

Dilemas da Sialoadenite Esclerosante Crónica: Um Caso Clínico e Revisão da Literatura

Dilemmas of Chronic Sclerosing Sialadenitis: A Case Report and Literature Review

José Pedro Pais^{1*}, Catarina Alves do Vale², Ana Helena Campos¹, Hugo Estibeiro¹, Francisco Tortosa², João Paço¹

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

José Pedro Pais [jose.pais@cuf.pt]
ORCID iD: 0000-0001-8409-2448

RESUMO

Reporta-se um caso clínico de sialoadenite esclerosante crónica focando aspetos clínicos, laboratoriais e histológicos, e realiza-se uma revisão da literatura com discussão da abordagem clínica multidisciplinar desta patologia. A sialoadenite esclerosante crónica é uma doença inflamatória crónica, incomum, que se integrou recentemente no espectro de doenças associadas à IgG4. Esta patologia simula patologia neoplásica cervical e o seu diagnóstico definitivo é difícil. A sua etiologia, tratamento e evolução são na atualidade temas de debate científico.

PALAVRAS-CHAVE: Doenças da Glândula Submandibular; Glândula Submandibular; Imunoglobulina G; Sialadenite

1. Núcleo Académico e Clínico de Otorrinolaringologia, CUF Tejo, Lisboa, Portugal. 2. Serviço de Anatomia Patológica, CUF Descobertas, Lisboa, Portugal.

Recebido/Received: 2022/04/07 - Aceite/Accepted: 2023/10/30 - Publicado online/Published online: 2023/11/29 - Publicado/Published: 2023/12/31

© Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2023. Re-use permitted under CC BY 4.0. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY 4.0

ABSTRACT

We report a case of chronic sclerosing sialoadenitis focusing on clinical, laboratory and histological aspects and perform a review of literature with discussion of multidisciplinary clinical approach to this pathology. Chronic sclerosing sialoadenitis is an uncommon, chronic inflammatory disease that has been recently included in the IgG4-associated diseases spectrum. This pathology simulates cervical neoplastic pathology, and its definitive diagnosis is difficult. Its etiology, treatment and evolution remain topics of scientific debate.

KEYWORDS: Immunoglobulin G; Sialadenitis; Submandibular Gland; Submandibular Gland Diseases

INTRODUÇÃO

O presente caso representa uma apresentação atípica de sialoadenite esclerosante crônica e ilustra as dificuldades de abordagem desta patologia de um ponto de vista multidisciplinar. A sialoadenite esclerosante crônica é uma doença incomum, de natureza inflamatória, que se integrou recentemente no espectro de doenças associadas à IgG4. Esta patologia benigna simula patologia neoplásica cervical e o seu diagnóstico definitivo é difícil. A sua etiologia, tratamento e evolução são temas de debate científico.

CASO CLÍNICO

Mulher de 35 anos recorreu à consulta de Otorrinolaringologia por tumefação cervical a nível submandibular, bilateralmente, e edema da face com 6 meses de evolução. Negava qualquer outra sintomatologia associada, nomeadamente febre, perda de peso, sudorese noturna, disfagia ou dispneia. Como antecedentes pessoais referia asma e rinite alérgica. Referia ter consumos de tabaco (2 unidades-maço-ano). Os seus antecedentes familiares eram irrelevantes, tendo residido em Angola até 2016.

Ao exame objetivo, apresentava à inspeção um edema ligeiro ao nível da região geniana, região parotídea, ângulo e ramo horizontal da mandíbula, a par de uma tumefação ao nível da região submandibular bilateralmente. A palpação revelava edema mole e ligeiro ao nível da face, sem sinal de digitopressão, e massas localizadas às regiões submandibulares, de consistência dura, não aderentes aos planos superficiais ou profundos, sem sinais inflamatórios da pele suprajacente. Não se palpavam adenopatias nas restantes áreas cervicais. A nasofibrocopia revelava mucosa espessada ao nível do *cavum*, sem obliteração das fossetas de Rosenmüller, aspetos compatíveis com hipertrofia linfoide. A otoscopia, avaliação orofaríngea e restante avaliação da cavidade nasal e laringe não detetaram alterações.

