

Original

Valor diagnóstico de la biopsia de glándulas salivales menores en pacientes con sospecha de enfermedad de Sjögren seronegativos

Laura Martínez¹ , Marcos A. Vázquez¹ 

¹Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Hospital de Clínicas, Departamento de Reumatología. San Lorenzo, Paraguay.

RESUMEN

Fecha de envío

10/11/2025

Fecha de aprobación

10/12/2025

Palabras clave

Enfermedad de Sjögren, biopsia salival, ESSDAI.

Introducción: La Enfermedad de Sjögren es una enfermedad autoinmune, caracterizada por la infiltración linfocitaria crónica de las glándulas exócrinas y diversas manifestaciones sistémicas extraglandulares. Si bien la mayoría de los pacientes son seropositivos (con anticuerpos Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB), existe un subgrupo significativo seronegativo que carece de estos marcadores, en donde la biopsia de glándula salival menor se convierte en una herramienta diagnóstica esencial.

Objetivos: Evaluar la utilidad de la biopsia de glándula salival menor (BGSM) en el diagnóstico de enfermedad de Sjögren, en pacientes con alta sospecha clínica, pero con autoanticuerpos negativos, y caracterizar sus manifestaciones clínicas, el perfil serológico completo y el nivel de actividad de la enfermedad a través del score de ESSDAI (*EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index*).

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional analítico, retrospectivo, de corte transversal que incluyó pacientes mayores de 18 años con sospecha de Enfermedad de Sjögren y autoanticuerpos negativos, con biopsia de BGSM, entre enero de 2023 y enero de 2025. La recolección de datos se basó en historias clínicas electrónicas y registros de anatomía patológica y un perfil serológico (ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB). El objetivo central fue evaluar la utilidad de la BGSM (mediante el focus score) y caracterizar la actividad de la enfermedad utilizando el score ESSDAI.

Resultados: Se incluyeron siete pacientes de sexo femenino, con una edad media de 44.71 años (DE±13.21). Clínicamente, el 100% refirió xeroftalmía y el 71.4% xerostomía, aunque las pruebas funcionales objetivas (Test de Schirmer) fueron negativas en todos los casos. La BGSM fue positiva (focus score ≥ 1) en 6 de 7 pacientes (85.7%) con una media de focus score de 2.14 DE±1.574). A pesar de la remisión inicial, el análisis serológico reclasificó a 4 pacientes (57.1%) como seropositivos (Anti-Ro/SSA y/o Anti-La/SSB positivos), dejando a 3 pacientes (42.9%) como seronegativos verdaderos. La actividad global de la enfermedad, medida por el ESSDAI, fue de 7.14 DE±7.081), siendo el dominio glandular el más prevalente y con mayor carga de actividad (media 2.29).

Conclusión: La Biopsia de Glándula Salival Menor es una herramienta diagnóstica de gran valor en el grupo de pacientes seronegativos. La actividad de la enfermedad, medida por ESSDAI, se concentró predominantemente en el dominio glandular.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
proyectoss2000@yahoo.com.ar
(M. Vázquez)

Editor Responsable: Zoilo Morel 

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica, San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

Diagnostic value of minor salivary gland biopsy in patients suspected of seronegative Sjögren's syndrome

ABSTRACT

Keywords

Sjögren's disease, salivary biopsy, ESSDAI

Introduction: Sjögren's disease is a common autoimmune disorder characterized by chronic lymphocytic infiltration of exocrine glands and various extraglandular systemic manifestations. While most patients are seropositive (with anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies), there is a significant seronegative subgroup that lacks these markers. In this group, minor salivary gland biopsy becomes an essential diagnostic tool.

Objectives: To evaluate the usefulness of minor salivary gland biopsy (MSBG) in the diagnosis of Sjögren's disease in patients with a high clinical suspicion but negative autoantibodies, and to characterize its clinical manifestations, complete serological profile, and disease activity level using the EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI). **Materials and methods:** A retrospective, cross-sectional, analytical, observational study was conducted, including patients over 18 years of age with suspected Sjögren's disease and negative autoantibodies referred for minor salivary gland biopsy (MSBG) between January 2023 and January 2025. Data collection was based on electronic medical records, pathology reports, and serological profiles (ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB). The main objective was to evaluate the usefulness of minor salivary gland biopsy (MSBG) (using the focus score) and to characterize disease activity using the ESSDAI score. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS software version 30.0.0.

