



REVISTA BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA

www.reumatologia.com.br



Comunicação breve

A β 2-microglobulina salivar se correlaciona positivamente com o ESSPRI em pacientes com síndrome de Sjögren primária

Salivary β 2-microglobulin positively correlates with ESSPRI in patients with primary Sjögren's syndrome



Felipe Garza-García^a, Guillermo Delgado-García^{a,*}, Mario Garza-Elizondo^b, Luis Ángel Ceceñas-Falcón^c, Dionicio Galarza-Delgado^{a,b} e Janett Riega-Torres^b

^a Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Departamento de Medicina Interna, Monterrey, México

^b Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Servicio de Reumatología, Monterrey, México

^c Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario, Servicio de Anatomía Patológica, Monterrey, México

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 20 de junho de 2016

Aceito em 27 de setembro de 2016

On-line em 1 de novembro de 2016

A síndrome de Sjögren primária (SSjP) é um transtorno autoimune sistêmico em grande parte distinguido pela exocrinopatia linfocítica.¹ As glândulas salivares e lacrimais estão especialmente prejudicadas na SSjP. Portanto, considera-se que a saliva é o fluido biológico ideal para refletir fielmente a exocrinopatia autoimune subjacente.^{1,2} Por exemplo, em pessoas com SSjP, a β 2-microglobulina (B2M) está aumentada na saliva total.² Essa proteína se correlaciona significativamente com a infiltração linfocítica nas glândulas salivares labiais.³ O *Eular Sjögren's Syndrome Patient Reported Index* (ESSPRI) é uma medida dos sintomas centrada no paciente. Recentemente mostrou-se que esse índice é válido, confiável e sensível a alterações em uma grande coorte de pacientes com SSjP.¹ O ESSPRI se correlaciona significativamente com a B2M sérica em pacientes com SSjP.⁴ No entanto, em um estudo anterior, os níveis séricos e salivares de B2M não estiveram

correlacionados.⁵ Não se sabe se o ESSPRI também se correlaciona com a B2M salivar em pacientes com SSjP. Isso é de particular importância, uma vez que se esses dois parâmetros estiverem efetivamente associados, um tratamento para diminuir a atividade inflamatória poderia melhorar os sintomas do paciente e também porque o tratamento para doenças crônicas visa, por fim, a melhorar a qualidade de vida e o estado de saúde percebido pelo paciente.⁶ Em decorrência das questões acima, fez-se este estudo. A B2M salivar foi ainda subanalisada de acordo com o estado sintomático aceitável pelo paciente (PASS). Também foi determinado um valor de corte para a B2M salivar para distinguir aqueles que estavam acima do limiar de insatisfação com o estado sintomático (ESSPRI \geq 5).

Neste estudo observacional, selecionaram-se pacientes adultos (\geq 18 anos) com SSjP. Excluíram-se aqueles com

* Autor para correspondência.

E-mails: grdelgadog@gmail.com, guillermo.delgadogr@uanl.edu.mx (G. Delgado-García).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbr.2016.09.006>

0482-5004/© 2016 Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

história de HIV, hepatite B e C, radioterapia de cabeça e pescoço, sarcoidose, amiloidose, doença renal crônica, linfoma ou mieloma múltiplo. A SSjP foi diagnosticada de acordo com os critérios do *American College of Rheumatology (ACR)/Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA)*.⁷ Todos os pacientes preencheram o ESSPRI. Esse índice é uma média de escalas numéricas de 0 a 10 para dor, fadiga e características de *secura* (inclusive a oral, ocular e global).¹ O estado dos sintomas aceitável pelos pacientes (PASS, do inglês *patient-acceptable symptom state*) foi definido como o valor acima do qual os pacientes se consideram bem (ou seja, ESSPRI < 5).⁶ Avaliou-se o grau de alteração histopatológica com o uso do padrão de classificação para a biópsia da glândula salivar labial.⁸ Obteve-se um consentimento informado de todos os pacientes e o estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética local.

O protocolo do estudo foi semelhante ao previamente descrito por Castro et al.⁵ As amostras de saliva foram coletadas ao longo de 15 min por esguicho passivo em frascos. As amostras de saliva não estimuladas foram centrifugadas a 14.000 x g durante 20 min a +4° C antes do ensaio. Determinou-se a B2M com um ensaio de imunoabsorção enzimática (Abcam, Cambridge, Inglaterra) e os resultados foram expressos em nanogramas por mililitro (ng/mL). Este ensaio foi feito de acordo com o manual de instruções do fabricante.