Da avaliação analítica realizada, destacava-se a presença de eosinofilia no sangue periférico e eletroforese das proteínas séricas com ligeiro aumento policlonal das gamaglobulinas (Tabela 1).

A ecografia cervical revelou adenopatias nas áreas ganglionares cervicais posteriores e hipertrofia das glândulas submandibulares com áreas hipocogénicas e heterogeneidade da estrutura, com maiores dimensões à direita e glândulas parotídeas com ligeiro aumento do volume e parênquima heterogéneo com várias áreas pseudonodulares.

As duas citologias de aspiração por agulha fina (CAAF) da glândula submandibular realizadas fora da nossa instituição mostraram fibrose e processo inflamatório crónico com linfócitos T e B, mas foram inconclusivas quanto a diagnóstico definitivo.

A doente realizou tomografia computadorizada (TC) cervico-tóraco-abdominal, que revelou adenomegalias mediastínicas inespecíficas.

Após discussão multidisciplinar e com a doente, propôs-se realização de biópsia excisional da glândula submandibular direita e biópsia do *cavum* sob controlo endoscópico. Intraoperatoriamente observava-se uma massa sem plano de clivagem com a glândula submandibular, de consistência dura, sem sinais aparentes de necrose, abscesso ou invasão local. Na peça de submandibulectomia (Fig. 1), identificava-se microscopicamente tecido de glândula salivar com atrofia, extensa fibrose periductal e interlobular com padrão estoriforme (Fig. 2A), e intenso infiltrado inflamatório predominantemente constituído por linfócitos B (CD20+) e T (CD3+), assim como plasmócitos (CD138+), sem restrição de cadeias leves, e eosinófilos (Fig. 2B). Foram contabilizados mais de 100 plasmócitos IgG4 por campo de grande aumento (Fig. 3). Os aspetos histológicos observados foram compatíveis com o diagnóstico de doença associada a IgG4 - sialoadenite esclerosante crônica (tumor de Küttner). O exame anatomopatológico revelou hiperplasia ligeira linfoide na biópsia do *cavum*.

A doente iniciou tratamento com corticoide oral (prednisolona 40 mg), com redução progressiva ao longo de 3 meses. Na consulta de seguimento aos 3 meses, apresentava uma franca redução da tumefação submandibular e do edema da face. A ecografia revelou manutenção

TABELA 1. Avaliação analítica inicial.

Hemograma/leucograma/trombocitograma		Valores de referência
Hemoglobina	13,2 g/dL	12,0 - 15,0 g/dL
Eritrócitos	4,42x10 ⁶ /fL	3,80 - 4,80
Leucócitos	6,2x10 ³ /fL	4,0 - 10,0
Neutrófilos	39,3%	40,0 - 80,0
Linfócitos	38,9%	20,0 - 40,0
Eosinófilos	14,7%	1,0 - 6,0
Plaquetas	289x10 ³ /fL	150 - 400
Eletroforese das proteínas séricas		
Aumento policlonal ligeiro das gamaglobulinas		
Provas de função/lesão hepática		
AST	19 U/L	15 - 37
ALT	25 U/L	14 - 59
GGT	20 U/L	5 - 55
Bilirrubina total	0,3 mg/dL	0,2 - 0,8
Anticorpos		
ANA (anticorpos antinucleares)	Negativos	-
Ac. HIV 1 e 2	Não reativo (0,17)	Não reativo <1,0
Ac. EBV IgG	Positivo (>750/mL)	Positivo >20,00
Ac. EBV IgM	Negativo (<10,00 U/mL)	Negativo <20,00
Ac. anti-Bartonella IgG	Negativo (título <1/320)	-
Ac. anti-Bartonella IgM	Negativo (título <1/100)	-
Outros		
Proteína C reativa	0,2 mg/dL	0,05 - 1,00
Enzima conversora da angiotensina (ECA)	25,9 U/L	13,3 - 63,9
Lactato desidrogenase (LDH)	130 U/L	81 - 234

das alterações estruturais da glândula submandibular esquerda e glândulas parotídeas, sem evidência de adenopatias ou recorrência de doença da loca cirúrgica decorrente de submandibulectomia direita prévia.