Results: Seven female patients were included, with a mean age of 44.71 years (SD \pm 13.21). Clinically, 100% reported xerophthalmia and 71.4% xerostomia, although objective functional tests (Schirmer test) were negative in all cases. Minor salivary gland biopsy (MSGB) was positive (focus score \geq 1) in 6 of 7 patients (85.7%), with a mean focus score of 2.14 (SD \pm 1.574). Despite the initial remission, serological analysis reclassified 4 patients (57.1%) as seropositive (anti-Ro/SSA and/or anti-La/SSB positive), leaving 3 patients (42.9%) as true seronegatives. The overall disease activity, as measured by the ESSDAI, was 7.14 (SD \pm 7.081), with the glandular domain being the most prevalent and exhibiting the highest activity burden (mean 2.29).

Conclusion: Minor salivary gland biopsy is a valuable diagnostic tool in the seronegative patient group. Disease activity, as measured by the ESSDAI, was predominantly concentrated in the glandular domain.

Corresponding author

Email: proyectoss2000@yahoo.com.ar (M. Vázquez)

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad o Síndrome de Sjögren (SS) se caracteriza por la infiltración linfocitaria crónica de las glándulas exócrinas y manifestaciones sistémicas extraglandulares. Aunque más del 80% de los pacientes presentan los autoanticuerpos séricos como anti-Ro/SSA y anti-La/SSB, otro grupo que oscila entre el 8% y el 37% en las distintas cohortes carece de anti-Ro52/Ro60 en suero y, por lo tanto, se los clasifica como SS seronegativo¹.

Dicha patología presenta una prevalencia del 0.5% en la población general, con un predominio en el sexo femenino en una proporción que oscila entre 9:1. En tal sentido, resulta un desafío diagnóstico para los pacientes seronegativos ya que carecen de los autoanticuerpos; situación que ubica a la biopsia de glándula salival menor en una herramienta diagnóstica primordial¹⁻³.

En este subgrupo de pacientes seronegativos, los mismos presentan un fenotipo clínico más leve con relación a los seropositivos, con una menor incidencia de linfadenopatía y linfoma. Sin embargo, presentan más síntomas sicca, fatiga, dolor y manifestaciones periepiteliales, que si bien no poseen un dominio explícito en el ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), las mismas se caracterizan por infiltración inflamatoria periepitelial, entre las que destacan entidades como la tiroiditis autoinmune y la enfermedad renal intersticial, de mayor predominio en el subgrupo de cuádruples seronegativos (ANA, Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB y Factor Reumatoide negativos)⁴.

El hallazgo de la biopsia de glándula salival menor es la sialadenitis linfocítica focal, donde un Focus Score \geq 1 por 4 mm² de tejido glandular es un requisito para la clasificación de SS primario. En tal sentido, la biopsia salival es primordial para la estratificación del

riesgo, en especial el relacionado con el desarrollo de linfoma no Hodgkin tipo MALT, el cual se describe en aproximadamente el 5% de los pacientes con Enfermedad de Sjögren, lo que representa un riesgo incrementado de 20 veces de linfoma en comparación con la población general. Dicho riesgo se sustenta por la presencia de centros germinales y un focus Score ≥ 3 en la biopsia salival menor, como un valor predictivo significativo para el desarrollo de linfoma⁵.

El presente trabajo tiene el objetivo de evaluar la utilidad de la biopsia de glándula salival menor (BGSM) en el diagnóstico de Enfermedad de Sjögren en pacientes con alta sospecha clínica, pero con autoanticuerpos negativos, y caracterizar sus manifestaciones clínicas, el perfil serológico completo y el nivel de actividad de la enfermedad a través del score de ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index).

