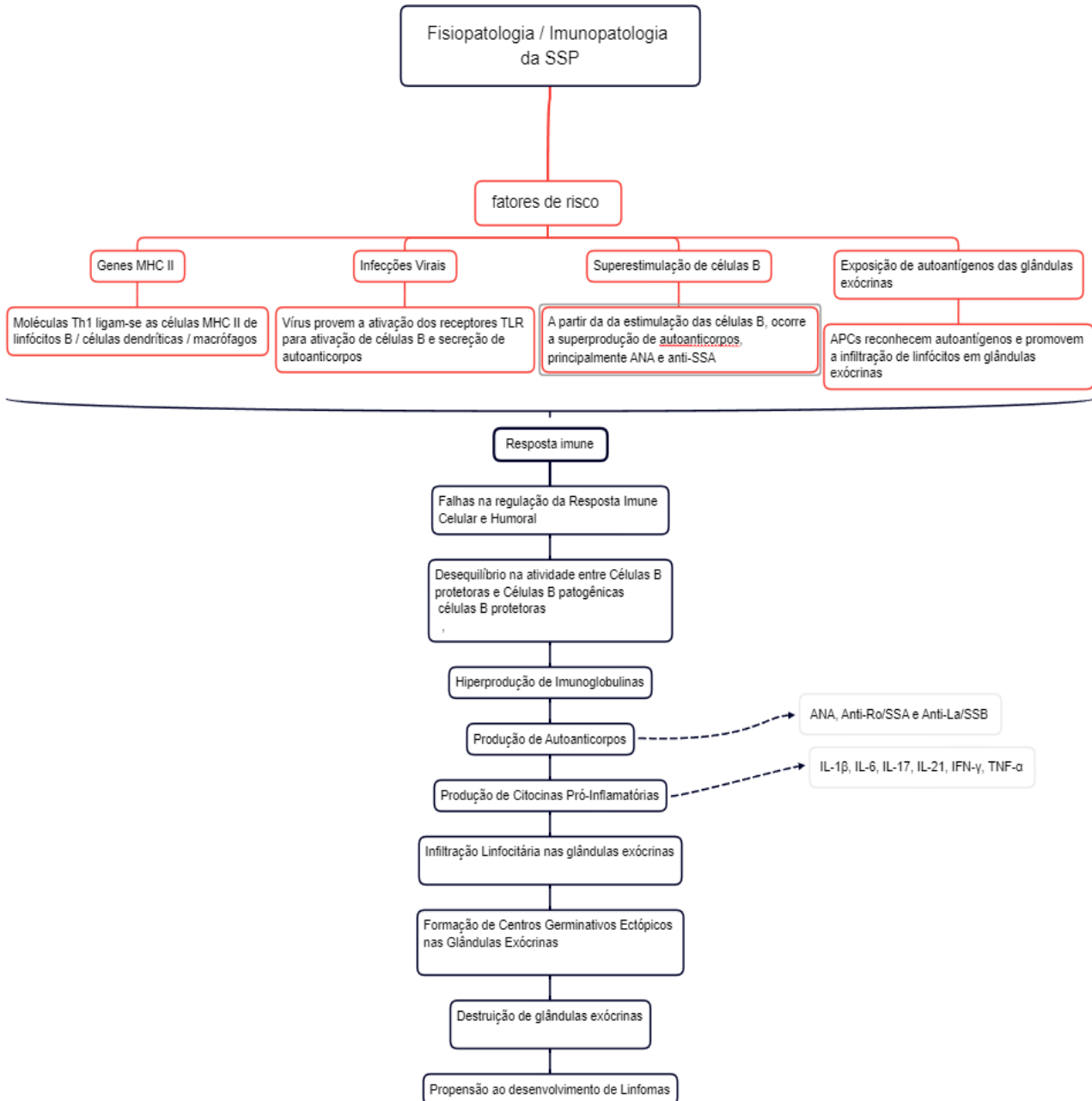
As Células B da Zona Marginal (MZB): expressam altos níveis de CD21, promovem a destruição glandular a partir da secreção de autoanticorpos e estão intimamente relacionados ao desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin; células B de Transição: promove a produção de anticorpos, levando ao comprometimento funcional do tecido local e inflamação, ao se diferenciarem em CD21, IgD e IgM; Célula B de Memória: expressam CD27<sup>+</sup> e receptores para quimiocinas (CXCR4, CXCR5) e promovem a formação de centros germinativos ectópicos nas glândulas exócrinas; Células Plasmáticas (PCs): expressam CD19<sup>+</sup>CD27<sup>+</sup>CD138<sup>+</sup>, produzem grandes quantidades de autoanticorpos, principalmente ANA, e aumentam o foco de infiltração linfocítica nas glândulas salivares (DU W, et al., 2021; FASANO S, et al., 2020; SHEN L, et al., 2016).