A normalidade da distribuição dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. A medição da força da associação entre as variáveis foi explorada por meio do coeficiente de correlação de Kendall. As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos com o teste U de Mann-Whitney. Produziu-se a curva *receiver operating characteristic (ROC)* para determinar o valor de corte na B2M com o mais alto nível de precisão na identificação de pacientes com insatisfação com o estado sintomático (ESSPRI \geq 5). Calculou-se assim a sensibilidade e a especificidade. A menos que indicado de outro modo, todos os resultados são expressos como a média \pm desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil). As análises estatísticas foram feitas com o programa SigmaStat (v. 3.5, Erkrath, Alemanha) ou MedCalc (v. 14.12.0, Ostend, Bélgica); considerou-se significativo um valor p inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Incluíram-se no estudo 71 pacientes do sexo feminino consecutivos com SSjP entre 53,05 \pm 12,19 anos. Eles tinham síndrome Sicca havia 48 (24 a 81) meses. Nos pacientes do presente estudo, a mediana do ESSPRI foi de 6,3 (3,3 a 8,6), ao passo que a mediana da B2M foi de 0,671 (0,284 a 1,072) ng/mL. Encontrou-se uma correlação positiva entre o ESSPRI e a B2M salivar (0,759, IC 95% 0,656-0,837, $p < 0,0001$) (fig. 1). O grau de lesão microscópica não se correlacionou significativamente com a B2M salivar (0,0485, IC 95% -0,123 a 0,237, $p = 0,55$). Os dados foram então subanalisados, consideraram-se os grupos PASS ($n = 28$) e não PASS ($n = 43$). A B2M salivar era comparativamente mais elevada naqueles que estavam acima do limiar de insatisfação com o estado sintomático (0,878 [0,682-1,263] vs. 0,219 [0,10 a 0,324] ng/mL, $p < 0,0001$). A análise da curva ROC para a B2M salivar mostrou uma área sob a curva de 0,965 (IC 95% 0,891 a 0,994, $p < 0,0001$) com um valor de corte ótimo de 0,472 ng/mL (fig. 2). A sensibilidade e a especificidade foram de 97,67% e 96,30%, respectivamente.

A B2M é uma proteína de baixo peso molecular, não glicosilada, que faz parte do complexo principal de

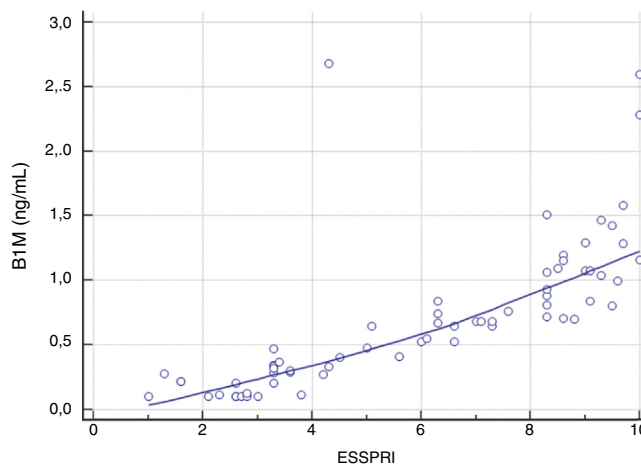


Figura 1 – Encontrou-se uma correlação positiva entre o ESSPRI e a B2M salivar (tau de Kendall de 0,759, IC 95% 0,656 a 0,837, $p < 0,0001$).

histocompatibilidade I e é expressa particularmente em linfócitos. Essa proteína é regulada pelo interferon; acredita-se que a ativação dessa via esteja relacionada com a progressão da doença na SSjP.^{9,10} O aumento da expressão da B2M na saliva total pode, assim, representar tanto a ativação sistêmica de linfócitos B quanto o aumento na síntese intraglandular de imunoglobulinas, que são facetas peculiares da SSjP.^{10,11} Como observado anteriormente, o ESSPRI foi validado recentemente em um estudo multicêntrico internacional de pacientes com SSjP. Dois países de língua espanhola foram incluídos no último estudo (incluindo um da América Latina).¹ O ESSPRI também foi validado para o português do Brasil.¹² A mediana

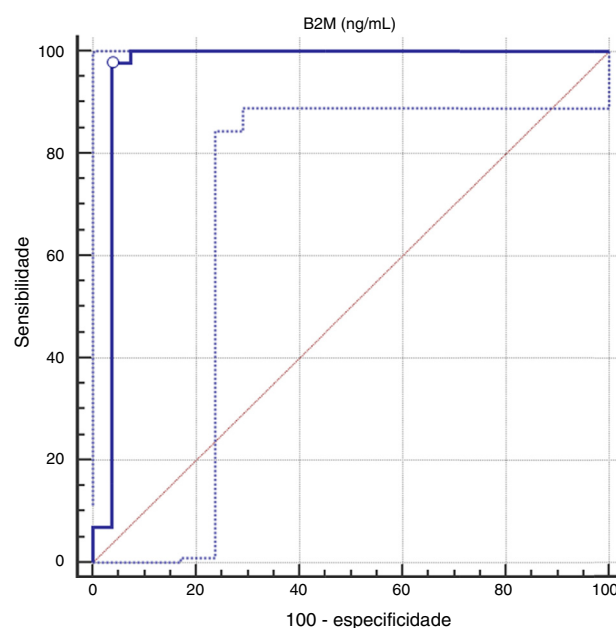


Figura 2 – Análise da curva ROC da B2M salivar. Observa-se uma área sob a curva de 0,965 (IC 95% 0,891 a 0,994, $p < 0,0001$) com um valor de corte ideal de 0,472 ng/mL. A sensibilidade e a especificidade foram de 97,67% e 96,30%, respectivamente.