MATERIALES Y MÉTODO

Estudio observacional analítico, retrospectivo, de corte transversal, que incluyó pacientes mayores de 18 años, con sospecha de Enfermedad de Sjögren y autoanticuerpos negativos, que fueron remitidos para la realización de biopsia de glándulas salival menor, en el periodo comprendido entre enero 2023 a enero de 2025. Se recopilaron datos demográficos (edad, sexo), clínicos (xerostomía, xeroftalmía, otras manifestaciones), y serológicos (ANA, Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB). Se evaluó el puntaje de focus score en la BGSM y la actividad de la enfermedad mediante el score ESSDAI. La información fue obtenida a partir de historias clínicas electrónicas y registros de anatomía patológica. El análisis se realizó utilizando el software IBM SPSS versión 30.0.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 7 pacientes en el estudio, todos de sexo femenino, con una edad media de 44,71 años ($DE \pm 13,21$). La totalidad de la cohorte (100%) refirió xerostomía y la mayoría (5 pacientes) (71,4%) presentó xerostomía. Las pruebas funcionales objetivas (test de Schirmer) fueron negativas en todos los pacientes.

La biopsia de glándula salival menor (BGSM) reveló un focus score con un rango de 0 a 4 (media: 2.14 $DE \pm 1.574$) como se observa en la Figura 1. Seis de los 7 pacientes (85.7%) presentaron una biopsia positiva (focus score ≥ 1), mientras que 1 paciente (14.3%) tuvo una biopsia negativa (focus score = 0). A pesar de haber sido inicialmente remitida como una cohorte

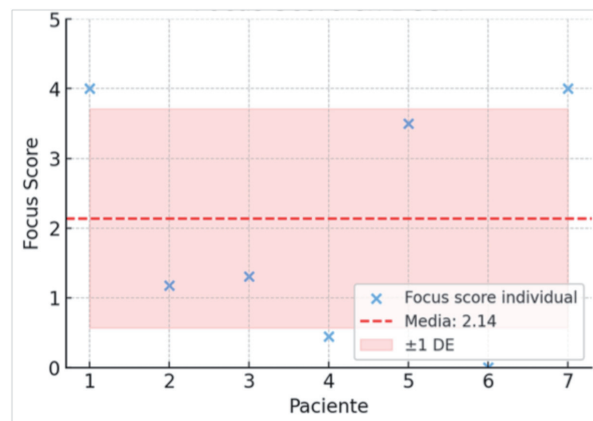


Figura 1 Focus Score en Biopsia de glándula salival menor (BGSM) (N=7).

te con perfil de autoanticuerpos negativos, el análisis serológico completo realizado para el estudio reveló una seropositividad significativa. Los resultados detallados fueron: Anti-Ro/SSA positivo en 4 de 7 pacientes (57,1%), Anti-La/SSB positivo en 2 de 7 pacientes (28.6%), y anticuerpos antinucleares (ANA 1:40) positivos en 3 de 7 pacientes (42,9%). Motivo por el cual se reclasificó serológicamente a la cohorte de la siguiente manera: 4 pacientes (57,1%) fueron positivos para Anti-Ro/SSA y/o Anti-La/SSB, lo que condujo a su reclasificación como pacientes seropositivos. Dos de estos pacientes mostraron seropositividad doble (Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB positivos). Por otro lado, los seronegativos verdaderos fueron 3 de 7 pacientes (42,9%) quienes resultaron negativos tanto para Anti-Ro/SSA como para Anti-La/SSB, constituyendo la población de Sjögren Seronegativo verdadero de interés para este estudio. La puntuación media global del ESSDAI fue de 7.14 ($DE \pm 7.081$). El dominio glandular fue el más prevalente y con mayor carga de actividad (media: 2.29 $DE \pm 2.138$) como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1 Puntuaciones totales y por dominio del ESSDAI en la cohorte de estudio (N=7).