Já a respeito do subconjunto de funções protetoras, tem-se as Células B Regulatórias (B reg): regulam negativamente a resposta imune, a inflamação autoimune através da produção de IL-10, IL-35 e GrB e promovem restrição da resposta Th1; células plasmáticas reguladoras: expressa receptor inibitório LAG-3, que regula a secreção IL-10, para suprimir a patogênese autoimune além de interferir na sinalização dos receptores Toll-like. Contudo, o subconjunto de células protetoras encontra-se diminuídas na SSP (DU W, et al., 2021).

Os autoanticorpos apresentam papel relevante na investigação da SSP, podendo servir como marcador diagnóstico da doença, indicar associação com outras doenças autoimunes, além de apresentar importante papel patogênico. Dentre os autoanticorpos é fundamental destacar o Anti-Ro/SSA e o Anti-La/SSB, posto que se encontram aumentados na saliva dos pacientes com SSP, onde ocorre a produção dessas substâncias, implicando no potencial envolvimento na exocrinopatia autoimune dessa doença. Cabe destacar

que a existência de autoanticorpos, como fator reumatoide e crioglobulinas podem indicar a ocorrência de poliautoimunidade no prognóstico do paciente (**Figura 1**) (HUANG Y, et al., 2013; TZIOUFAS AG, et al., 2012).

**Figura 1** – Ilustração esquemática da Imunopatologia da Síndrome de Sjögren Primária.



**Nota:** Imagem construída por meio do software XMind Copyright © 2021 Edrawsoft.

**Fonte:** Santana NAA, et al., 2022. Fundamentada em: Both T, et al., 2017; Du W, et al., 2021; Fu W, et al., 2018; Ríos-Ríos WJ, et al., 2020.

Estudos genéticos revelam que há a presença de componentes genéticos para o risco individual da doença, sendo o principal fator risco encontrado no cromossomo 6 no complexo principal de histocompatibilidade estando associado com alelos do antígeno leucocitário humano (HLA) classe II, sendo os possíveis genes envolvidos: Fator 1 de Células B Iniciais (EBF1), Linfoide B tirosina quinase (BLK), Membro A da Família com similaridade de sequência 167 (FAM167A), Fator de Necrose Tumoral Alfa induzido por