A razão IgG total/IgG4 foi então pesquisada com intuito de seguimento da doença após 3 meses de terapêutica com corticoides, revelando uma hipergamaglobulinemia [IgG sérica 2163,8 mg/dL; valores de referência: 650,0-1600,0 mg/dL] e uma IgG4 sérica de 838,0 mg/dL (valores de referência: 9,0-104,0 mg/dL), com um rácio de IgG/IgG4 de 38,7%.

DISCUSSÃO

A sialoadenite esclerosante crônica é uma doença crônica e um diagnóstico incomum, com um espectro de manifestações clínicas variável, frequentemente designada na literatura como tumor de Küttner. Em 1896, Küttner descreveu uma patologia que cursava com massas localizadas à região submandibular, firmes e, portanto, difíceis de distinguir de patologia neoplásica das glândulas submandibulares.¹

Parece haver alguma preponderância para o sexo masculino e origem na sexta década de vida, o que vai ao encontro da maioria dos doentes com manifestações de doenças associadas a IgG4, onde foi recentemente incluída.² É classicamente referida dor e edema com relação com as refeições, enquanto uma minoria apresenta massas submandibulares bilaterais indolores, como referido no caso clínico. Poderão existir ainda adenopatias cervicais associadas e o atingimento das parótidas ocorre numa minoria de doentes.³

Devido a esta definição ampla, é provável que ao longo dos anos tenham sido incluídas diferentes patologias nesta designação. Por este motivo, a epidemiologia e prevalência de sintomatologia não são totalmente conhecidas.

O seu diagnóstico diferencial inclui a sialolitíase crônica, síndrome de Sjögren, doença de Kimura, doenças granulomatosas como a sarcoidose, patologia infecciosa e neoplasias primárias ou secundárias da glândula submandibular, particularmente linfomas.^{1,4}

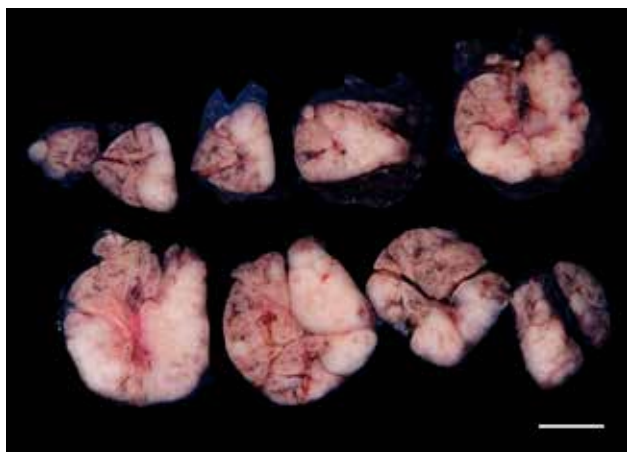


FIGURA 1. Aspeto macroscópico da peça de submandibulectomia, com aumento das dimensões totais da glândula (a barra equivale a 1 cm), e presença de áreas brancas, de limites mal definidos, no parênquima.