Categoría	Media	Desv. estándar
ESSDAI total	7,14	$\pm 7,081$
ESSDAI Constitucional	0,86	$\pm 2,268$
ESSDAI Linfadenopatía	1,14	$\pm 1,952$
ESSDAI Glandular	2,29	$\pm 2,138$
ESSDAI Articular	1,14	$\pm 1,574$
ESSDAI Cutáneo	0,86	$\pm 2,268$
ESSDAI Pulmonar	0,00	0,0
ESSDAI Renal	0,00	0,0
ESSDAI Muscular	0,00	0,0
ESSDAI SNP	0,00	0,0
ESSDAI SNC	0,00	0,0
ESSDAI Hematológico	0,57	$\pm 1,512$
ESSDAI Biológico	0,29	$\pm 0,488$

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en este grupo de pacientes, donde el (42,9%) resultaron verdaderamente seronegativos (negativos para Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB), presenta un fenotipo clínico y patogénico distintivo. Tal como se describe en la literatura, oscilando entre el 8% y 37% del total de pacientes con Enfermedad de Sjögren. Por lo que el diagnóstico en estos pacientes se apoya fundamentalmente en la Biopsia de Glándula Salival Menor⁶.

Con relación a la edad de diagnóstico en los pacientes seronegativos (Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB negativos) los mismos tienden a ser diagnosticados a una edad más tardía y a presentar un fenotipo clínico más leve, con menor afectación sistémica extraglandular en comparación con sus contrapartes seropositivas².

Sus resultados, mostrando que el dominio glandular fue el más prevalente y con mayor carga de actividad (media ESSDAI: 2.29), se alinean fuertemente con la caracterización del fenotipo seronegativo en grandes bases de datos. La evidencia apoya que los pacientes seronegativos suelen mostrar un cuadro clínico más leve, caracterizado por un predominio de manifestaciones glandulares, síntomas sicca, fatiga, dolor. Otras manifestaciones que destacan en este grupo de pacientes es el contexto neurológico, con gran predominio de la neuropatía periférica, condición que puede llegar hasta el 86,7%, situación no evidenciada en nuestra cohorte. En ese sentido se ha sugerido que la patogenia en este grupo de pacientes puede estar limitado a las estructuras glandulares lo que evitaría una respuesta inmune generalizada y por consiguiente complicaciones sistémicas graves mediadas por linfocitos B.^{4,7}

La presencia de síntomas de sequedad (xeroftalmía en el 100%, xerostomía en 71,4%) junto con la negatividad de las pruebas funcionales objetivas (Test de Schirmer negativo en el 100%) resalta una disociación conocida en el Sjögren, como describen las series de Daniels et al.⁸, quienes encontraron que el focus score > 1 se asociaba significativamente con la seropositividad Anti-Ro/SSA y Anti-La/SSB) y con un flujo salival no estimulado reducido < 0.1 ml/min, pero no necesariamente con los síntomas subjetivos de sequedad⁹. Este hallazgo que refuerza que el predominio del dominio glándula es una manifestación objetiva histológica a pesar de las pruebas funcionales negativas¹⁰.

En lo que concierne a los anticuerpos, series como la de Chatzis et al.⁴, donde incluyen a sus pacientes seronegativos con ANA positivo, 42,9% de su cohorte

total, los mismos tienden a tener un focus score promedio más alto y una mayor probabilidad de desarrollar linfoma, contrastando con los cuádruples seronegativos. Hecho que hace énfasis en la biopsia de glándula salival menor no solo como diagnóstico sino también como estratificación de riesgo.

La principal limitación del trabajo es el pequeño tamaño de la muestra. Otro aspecto es la ausencia de pruebas objetivas de sequedad salival y ocular en todos los pacientes, o la negatividad del 100% en el Test de Schirmer, hecho que limita la capacidad de correlacionar la inflamación histológica con la disfunción glandular objetiva. En estudios retrospectivos grandes, la evaluación cuantitativa de la queratoconjuntivitis sicca no se realiza en todos los pacientes, y las pruebas objetivas de xerostomía a menudo no se llevan a cabo de forma uniforme¹¹.

La biopsia de glándula salival menor presenta limitaciones como se describen en las múltiples revisiones sistemáticas, donde se han reportado que la sensibilidad en el diagnóstico oscila en un amplio rango, del 63,5% al 93,7%. Incluso se ha reportado que 18% a 40% de los pacientes con un diagnóstico clínico de Sjögren pueden presentar una biopsia de glándula salival menor negativa. Otro aspecto relevante es el riesgo de error de muestreo porque la infiltración linfocítica no está distribuida uniformemente en la glándula salival, así como la variabilidad interobservador en la interpretación de la BGSM y la detección de los centros germinales, los cuales pueden verse influenciados por la experiencia del patólogo¹²⁻¹³.