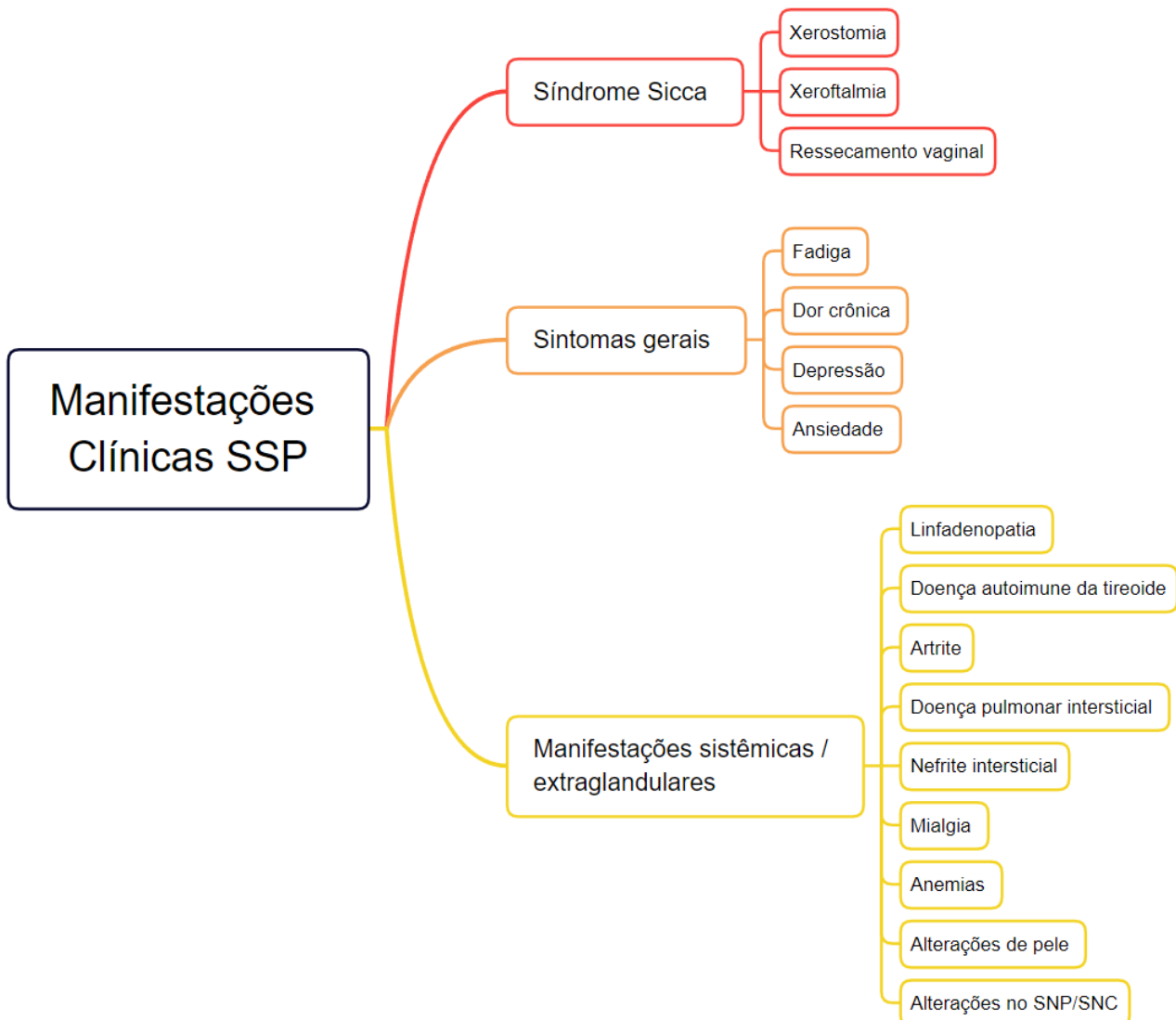
Proteína 3 (TNFAIP3) e Fator de Necrose Tumoral Alfa Induzido por Proteína 1 (TNIP1) (**Figura 1**) (HARRIS VM, et al., 2019).

Outra via identificada é a da imunidade inata, em específico do interferon, regulada pelos genes: Sinal Transdutor e Ativador de Transcrição 4 (STAT4), Fator Regulador de Interferon 5 (IRF5), Interleucina 12 (IL-12A) e Oligoadenilato Sintetase 1 (OAS1). Outrossim, julga-se que exista um viés sexual associado à SSP, uma vez que o cromossomo X pode aumentar a expressão da doença, como ocorre em homens com síndrome de Klinefelter e mulheres triplo X, de modo que a causa desse efeito pode estar contida na parte Xp distal do cromossomo X (HARRIS VM, et al., 2019).

### Manifestações Clínicas

Acredita-se que não há uma apresentação clínica padrão para a SSP, dessa forma, foram descritas três grupos de apresentação, são elas: síndrome sicca, sintomas gerais e manifestações sistêmicas (**Figura 2**) (BOTH T, et al., 2017).

**Figura 2** – Grupo de apresentações clínicas da Síndrome de Sjögren Primária.



**Nota:** Imagem construída por meio do software XMind Copyright © 2021 Edrawsoft.

**Fonte:** Santana NAA, et al., 2022. Fundamenta em: Both T, et al., 2017; Meijer JM, et al., 2009; Singh AG, et al., 2016.