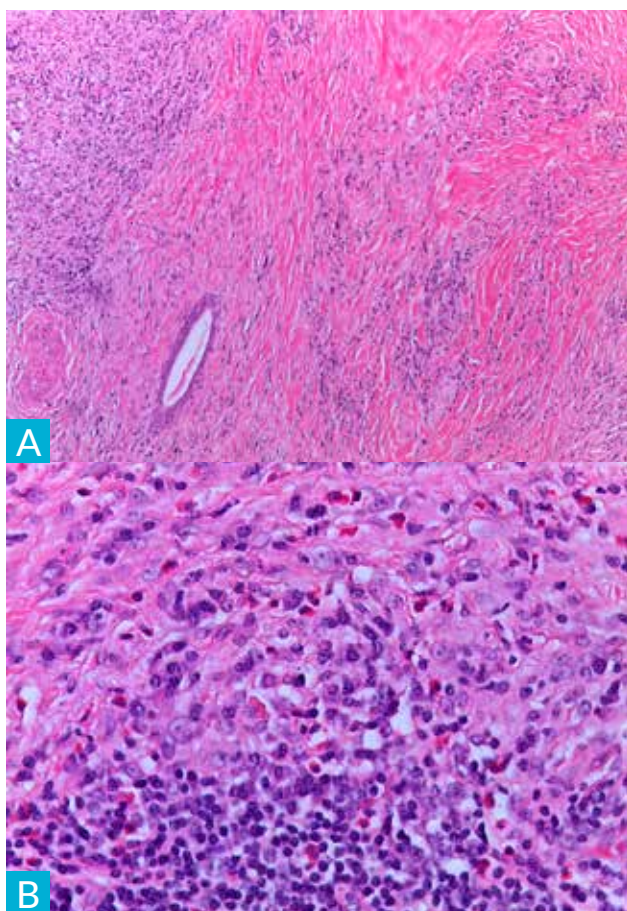


FIGURA 2. Histologia da glândula salivar. **A)** Acentuada fibrose e atrofia do parênquima, associadas a infiltrado inflamatório crônico. **B)** Identificam-se linfócitos, plasmócitos e eosinófilos frequentes.

A abordagem da massa cervical deverá integrar um conjunto de princípios que permitam, por um lado, um diagnóstico célere e por outro, a não inviabilização de uma possível terapêutica médica ou cirúrgica curativas. A massa cervical, sobretudo na idade adulta, deve ser considerada uma doença maligna até prova em contrário.⁵

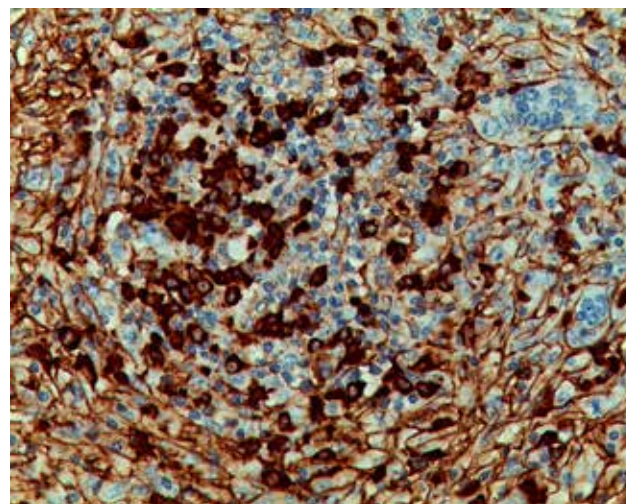


FIGURA 3. Estudo imunohistoquímico para identificação de plasmócitos IgG4+.

Uma anamnese e utilização de exames de imagem relativamente inócuos como a ecografia e TC, aliados a uma avaliação laboratorial mais ou menos alargada, permitem estreitar o diagnóstico diferencial.

Valores normais de enzima conversora da angiotensina (ECA), na ausência de outra sintomatologia, tornam a hipótese de sarcoidose improvável. A não deteção de anticorpos anti-nucleares (ANA) afasta a possibilidade de algumas patologias autoimunes, nomeadamente de síndrome de Sjögren, sendo expectável nesse caso a positividade de anti-SSA/anti-Ro bem como sintomas de sicca.⁶ Foram ainda pesquisadas causas infecciosas, como infecção por *Bartonella* spp., que se revelou negativa. A eosinofilia presente foi inicialmente interpretada no contexto da asma e rinite. No entanto, a presença destas comorbilidades é superior em doentes com sialoadenite esclerosante crónica, sendo esta uma causa secundária de eosinofilia e hipergamaglobulinémia policlonal, ambas presentes na doente.⁷ Outras patologias como a doença de Kimura ou hiperplasia angioliñoide com eosinofilia poderiam também explicar as manifestações hematológicas presentes.⁸

A CAAF é um exame seguro, que fornece informações citológicas valiosas que poderão estabelecer diagnósticos definitivos. No entanto, para um conjunto limitado de patologias onde se inclui a sialoadenite esclerosante, a avaliação da estrutura histológica é necessária para o diagnóstico.⁹

A ausência de sintomatologia, a bilateralidade e o carácter insidioso da doença colocaram muitas das hipóteses diagnósticas como improváveis. No entanto, os achados imagiológicos e analíticos inespecíficos, associados a duas CAAF inconclusivas, não permitiram a exclusão de patologia neoplásica, nomeadamente de origem hema-

tológica, pelo que a biópsia excisional foi necessária para o diagnóstico definitivo.

A obtenção do material histológico não é isenta de riscos, incluindo complicações imediatas e tardias, sobretudo no contexto de patologia maligna, com risco aumentado de recorrência regional tardia e metástases à distância.

