DOENÇA DESMIELINIZANTE EM PACIENTE COM SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA: RELATO DE CASO

DEMYELINATING DISEASE IN A PATIENT WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A CASE REPORT

Paula Regina Toche dos Santos[1]; Aysa Cesar Pinheiro[2]; Alexandre Torres Magalhães[2]; Caroline Junqueira Morais Vilela[2]; Dara Prisca Leão Martins[2]; Gilberto da Costa Quintino Junior[2]; Mariana Kelly Barbosa Melo[2]

[1]Docente da Faculdade de Medicina de Olinda, [2]Discentes da Faculdade de Medicina de Olinda

RESUMO

Relatamos o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Sjögren Primária com manifestações neurológicas de característica desmielinizante. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com a paciente, registro fotográfico dos exames de imagem e, por fim, breve revisão da literatura. As manifestações neurológicas da Síndrome de Sjögren são raras e apresentam um amplo espectro clínico, incluindo manifestações desmielinizantes que simulam a esclerose múltipla, além de neuromielite óptica. O tratamento dos sintomas neurológicos se baseia numa extrapolação de outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, e preconiza o uso de imunossupressores orais e venosos, a depender da gravidade dos sintomas.

Palavras-chave: Manifestações neurológicas; Neuromielite óptica; Síndrome de Sjögren

ABSTRACT

This report describes the case of a patient with primary Sjögren's Syndrome (SS) associated with demyelinating neurological involvement. Data were obtained using medical records, patient interviews, photographic documentation of imaging exams, and a brief literature review. Neurological manifestations of SS are rare and present a wide clinical spectrum, including demyelinating features that resemble multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Treatment of the neurological manifestations is often based on an extrapolation of other autoimmune diseases, including rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. Management may require oral or intravenous immunosuppressive therapy, depending on symptom severity.

Keywords: Neurological Manifestations; Neuromyelitis Optica; Sjogren Syndrome

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Sjögren (SSj) é uma epitelite autoimune caracterizada por infiltração linfocítica glandular com presença de anticorpos específicos que acomete mulheres com idade de aparecimento entre 40 e 55 anos. Além das securas ocular e oral, que lhes são características, os pacientes podem apresentar sintomas extraglandulares, como renais, pulmonares, hematológicos, cutâneos e neurológicos.[1] Nestes, podemos observar acometimento sensitivo e ou motor, além das manifestações do sistema nervoso central, como mielites, vasculites cerebrais, convulsões, síndrome cerebral orgânica e Desordens do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD).[2,3]

Em sua etiopatogenia, a SSj caracteriza-se por uma reação autoimune que pode ser deflagrada por um estímulo ambiental (como infecções virais) em pacientes geneticamente suscetíveis, levando a uma desregulação e hiperatividade de linfócitos B, com infiltração linfocítica das glândulas exócrinas, o que pode causar degeneração, necrose e atrofia das glândulas acinares. Essa agressão glandular autoimune repercute clinicamente com diminuição da função lacrimal e salivar, e isso justifica os sintomas de xeroftalmia e xerostomia, presentes em mais de 95% dos pacientes.[4]

Não há critérios de diagnóstico universalmente acordados para a SSj, mas deve-se cogitar o diagnóstico em pacientes com sintomas de sicca e resultados ≥ 1 em: (a) teste sorológico para anticorpos anti-SS-A ou anti-SS -B; (b) biópsia de glândula salivar positiva com evidência de infiltrado inflamatório linfocítico

em glândulas exócrinas; (c) manifestações sistêmicas extra-glandulares.[5]