A síndrome sicca corresponde a forma de apresentação clássica da doença, presente entorno de 95% dos pacientes, em que ocorre ressecamento dos olhos, acarretando fotossensibilidade, irritação crônica, destruição do epitélio corneano e infecções oculares; ressecamento da boca e faringe, produzindo candidíase oral, doenças dentárias e periodontal e ressecamento vaginal, desencadeando disparaneumia. Os sintomas gerais são fadiga, dor crônica, depressão e ansiedade, desse modo, os pacientes portadores da SSP possuem uma qualidade de vida significativamente inferior, além de os levarem a receber compensação por invalidez, por serem considerados inaptos para trabalharem (MEIJER JM, et al., 2009; BOTH T, et al., 2017).

As manifestações sistêmicas, presentes em até 71% dos casos, estão associadas com o aumento da morbimortalidade pela síndrome, pelo aparecimento de doenças cardiovasculares, doenças malignas de órgãos sólidos ou linfoides e infecções. É importante destacar que essa forma de apresentação SSP pode cursar com linfadenopatia, acometimentos glandulares, articulares, pulmonares, renais, hematológicos, musculares, de pele, no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP) (MEIJER JM, et al., 2009; BOTH T, et al., 2017).

### Diagnóstico Clínico-Laboratorial

Os critérios para classificação e diagnóstico da SSP são sistematizados por duas instituições: *American College of Rheumatology (ACR)* e *American-European Consensus Group (AECG)*. De acordo com a AECG, existem 6 critérios, dos quais 4 devem estar presentes para o diagnóstico da SSP, sendo que a patologia das glândulas salivares ou autoanticorpos SSA/SSB devem estar presentes. Vale ressaltar que nos casos em que os pacientes acreditarem que apresentam xerostomia ou xeroftalmia, testes adicionais devem ser solicitados e o paciente encaminhado para o profissional especialista (BOTH T, et al., 2017; STEFANSKI AL, et al., 2017).