A sialoadenite esclerosante crónica apresenta características anatomopatológicas próprias. Para o anatomopatologista, é um diagnóstico diferencial desafiante que inclui, entre outros, a síndrome de Sjögren, a sialoadenite linfoepitelial e linfomas. Apesar das semelhanças morfológicas, a sialoadenite esclerosante parece apresentar quantidades de IgG4 muito superior aos restantes diagnósticos, sendo necessário a sua pesquisa direta para distinção. As restantes principais características histológicas são a presença de um denso infiltrado linfoplasmocitário, fibrose estoriforme e flebite obliterativa.¹⁰

Em 2011, foram propostos critérios diagnóstico definitivos de doença associada a IgG4, que deverão incluir todos os seguintes: evidência clínica de doença, concentração sérica de IgG4 de >135 mg/dL; infiltração de >10 células IgG4+ por campo de grande aumento (ainda que com *cut-off* variável entre órgão) e uma relação IgG4/IgG total >40%. Tumores malignos, patologias autoimunes, como artrite reumatoide, e patologia alérgica podem levar a um aumento sérico substancial de IgG4, pelo que a medição sérica de IgG4 é insuficiente para estabelecer diagnóstico definitivo, levando a falsos positivos. Por outro lado, uma percentagem relevante de doentes pode não apresentar aumento sérico da IgG4, dificultando o seu diagnóstico, que apenas poderá ser estabelecido pela anatomia patológica, devendo o rácio sérico IgG4/IgG total manter-se nos 40%.¹¹ No caso clínico apresentado, todos os critérios diagnósticos foram cumpridos, exceto o rácio IgG4/IgG total, que foi obtida no período pós-corticoterapia, mas que apresentou valores muito próximos dos 40%, admitindo-se que poderá em parte ter sido alterada pela terapêutica.

O espectro de doenças associadas à IgG4 apresenta manifestações fenotípicas que podem ser organizadas da seguinte forma: grupo I - doença pancreato-hepatobiliar; grupo II - doença retroperitoneal e da aorta; grupo III - doença localizada à cabeça e pescoço; grupo IV - doença da cabeça e pescoço (Mikulicz), com atingimento sistémico.¹² O presente caso parece enquadrar-se no fenótipo tipo III da doença, não se tendo observado sinais e sintomas ou alterações imagiológicas na TC tóraco-abdomino-pélvica sugestivas de fibrose sistémica.

Os achados imagiológicos são inespecíficos. Incluem lesões hipocóicas preferencialmente nas glândulas submandibulares frequente sem envolvimento das glândulas parotídeas.¹³ Podem apresentar adenopatias locorregionais. Na tomografia computadorizada observa-se uma densidade e captação de contraste homogéneas nas glândulas. Na ressonância magnética (RM), as lesões apresentam um sinal baixo a intermédio e homogéneo em imagens ponderadas em T2 e baixo sinal em T1 com captação de contraste homogéneo.¹⁴

O tratamento desta patologia inclui corticoterapia com doses inicialmente altas (prednisolona 30-40 mg) com desmame progressivo ao longo de 3-6 meses. A recorrência é frequente, ocorrendo em mais de 50% dos doentes.² Na doença refratária ou recorrente, a utilização de fármacos poupadores de corticoides como azatioprina, micofenolato ou rituximab está indicada.

A malignização é extremamente rara, estando descritos alguns casos em doentes com doença IgG4 com envolvimento da órbita.² Parece também haver um aumento do risco de desenvolvimento de linfomas B sistémicos.¹⁵

Este diagnóstico, se suspeitado clinicamente, poderá suscitar uma quantificação sérica de IgG4 e relação com IgG total, bem como pesquisa orientada para identificação de envolvimento sistémico, prévias à realização de biópsia excisional, podendo, segundo alguns autores, evitá-la.¹ No entanto, qualquer uma destas opções só deverá ser tomada após realizado um estudo intensivo com o intuito de excluir os restantes diagnósticos diferenciais. Havendo patologias que não são passíveis de exclusão sem recurso a exames invasivos, nomeadamente biópsia excisional, será prudente manter o seguimento apertado destes doentes.