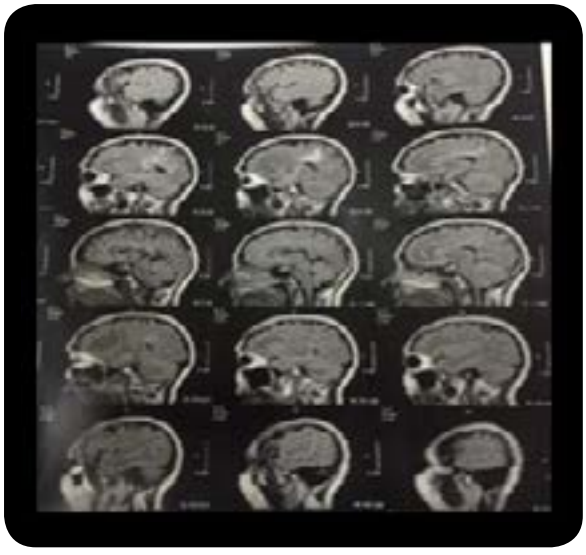
Em relação ao manejo dos pacientes com doença sistêmica, ressaltamos as recomendações da Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR): (a) adaptar o manejo da doença sistêmica à gravidade específica do órgão usando o Índice de Atividade de Doença da Síndrome de Sjogren EULAR-ESSDAI (EULAR Grau C, Nível 4); (b) o uso de glicocorticoides deve ser na dose e tempo mínimos necessários para controlar a doença sistêmica ativa (EULAR Grau C, Nível 4); (c) considerar o uso de agentes imunossupressores sintéticos como agentes poupadores de glicocorticóides; nenhuma evidência para apoiar o uso de um agente em vez de outro (EULAR Grau C, Nível 4); (d) considerar o uso de terapias direcionadas às células B em pacientes com doença sistêmica refratária grave (EULAR Grau B, Nível 1b); (e) após o uso sequencial (ou combinado) de glicocorticoides, agentes imunossupressores e produtos biológicos, a abordagem terapêutica sistêmica de órgão específico pode ser considerada (EULAR Grau D, Nível 5)[7].

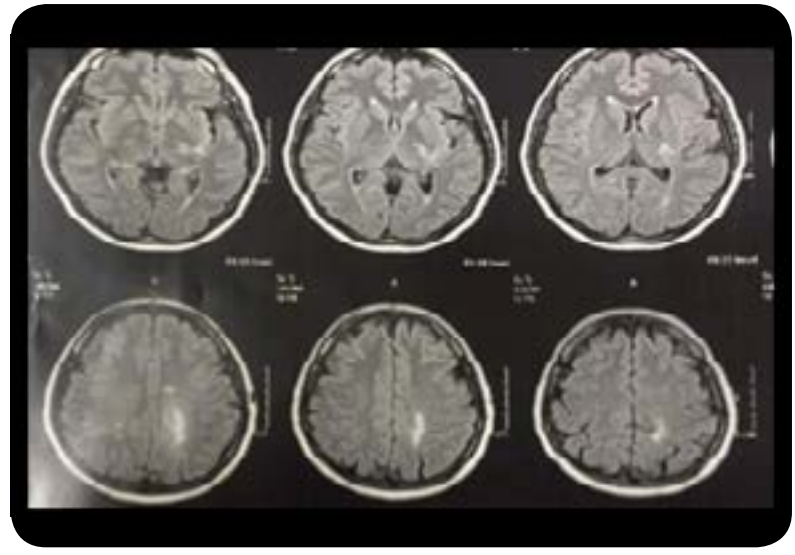
Em vista disso, objetiva-se relatar o caso de uma paciente portadora de Síndrome de Sjögren Primária com manifestações neurológicas de característica desmielinizante e revisar conceitos relacionados a esse tema.

RELATO DE CASO

E.B.S, 49 anos, sexo feminino, iniciou quadro de cefaleia, parestesias e episódios de déficit de força nos membros. RNM evidenciou hipersinal no trato córtico espinal em topografia dos pedúnculos cerebrais, substância branca periventricular, subcortical e tronco do corpo caloso e lesão cavitada em região subependimária até região subcortical no lobo parietal inferior, sugestivos de esclerose múltipla. A posteriori, a paciente apresentou visão turva e hiperemia ocular, principalmente no olho direito. O diagnóstico foi de neurite óptica, que foi tratada com pulsoterapia de metilprednisolona. A despeito da terapêutica, o quadro evoluiu para perda visual no olho direito e hemiparesia direita, e a paciente foi submetida à plasmaférese e à ciclofosfamida.