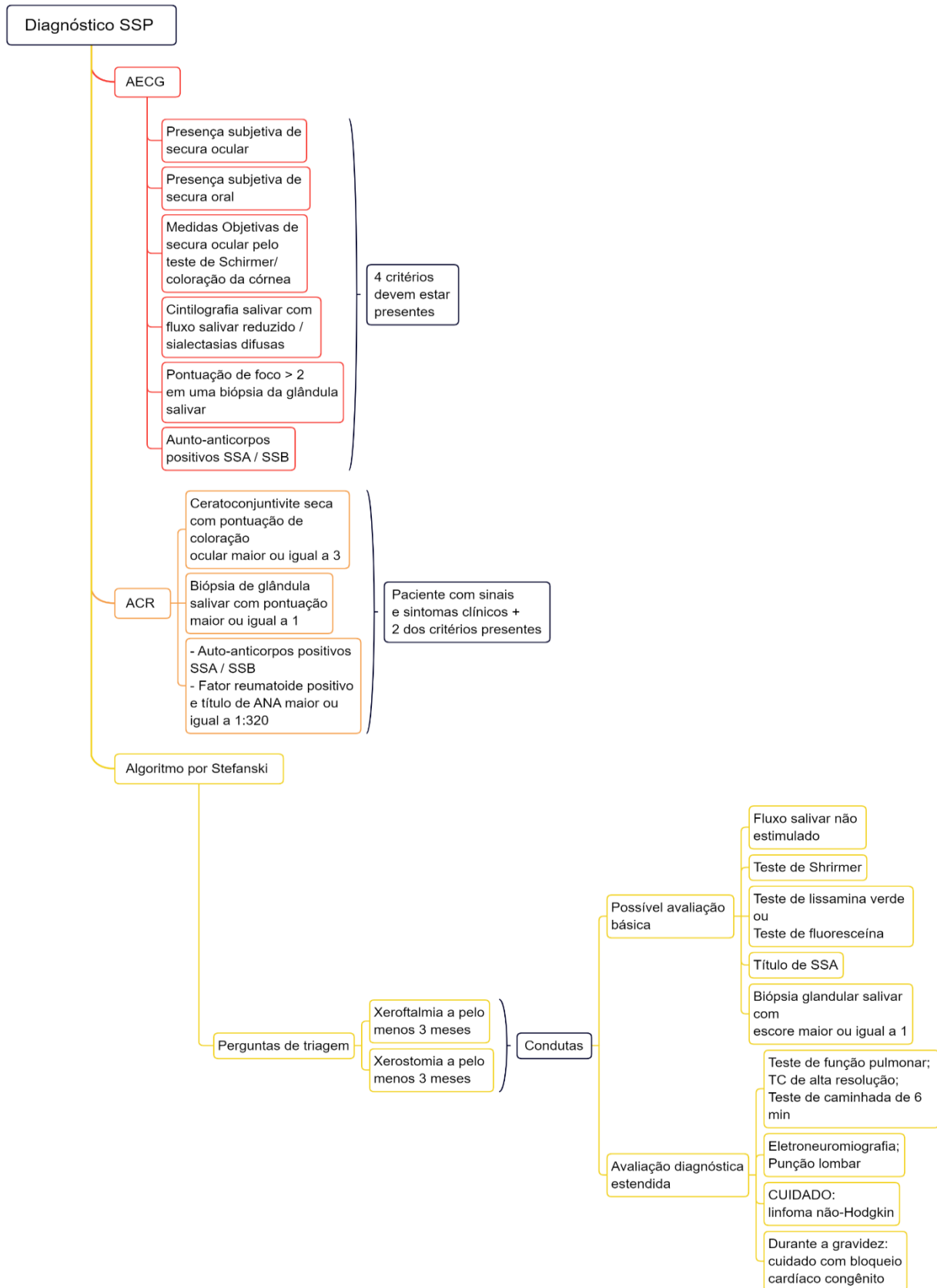
Os critérios da AECG são considerados mais subjetivos e, por isso, a ACR propôs novos critérios, os quais são mais objetivos. Contudo, ambos os critérios apresentaram sensibilidade e especificidade semelhantes, de modo que seus resultados não são significativamente diferentes, apesar da AECG apresentar pontuações moderadamente superiores. Dessa forma, as diretrizes da AECG ainda continuam sendo as mais utilizadas na prática clínica (BOTH T, et al., 2017; RASMUSSEN A, et al., 2014). Outrossim, Stefanski AL, et al. (2017) propôs um algoritmo de investigação para a SSP, com base nos critérios da ACR (**Figura 3**).

Caso o paciente apresente os sintomas de sicca (xerostomia ou xeroftalmia) há pelo menos 3 meses é importante que realize testes adicionais, como o teste de Schirmer, método utilizado para avaliar a produção de lágrimas, que ocorre pelo princípio de ação capilar, no qual são separadas duas tiras, as quais serão introduzidas entre a conjuntiva palpebral da pálpebra inferior e a conjuntiva bulbar dos olhos e, após 5 minutos com eles fechados, as tiras são retiradas, de modo que uma pontuação menor que 5 pontos corresponde a uma deficiência lacrimal; exames sorológicos (anti-RO e anti-SSA) e histopatológicos (biópsia da glândula salivar). Cabe destacar que os dois últimos apresentam maior especificidade (**Figura 3**) (BROTT NR e RONQUILLO Y, 2022; STEVENS S, 2011; STEFANSKI AL, et al., 2017; STEVENS S, 2011; CORNEC D, et al., 2016).

Acerca da síndrome sicca, o teste padrão-ouro para seu diagnóstico é a medição direta da salivação. Apesar do ultrassom das glândulas salivares ser um importante integrante na prática clínica, ainda não apresenta validação científica suficiente para ser incluído nos critérios de classificação (**Figura 3**) (CORNEC D, et al., 2016; STEFANSKI AL, et al., 2017).