CONCLUSÃO

A sialoadenite esclerosante crónica é um diagnóstico diferencial a considerar na abordagem de massas cervicais, sobretudo na região submandibular. A sua inclusão no diagnóstico diferencial irá permitir um diagnóstico mais rápido, excluir a presença de envolvimento sistémico e orientar o seguimento dos doentes. Trabalhos futuros poderão focar-se na definição clara de critérios diagnósticos que permitam diminuir o número de biópsias excisionais nos doentes e, conseqüentemente, a sua morbidade.

DECLARAÇÃO DE CONTRIBUIÇÃO/ CONTRIBUTORSHIP STATEMENT

JPP: Escrita do artigo (introdução e discussão)

CAV: Revisão de literatura e escrita do artigo

AHC, HE, FT e JP: Escrita do artigo (caso clínico e discussão)

JPP: Article writing (introduction and discussion)

CAV: Literature review and article writing

AHC, HE, FT e JP: Article writing (clinical case and discussion)

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

CONSENTIMENTO: Consentimento do doente para publicação obtido.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

CONFIDENTIALITY OF DATA: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

PATIENT CONSENT: Consent for publication was obtained.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

- Putra J, Ornstein DL. Küttner Tumor: IgG4-Related Disease of the Submandibular Gland. *Head Neck Pathol.* 2016;10:530-2. doi: 10.1007/s12105-016-0729-2.
- Culver EL, Hunt A, Crewe E, Shah KA, Martinez-Devesa P. Immunoglobulin G4 related chronic sclerosing sialadenitis. *J Laryngol Otol.* 2015;129:226-31. doi: 10.1017/S0022215115000195.
- Poghossyan A, Misakyan M, Sargsyan A, Khachatryan P, Hakobyan G. Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) of the submandibular salivary gland: Our experience of one case report. *Clin Case Rep.* 2019;7:1600-4. doi: 10.1002/ccr.32303.
- Kojima M, Nakamura S, Itoh H, Yamane Y, Tanaka H, Sugihara S, et al. Sclerosing variant of follicular lymphoma arising from submandibular glands and resembling "Küttner tumor": a report of 3 patients. *Int J Surg Pathol.* 2003;11:303-7. doi: 10.1177/106689690301100407.
- Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157:S1-S30. doi: 10.1177/0194599817722550.
- Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci.* 2018;126; Suppl 1:37-48. doi: 10.1111/eos.12536.
- Chen LYC, Mattman A, Seidman MA, Carruthers MN. IgG4-related disease: what a hematologist needs to know. *Haematologica.* 2019;104:444-55. doi: 10.3324/haematol.2018.205526.
- Buder K, Ruppert S, Trautmann A, Bröcker EB, Goebeler M, Kerstan A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease - a clinical and histopathological comparison. *J Deutsch Dermatol Ges.* 2014;12:224-8. doi: 10.1111/ddg.12257.
- Leon ME, Santosh N, Agarwal A, Teknos TN, Ozer E, Iweno-fu OH. Diagnostic Challenges in the Fine Needle Aspiration Biopsy of Chronic Sclerosing Sialadenitis (Küttner's Tumor) in the Context of Head and Neck Malignancy: A Series of 4 Cases. *Head Neck Pathol.* 2016;10:389-93. doi: 10.1007/s12105-016-0701-1.
- Deshpande V, Zen Y, Chan JK, Yi EE, Sato Y, Yoshino T, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol.* 2012;25:1181-92. doi: 10.1038/modpathol.2012.72.
- Umehara H, Okazaki K, Kawano M, Mimori T, Chiba T. How to diagnose IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:e46-e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211330.
- Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:406-12. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214603.
- Narayan AK, Baer A, Fradin J. Sonographic findings of IgG4-related disease of the salivary glands: Case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound.* 2018;46:73-7. doi: 10.1002/jcu.22482.
- Fujita A, Sakai O, Chapman MN, Sugimoto H. IgG4-related disease of the head and neck: CT and MR imaging manifestations. *Radiographics.* 2012;32:1945-58. doi: 10.1148/rg.327125032.
- Ho RCW, Chan TS, Au-Yeung R, Tang KH, Hwang YY, Tse E, et al. Spectrum of B-cell neoplasms associated with immunoglobulin G4-related disease. *Ann Hematol.* 2022;101:99-108. doi: 10.1007/s00277-021-04675-w.