Ulteriormente, devido à persistência do déficit motor e à sequela grave no olho direito, foi iniciado rituximabe seguido de manutenção com azatioprina. A paciente apresentou melhora do déficit motor, porém com perda visual no olho acometido. RNM de controle evidenciou imagens hiperintensas em substância branca de ambos hemisférios cerebrais e alteração de sinal na medula espinhal ao nível de C6 e C7 (Figuras 1,2 e 3). A pesquisa de bandas oligoclonais no líquor e o anticorpo antiaquaporina 4 (AQP-4-IgG) sérico deram negativos. Em razão dos sintomas de securas ocular e oral, foi iniciada pesquisa para SSj, que evidenciou AntiSSa/Ro positivo e FAN 1:320 NPF, e biópsia de glândula salivar mostrou sialoadenite linfocítica crônica, estabelecendo-se, então, o diagnóstico.





Figuras 1 e 2. RM de encéfalo em FLAIR: hipersinal no trato córtico espinal em topografia dos pedúnculos cerebrais, substância branca periventricular e tronco do corpo caloso, lesão cavitada em região subependimária até região subcortical no lobo parietal inferior.



Figura 3. RM de encéfalo ponderada em T2: Alteração de sinal na medula espinhal ao nível de C6 e C7.

É importante ressaltar que os aspectos éticos do estudo seguiram as recomendações da Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016, do Conselho Nacional de Saúde, que versa sobre as diretrizes éticas específicas para as ciências humanas e sociais. Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMO (CAAE 46365721.9.0000.8033).

DISCUSSÃO

No presente trabalho, relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 49 anos, que apresentou um quadro neuro-oftalmológico de início abrupto. Sua neuroimagem sugeriu doença desmielinizante do espectro da esclerose múltipla e, durante a investigação diagnóstica, em virtude da presença dos sintomas de xerostomia e xeroftalmia, foi levantada a hipótese de Síndrome de Sjögren, confirmada pelos anticorpos anti-Ro/SSa e FAN 1:320 de padrão nuclear pontilhado fino e biópsia salivar evidenciando sialoadenite linfócita crônica.

A prevalência de manifestações neurológicas na SSj Primária é em torno de 20%, e o sistema nervoso central (SNC) é acometido em torno de 3,6%.2 Os sintomas de envolvimento do SNC podem preceder o diagnóstico de Síndrome de Sjögren primária em até 2 anos em 80% dos pacientes com sintomas neurológicos. Esse acometimento pode variar desde manifestações assintomáticas observadas na ressonância magnética até lesões sintomáticas como meningite, convulsões, vasculite cerebral ou mielites.[8]

As NMOSD são um grupo de distúrbios do SNC caracterizados por inflamação e desmielinização imunomediada severa e dano axonal, que podem ocorrer de forma primária ou associados a doenças reumáticas autoimunes, como a SSj e o Lupus Eritematoso Sistêmico, além da presença ou não de anticorpos antiaquaporina[4] (imunoglobulinas que têm como alvo canais de aquaporina), levando à perda do controle de água intra e extracelular. Essa agressão afeta consideravelmente os nervos ópticos e a medula espinhal.[5,9] Não obstante o comprometimento de nervo óptico e medula espinhal, outros locais como bulbo central, diencéfalo e hipotálamo, locais de alta expressão de aquaporina[4] e a substância branca subcortical, também podem ser acometidos em até 85% dos casos ao longo da doença. Os mecanismos patogênicos incluem vasculite mediada por imunocomplexos e anticorpos antifosfolípides, que estão associados com acidente vascular cerebral, enxaqueca, convulsões e mielite transversa.[5] Estudos anteriores corroboram a hipótese de que os anticorpos anti-Ro/SSA se ligam a células endoteliais e têm participação no processo inflamatório.

Wingerchuck *et al.* desenvolveram o Painel Internacional para Diagnósticos da NMO (IPND) a fim de revisar os critérios diagnósticos e auxiliar no manejo clínico. Essa nova nomenclatura divide as NMOSD de acordo com a positividade ou não do anticorpo AQP4-I-gG e considera, ainda, a exclusão de diagnósticos alternativos. Quando esse anticorpo é positivo, as características clínicas necessárias para o diagnóstico incluem achados clínicos ou de RNM relacionados ao nervo óptico, medula espinhal, área postrema, tronco cerebral, diencéfalo ou cerebral. Critérios clínicos mais rigorosos, com achados de neuroimagem adicionais, são necessários para o diagnóstico de NMOSD sem AQP4-IgG ou quando o teste sorológico não estiver disponível.[3]