Ademais, na análise histopatológica, infiltrados linfocíticos peridutais focais localizados no tecido glandular exócrino em conjunto com as unidades acinares intactas é um achado patognomônico da SSP. As principais células encontradas são as células T CD4, CD8 e CD19, assim como plasmócitos e células dendríticas da série de células B (DANIELS TE, et al., 2011; STEFANSKI AL, et al., 2017; DANIELS TE, et al., 2011).

**Figura 3 - Critérios diagnósticos para a Síndrome de Sjögren Primária.**



**Nota:** Imagem construída por meio do software XMind Copyright © 2021 Edrawsoft.

**Fonte:** Santana NAA, et al., 2022. Fundamentado em: Both T, et al., 2017; Stefanski AL, et al., 2017; Cornec D, et al., 2016.

Alguns estudos associando os principais achados diagnósticos e os aspectos fisiopatológicos primordiais da Síndrome de Sjögren Primária estão sintetizados no **Quadro 2**.

**Quadro 2** - Síntese dos principais achados sobre o diagnóstico clínico-laboratorial e aspectos fisiopatológicos da Síndrome de Sjögren Primária.

Autores/Ano	Objetivo do estudo	Principais achados
HUANG YF, et al., 2013.	Revisar aspectos do diagnóstico e patogênese da SSP.	Concluíram que a patogênese da SSP envolve a participação de diversos tipos de autoanticorpos, assim como de diferentes subpopulações de Linfócitos T e de células B que colaboram para os danos teciduais, início e progressão da doença. A ativação de leucócitos por apresentação de antígenos próprios e citocinas desempenham papel relevante no processo inflamatório no contexto da autoimunidade afetando tecidos alvos tais como o das glândulas salivares e glândulas lacrimais.
BOTH T, et al., 2017	Apresentar uma visão geral sobre a patogênese, diagnóstico e tratamento da SSP	Concluíram que na patogênese da SSP, as células T desempenham um papel fundamental, sendo as principais responsáveis pelo processo autoimune, mas que as células B, apresentam papel igualmente importante, sendo responsáveis pela secreção de anticorpos e apresentação de antígenos. A produção e apresentação de autoantígenos, além da formação de citocinas pró-inflamatórias apresentam papel relevante na fisiopatologia da doença.
STEFANSKI AL, et al., 2017	Fornecer uma visão geral sobre o diagnóstico e tratamento da SSP	Considera os critérios diagnósticos, a partir de 2 instituições, o da AECG e da ACR, sendo o primeiro mais subjetivo e o segundo mais objetivo, mas ambos os critérios apresentam sensibilidade e especificidade semelhantes. Ademais o autor propõe a elaboração de um algoritmo próprio para investigação diagnóstica em que a partir de perguntas de triagem são traçadas condutas para avaliação básica e estendida.
DU W, et al., 2021	Abordar a participação das subpopulações de células B patogênicas e células Breg, bem como de terapias direcionadas a células B em pacientes com SSP.	Concluíram que as subpopulações patogênicas de células B - Células B Associadas à Idade, Células B de Transição, Células B de Memória, Células B da Zona Marginal, Células Plasmáticas, Células B positivas para o receptor Fc-Like 4 e Células Secretoras de Anticorpos - contribuem para a progressão da SSP, enquanto as células Breg aliviam as atividades da doença. Além de validarem a terapia direcionada às células B como futuras opções terapêuticas.
RÍOS-RÍOS WJ, et al., 2020.	Abordar a participação distinta dos diferentes grupos de células T na patologia e na imunologia da SSP.	Concluíram que as células T desempenham um importante papel na fisiologia da SSP, sendo essenciais para o início e desenvolvimento da doença. A ativação e o estado migratório de diferentes grupos de células T leva a hiperatividade da glândula exócrina. Enquanto as células Th1 e CTL (Linfócitos T citotóxicos) desencadeiam um ambiente inflamatório e prejudicial, secretando altos níveis de IFN- $\gamma$ e TNF- $\alpha$ , as células Th17 coordenam a conexão entre fases iniciais com a evolução da doença. Além disso, citocinas pró-inflamatórias secretadas de Th17 e Th1 podem colaborar para a patogenia da SSP. Fato que deixa claro, que as células T tornaram-se alvos fundamentais para a terapêutica das SS.