do ESSPRI em nosso estudo é semelhante à já descrita por Seror *et al.* em seu estudo multicêntrico internacional.¹ O PASS é semelhante ao conceito de baixa atividade da doença para o Eular SS disease activity index (ESSDAI; ou seja, ESSDAI < 5). No entanto, esses dois índices não necessariamente se sobrepõem, especialmente na SSjP, em que a atividade da doença (ESSDAI) e os sintomas dos pacientes (ESSPRI) não se correlacionam.^{6,13} Assim, esses dois índices complementam-se na avaliação de pacientes com SSjP.¹

Os resultados do presente estudo apoiam a ideia de que a B2M salivar pode atuar como um biomarcador para a insatisfação com o estado sintomático (fig. 2). Os pacientes com características sistêmicas têm pontuações mais elevadas no ESSPRI, o que significa que são mais sintomáticos.¹ Além disso, relatou-se previamente uma associação significativa entre a B2M salivar (medida pelo ensaio de imunoadsorção enzimática) e anticorpos séricos anti-Ro/SSA.¹¹ Isso é relevante porque, em pacientes com SSjP, esses anticorpos são susceptíveis de estar fortemente envolvidos na gravidade clínica da queratoconjuntivite seca¹⁴ e também porque níveis mais elevados desses anticorpos têm sido relatados em pacientes com características sistêmicas (p. ex., púrpura).¹⁵ Portanto, considerando esses dois resultados em conjunto, maiores concentrações de B2M salivar também podem distinguir aqueles com características sistêmicas, que poderiam se beneficiar mais com o tratamento.⁶

Em resumo, há uma correlação positiva entre o ESSPRI e a B2M salivar. Além disso, a B2M salivar é comparativamente mais elevada naqueles que estavam acima do limiar de insatisfação com o estado sintomático. Os resultados do presente estudo sugerem que, na SSjP, a intensidade dos sintomas está de fato associada à sB2M. A sB2M pode, assim, representar um método simples e objetivo para auxiliar na identificação daqueles com insatisfação com o estado sintomático. Esse último é especialmente importante nas doenças crônicas, como a SSjP, já que o seu tratamento visa a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

- Seror R, Theander E, Brun JG, Ramos-Casals M, Valim V, Dörner T, et al. Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015;74:859-66.
- Baldini C, Gallo A, Perez P, Mosca M, Alevizos I, Bombardieri S. Saliva as an ideal milieu for emerging diagnostic approaches in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30:785-90.
- Michalski JP, Daniels TE, Talal N, Grey HM. Beta 2 microglobulin and lymphocytic infiltration in Sjögren's syndrome. *N Engl J Med*. 1975;293:1228-31.
- Pertovaara M, Korpela M. ESSPRI and other patient-reported indices in patients with primary Sjögren's syndrome during 100 consecutive outpatient visits at one rheumatological clinic. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53:927-31.
- Castro J, Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Rivera-Cívico F, Martín-Armada M, Rodríguez MÁ, et al. Salivary and serum β 2-microglobulin and gamma-glutamyl-transferase in patients with primary Sjögren's syndrome and Sjögren's syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Chim Acta*. 2003;334:225-31.
- Seror R, Bootsma H, Saraux A, Bowman SJ, Theander E, Brun JG, et al. Defining disease activity states and clinically meaningful improvement in primary Sjögren's syndrome with EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient-reported indexes (ESSPRI). *Ann Rheum Dis*. 2016;75:382-9.
- Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. 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;64:475-87.
- Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *J Clin Pathol*. 1968;21:656-60.
- Pertovaara M, Serum Korpela M. β 2 microglobulin correlates with the new ESSDAI in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2236-7.
- Asashima H, Inokuma S, Onoda M, Oritsu M. Cut-off levels of salivary beta2-microglobulin and sodium differentiating patients with Sjögren's syndrome from those without it and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31:699-703.
- Baldini C, Giusti L, Ciregia F, Da Valle Y, Giacomelli C, Donadio E, et al. Proteomic analysis of saliva: a unique tool to distinguish primary Sjögren's syndrome from secondary Sjögren's syndrome and other SICCA syndromes. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R194.
- Paganotti MA, Valim V, Serrano ÉV, Miyamoto ST, Giovelli RA, Ferreira Silva Santos MCL. Validation and psychometric properties of the EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index (ESSPRI) into Brazilian Portuguese. *Rev Bras Reumatol*. 2015;55:439-45.
- Seror R, Gottenberg JE, Devauchelle-Pensec V, Dubost JJ, Le Guern V, Hayem G, et al. European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Disease Activity Index and European League Against Rheumatism Sjögren's Syndrome Patient-Reported Index: a complete picture of primary Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:1358-64.
- Chung JK, Kim MK, Wee WR. Prognostic factors for the clinical severity of keratoconjunctivitis sicca in patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 2012;96:240-5.
- Harley JB, Alexander EL, Bias WB, Fox OF, Provost TT, Reichlin M, et al. Anti-Ro (SS-A) and anti-La (SS-B) in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1986;29:196-206.