CONCLUSIÓN

La Biopsia de Glándula Salival Menor se confirma como la herramienta diagnóstica esencial en la Enfermedad de Sjögren en su presentación seronegativa, siendo el focus score primordial para establecer el diagnóstico formal. Los hallazgos sugieren una disociación entre el grado de daño glandular histopatológico y la presentación clínica sistémica del SS. Aunque un focus score positivo se correlacionó con el dominio glandular, no se observó una asociación directa y significativa entre el daño tisular local y las manifestaciones clínicas extraglandulares. En resumen, el diagnóstico preciso del subgrupo seronegativo requiere la validación histológica a través de la biopsia de glándula salival menor complementada por una caracterización clínica y una evaluación serológica exhaustiva.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han contribuido de forma equitativa en el diseño del estudio, recolección y análisis de datos, interpretación de resultados y redacción del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no presentan conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

Autofinanciado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reed JH, Verstappen GM, Rischmueller M, Bryant VL. When B cells break bad: development of pathogenic B cells in Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Jul-Aug;38 Suppl 126(4):271-282.
2. Lee AYS, Rischmueller M, Reed JH. Seronegative Sjögren Syndrome: A Forgotten Entity? *J Rheumatol*. enero de 2024;51(1):7-9.
3. Barone F, Campos J, Bowman S, Fisher BA. The value of histopathological examination of salivary gland biopsies in diagnosis, prognosis and treatment of Sjögren's Syndrome. *Swiss Med Wkly*. 6 de septiembre de 2015; 145(3738):w14168.
4. Chatzis LG, Pezoulas V, Voulgari PV, Baldini C, Exarchos TP, Fotiadis DI, et al. Combined seronegativity in Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 15 de diciembre de 2021;39(6):80-4.
5. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. Solomon CG, editor. *N Engl J Med*. 8 de marzo de 2018;378(10):931-9.
6. Hoshina Y, Wong KH, Galli J, Bacharach R, Klein J, Lebiecz-Odrobina D, et al. Neurologic involvement in seronegative primary Sjögren's syndrome with positive minor salivary gland biopsy: a single-center experience. *Front Neurol*. 9 de junio de 2023;14:1174116.
7. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine*. julio de 2002;81(4):270-80.
8. Daniels TE, Cox D, Shiboski CH, Schiødt M, Wu A, Lanfranchi H, et al. Associations between salivary gland histopathologic diagnoses and phenotypic features of Sjögren's syndrome among 1,726 registry participants. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2021-30. doi: 10.1002/art.30381.
9. Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, D'Andrea S, Navarini L, Marino A, et al. Association Between Minor Salivary Gland Biopsy During Sjögren's Syndrome and Serologic Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 11 de junio de 2021;12:686457.
10. Lamos-Duarte AF, Parra-Medina R, Rivadeneira-Chamorro CS, Castañeda-González JP, Escobar A, Rojas-Villarraga A, et al. Características clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de pacientes con síndrome seco y biopsia de glándula salival con puntaje de foco de 1 o más. *Biomed*. 28 de marzo de 2025;45(1):80-93.
11. Fischer A, Swigris JJ, Du Bois RM, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, et al. Minor Salivary Gland Biopsy To Detect Primary Sjögren Syndrome in Patients With Interstitial Lung Disease. *Chest*. octubre de 2009;136(4):1072-8.
12. Gamze Erkinç, Atalay Doğru, Yaşar Arslan, Rıza Burak Öz, Nermin Karahan, Mehmet Şahin, et al. Evaluation of histopathological results of minor salivary gland biopsies in patients with the diagnosis of Sjögren's syndrome. *Archives of Rheumatology*. 31 de marzo de 2022;37(1):049-58.
13. Pijpe J, Kalk WWI, Van Der Wal JE, Vissink A, Kluijn PhM, Roodenburg JLN, et al. Parotid gland biopsy compared with labial biopsy in the diagnosis of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 28 de julio de 2006;46(2): 335-41.