Fonte: Santana NAA, et al., 2022.

## Complicações

A SSP é uma doença de evolução lenta, e, geralmente, sem risco de vida para a maioria dos pacientes. Porém, sabe-se que há certo aumento no risco de mortalidade em pacientes com doença grave, relacionados aos fatores clínicos e sorológicos associados à doença. Fatores como, o aumento da parótida, anticorpos anti-SSA e SSB e proteínas do Sistema Complemento (C3 e C4) em baixos níveis plasmáticos estão relacionados a um risco aumentado de linfoma nesses pacientes. No entanto, as neoplasias linfoides não são a principal causa de morte nesses pacientes; as infecções, doenças cardiovasculares e neoplasias de órgãos sólidos apresentam um maior índice no aumento do risco de mortalidade (BOTH T, et al., 2017).

Além disso, na síndrome de sicca da SSp, representando a manifestação mais clássica da doença, o olho seco é o principal sintoma, sendo uma condição progressiva, que acarreta a vida do paciente uma grande dificuldade visual, impactando diretamente na redução da qualidade de vida dos enfermos. Todavia, essa síndrome ainda pode levar a manifestações oculares mais graves, como diminuição substancial da visão e cegueira, pois seus pacientes podem evoluir para uma inflamação da superfície ocular, como ceratólise estéril, conjuntivite crônica e úlceras que não cicatrizam, também podendo manifestar uveítes, neuropatia óptica, vasculite retiniana, esclerite e até perfuração da córnea (AKPEK EK, et al., 2019; BJORDAL O, et al., 2019).

Ademais, a SSp pode apresentar outras complicações, em seus casos mais graves. Essa síndrome tem a possibilidade de ocasionar manifestações neurológicas que surgem do envolvimento do Sistema Nervoso Periférico (SNP) e/ou Sistema Nervoso Central (SNC), provocando no SNP, a neuropatia sensorial de fibras pequenas, neuropatia atáxica sensorial, polineuropatias sensoriais e sensorio-motoras axonais, neuropatia craniana (incluindo neuropatia trigeminal), radiculoneuropatia, neuropatia autonômica, doença muscular (variando de mialgias a miopatia), e doença do neurônio motor, sendo dessas a neuropatia sensorial de fibras pequenas e a polineuropatias sensorio-motoras axonais são as mais encontradas (MCCOY SS e BAER AN, 2017). Já no SNC as manifestações incluem anormalidades difusas, com alterações psiquiátricas, encefalopatia, meningite asséptica e dificuldades cognitivas/demência, e envolvimento focal ou multifocal do cérebro e da medula espinhal, levando a déficits motores e sensoriais, convulsões, afasia e neuropatia óptica. Fatos que expõem perceptivelmente que essa enfermidade pode diminuir substancialmente a vida dos pacientes que a possuem (MCCOY SS e BAER AN, 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estudos evidenciaram que a imunopatogenia da SSP envolve a participação de células T, tanto de linfócitos T CD4+ , quanto de T CD8+ ; células B, com subpopulações patogênicas (FcLR4+, ASCs, ABCs, MZBs, Células B de memória e PCs) e protetoras (Breg); secreção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17, IL-21, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) e de autoanticorpos (ANA, Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB), que participam do processo de dano inflamatório tecidual, promovendo lesões em glândulas exócrinas (síndrome sicca) e formação de estruturas linfoides ectópicas, as quais se relacionam com os sintomas extraglandulares e as manifestações sistêmicas da doença. Além disso, a SSP apresenta fundo genético importante com genes ligados ao cromossomo 6 e no cromossomo X. Ademais, os critérios diagnósticos para a SSP são sistematizados por duas instituições, *American College of Rheumatology (ACR)* e *American-European Consensus Group (AECG)*, apesar de se distinguirem por avaliarem critérios mais subjetivos e objetivos, respectivamente, apresentam valores de sensibilidade e especificidade semelhantes. Por fim, vale ressaltar que o melhor entendimento sobre a etiopatogenia da SSP é imperativo para que novos e mais eficazes métodos diagnósticos e opções terapêuticas sejam criados.