A junção do quadro clínico, parâmetros do LCR com pesquisa de bandas oligoclonais, achados da RNM, pesquisa do AQP4-IgG e resposta à terapêutica são fatores decisivos para

distinguir as NMOSD do seu principal diagnóstico diferencial: esclerose múltipla.[3,7] Outros possíveis diagnósticos diferenciativos incluem processos inflamatórios, infecciosos, genéticos, metabólicos e doenças neoplásicas.[3,4]

A verdadeira epidemiologia das expressões neurológicas da Síndrome de Sjogren não foi integralmente elucidada devido a vieses na metodologia de inclusão de pacientes. Todavia, sabe-se que as manifestações do SNC são raras e podem preceder os sintomas de secura. Dentre elas, as NMOSD podem ocorrer como uma manifestação da Síndrome de Sjogren ou doença coexistente. O principal diagnóstico se dá com a esclerose múltipla, e achados do LCR, RNM e anticorpos podem ajudar nessa diferenciação. O tratamento inclui corticoterapia, plasmaférese, imunoglobulina, ciclofosfamida, rituximabe, azatioprina e micofenolato de mofetila. Em pacientes com doenças desmielinizantes nos quais não se obtém uma resposta terapêutica satisfatória, torna-se imperativo ampliar a investigação diagnóstica, pois ela pode configurar como primeiro sinal de uma doença reumática autoimune, com especial enfoque para a Síndrome de Sjogren.[2,3,8]

CONCLUSÃO

As manifestações neurológicas, apesar de raras, devem alertar para a possibilidade de associação com doença autoimune, como SSj. No caso apresentado, o acometimento incomum do SNC (principalmente as NMOSD) precedendo os sintomas de secura levou à suspeita de doença autoimune, e a pesquisa de anticorpos e biópsia de glândula salivar confirmaram o diagnóstico de SSj primária.

REFERÊNCIAS

1. Hochberg M. Rheumatology. 7ªed. Philadephia: Elsevier, 2019.
2. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, et al. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. RMD Open, 2016. [acesso em: 09/12/2020]; 2(1) Disponível em: ncbi.nlm. nih.gov/pmc/articles/ PMC4838763/
3. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology, 2015. [acesso em: 08/12/2020]; 85(2) [177-189] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pmc/articles/ PMC4515040/
4. Błochowiak, A. Olewicz-Gawlik, A. Polanska, M. Nowak Gabryel, J. Kocie¸cki, H. Witmanowski, e J. Sokalski. Oral mucosal manifestations in primary and secondary Sjögren syndrome and dry mouth syndrome. Postepy Dermatologii i Alergologii, 2016. [acesso em: 09/12/2020]; 33(1) [23– 27] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/ articles/ PMC4793060/
5. DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 . Record No. T116074, Sjogren Syndrome; atualizado em 30 de novembro de 2018, [acesso em 09/12/2020].Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/ dmp~AN~T116074.
6. DynaMed. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 . Record No. T1588702500354, Extraglandular Manifestations of Sjogren Syndrome; atualizado em 23 de setembro de 2020 [acesso em 09/12/2020]. Disponível em: https://www.dynamed.com/topics/ dmp~AN~T1588702500354.
7. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, Granata G, Ng WF, Fisher BA, Bombardieri M, Astorri E, Empson B, Larkin G, Crampton B, Bowman SJ; British Society for Rheumatology Standards, Guideline and Audit Working Group. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. Rheumatology (Oxford). 2017 Oct 1;56(10):1643-1647. doi: 10.1093/rheumatology/kex163. Erratum in: Rheumatology (Oxford). 2017 Oct 1;56(10):1828. Disponível em https://pubmed.ncbi.nlm. nih.gov/28957549/
8. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system pathways in primary Sjo¨gren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34:885– 906, viii.
9. Jayarangaiah, A., Sehgal, R., & Epperla, N. Sjögren's syndrome and neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD)--a case report and review of literature. MC neurology, 2014 [acesso em: 15/12/2020]; 14: 200. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25291981/