## REFERÊNCIAS

1. AKPEK EK, et al. Sjögren's Syndrome: More Than Just Dry Eye. *Cornea*, 2019; 38(5): 658-661.
2. BJORDAL O, et al. Primary Sjögren's syndrome and the eye. *Surv Ophthalmol*. 2020; 65(2): 119-132.
3. BOLON B. Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases. *Journal of Toxicologic Pathology*, 2012; 40: 216-229

4. BOTH T, et al. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*, 2017; 14(3): 191–200.
5. BRITO-ZERÓN P, et al. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: Predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016; 75(2): 348–355.
6. BROTT NR, RONQUILLO Y. Schirmer Test. *StatPearls*, 2022.
7. CORNEC D, et al. Apport de l'échographie des glandes salivaires dans la prise en charge du syndrome de Sjögren: où en sommes-nous ? *La Revue de Médecine Interne*, 2016; 37(3): 186–194.
8. DANIELS TE, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis and Rheumatism*, 2011; 63(7): 2021–2030.
9. DU W, et al. The Multiple Roles of B Cells in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 2021; 12; 1–10.
10. FASANO S, et al. Pathogenesis of primary Sjögren's syndrome beyond B lymphocytes. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2020; 38(4): S315–S323.
11. FU W, et al. Deficiency in T follicular regulatory cells promotes autoimmunity. *J. Exp. Med.* 2018; 215: 815–825.
12. GOMES RS, et al. Síndrome de Sjögren primária. *Revista Sociedade Brasileira Clínica Médica*, 2010; 8(3):1-10.
13. HARRIS VM, et al. Genetics in Sjögren's syndrome: Where we are and where we go. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2019; 37: 234–239.
14. HUANG YF, et al. The immune factors involved in the pathogenesis, diagnosis, and treatment of Sjogren's syndrome. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013;2013:160491. doi: 10.1155/2013/160491
15. KUMAR BV, et al. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*, 2018; 48: 202–213.
16. LIANG Y, et al. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014; 73(6); 1151–1156.
17. LUO J, et al. IL-2 Inhibition of Th17 Generation Rather Than Induction of Treg Cells Is Impaired Induction of Primary Sjögren's syndrome Patients. *Front. Immunol.*, 2018; 9: 1755.
18. MCCOY SS e BAER AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treatm Opt Rheumatol*, 2017; 3(4): 275-288
19. MEIJER JM, et al. Health-related quality of life, employment and disability in patients with sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 2009; 48(9): 1077–1082.
20. MILIN M, et al. Sicca symptoms are associated with similar fatigue, anxiety, depression, and quality-of-life impairments in patients with and without primary Sjögren's syndrome. *Joint Bone Spine*, 2016; 83(6): 681–685.
21. RASMUSSEN A, et al. Comparison of the American-European Consensus Group Sjögren's syndrome classification criteria to newly proposed American College of Rheumatology criteria in a large, carefully characterised sicca cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2014; 73(1): 31–38.
22. RÍOS-RÍOS WJ, et al. T Cells Subsets in the Immunopathology and Treatment of Sjogren's Syndrome. *Biomolecules*, 2020; 10(11): 1539.
23. SHEN L, et al. Central role for marginal zone B cells in an animal model of Sjogren's syndrome. *Clinical Immunology*, 2016; 168; 30–36.
24. SINGH AG, et al. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (United Kingdom)*, 2016; 55(3); 450–460.
25. STEFANSKI AL, et al. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, 2017; 114(20); 354–361.
26. STEVENS S. Schirmer's test. *Community eye health*, 2011; 24(76): 45.
27. TZIOUFAS AG, et al. Autoantibodies in Sjögren's syndrome: Clinical presentation and regulatory mechanisms. *Presse Medicale*, 2012.
28. VERSTAPPEN GM, et al. T cells in primary Sjogren's syndrome: Targets for early intervention. *Rheumatology*, 2019; 15: kez004.
29. ZAAHUR M, ASIF AR. Clinical, Cellular and Molecular Biology of autoimmune Disorders – Introduction. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 2013; 1-2.