

SÉRGIO BEDUSCHI FILHO

**SÍNDROME DE SJÖGREN, UMA DOENÇA AUTO-IMUNE
RARA NA INFÂNCIA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal De Santa Catarina
2007**

SÉRGIO BEDUSCHI FILHO

**SÍNDROME DE SJÖGREN, UMA DOENÇA AUTO-IMUNE
RARA NA INFÂNCIA**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira

Orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

Co-orientadoras: Dra. Nadyesda Diehl Brandão

Dra. Vivian da Cas Engelke

**Florianópolis
Universidade Federal De Santa Catarina
2007**

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sérgio Beduschi e Maria Lúcia Aranha Pacheco Beduschi, pela eterna paciência com um filho constantemente impaciente, e pelas alegrias que só um pai e uma mãe podem proporcionar ao seu filho.

Ao meu irmão, Guilherme Beduschi, a quem eu tenho seguido como exemplo há cerca de 23 anos.

À Patrícia Martins Biff, minha amiga e namorada, que me traz uma felicidade cuja intensidade e dimensão eu não conseguiria representar nesta folha de papel.

Aos meus orientadores, Dr. Ivânio Alves Pereira, Dra. Nadyesda Diehl Brandão e Dra. Vivian da Cas Engelke, por todo o apoio, atenção e aprendizado durante a execução deste trabalho.

E expresso aqui minha completa gratidão ao jovem paciente citado neste estudo, e aos seus pais, pela paciência e compreensão ao aceitarem participar deste trabalho, sem o qual este nunca teria sido possível.

RESUMO

Introdução: A SS é uma doença sistêmica inflamatória crônica, auto-imune, que caracteristicamente acomete glândulas exócrinas. O espectro clínico é bastante variável, sendo mais freqüente em mulheres que estão na quarta ou quinta década de vida.

Objetivo: Relatar a raridade de um caso de SS primária em uma criança do sexo masculino, além de realizar uma revisão da literatura dos casos de SS de início na infância.

Relato de caso: Descrevemos o caso de um menino de 12 anos com um quadro clínico insidioso e inespecífico, primeiramente apresentando febre prolongada, astenia, perda ponderal, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. As provas de atividade inflamatória estavam elevadas, as sorologias para doenças infecciosas foram negativas e o mielograma foi normal. O caráter auto-imune da doença do paciente ficou definido com a presença dos auto-anticorpos: Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, FAN e FR, além de hipergamaglobulinemia policlonal. Testes de Schirmer e Rosa Bengala foram normais, e a biópsia salivar foi inconclusiva. O paciente apresentava uma história pregressa de parotidite recorrente. O tratamento com prednisona e hidroxicloroquina até o momento tem sido adequado para o controle da doença.

Discussão: a revisão da literatura aponta diferenças importantes entre as manifestações da SS na infância e na idade adulta. Em adultos, a doença se manifesta quase sempre com sintomas oftalmológicos e bucais, enquanto nas crianças, a parotidite de repetição é o sintoma inicial mais característico. O início da SS em crianças é geralmente mais insidioso e mais inespecífico. Critérios diagnósticos ainda não foram aceitos para a SS infanto-juvenil, devida às baixas sensibilidade e especificidade. No futuro, novos estudos multicêntricos e exames laboratoriais poderão permitir um diagnóstico mais precoce.

ABSTRACT

Background: SS is a systemic and inflammatory chronic disease, autoimmune, which typically affects exocrine glands. The range of its clinical manifestations is very large, and it mostly affects women in their fourth or fifth decades of life.

Objective: to report a case of primary SS in a 12 years-old boy, in addition to reviewing the medical literature.

Case report: We described a case of a 12 years-old boy that presented with unspecific and insidious symptoms of fatigue, long-term fever, loss of weight, adenopathy and hepatosplenomegaly. Laboratory variables of inflammatory activity were elevated; serologies for infectious diseases were all negative. Examination of bone marrow aspiration was normal. His disease showed its autoimmune characteristic with the presence of auto-antibodies: Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, ANA, RF, and polyclonal hypergammaglobulinemia as well. Schirmer test and Rose Bengal were negative, and salivary biopsy was inconclusive. The patient had recurrent parotitis on the past. Treatment with prednisone and hydroxychloroquine is showing to be efficient to control the disease.

Discussion: the review of the medical literature shows important differences between clinical manifestations of SS in adults and in childhood. In adults, ophthalmic and oral symptoms are almost always present, while in children, recurrent parotitis is the most characteristic sign. Juvenile SS usually takes a longer period to develop specific signs and symptoms. Because sensitivity and specificity of proposed diagnosis criteria for juvenile SS are too low, they have not been accepted.

In the future, new multicentric studies and new laboratory findings may allow us to diagnose juvenile SS more precisely and earlier.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – PREVALÊNCIA DE SINAIS E SINTOMAS NA SS PRIMÁRIA EM ADULTOS.	7
TABELA 2 – REVISÃO DE CASOS DE SS PRIMÁRIA INFANTO-JUVENIL	8
TABELA 3 – MEDICAMENTOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DE SS INFANTO-JUVENIL.	17
TABELA 4 – PRINCIPAIS SINAIS E SINTOMAS RELEVANTES DURANTE A EVOLUÇÃO DO PACIENTE.	21
TABELA 5 – DADOS LABORATORIAIS ENCONTRADOS NO PACIENTE.	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANA	<i>Anti-nuclear antibodies</i>
Anti-La/SSB	Auto-anticorpo Anti-La/SSB
Anti-Ro/SSA	Auto-anticorpo Anti-Ro/SSA
FAN	Fator antinuclear
FR	Fator reumatóide
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HU-UFSC	Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago
IgG	Imunoglobulina G
PCR	Proteína C reativa
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i>
RF	<i>Rheumatoid Factor</i>
SS	Síndrome de Sjögren
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VHS	Velocidade de hemossedimentação

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO	i
FOLHA DE ROSTO	ii
AGRADECIMENTOS	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
SUMÁRIO	viii
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	2
3. REVISÃO DA LITERATURA	3
3.1 Epidemiologia	3
3.2 Manifestações clínicas	4
3.2.1 No adulto.....	4
3.2.2 Na criança.....	7
3.3 Critérios diagnósticos	8
3.4 Exames diagnósticos	11
3.4.1 Envolvimento oftalmológico.....	12
3.4.2 Envolvimento de glândulas salivares.....	12
3.4.3 Alterações laboratoriais.....	13
3.5 Diagnóstico diferencial	14
3.6 Patogênese	14
3.7 Tratamento	15
3.7.1 Envolvimento oftalmológico.....	16
3.7.2 Envolvimento oral.....	16
3.7.3 Envolvimento sistêmico.....	16
3.7.4 Tratamento da SS infanto-juvenil.....	16
4. RELATO DE CASO	18

4.1 Seguimento 1 (19 de janeiro de 2007)	20
4.2 Seguimento 2 (10 de março de 2007)	20
4.1 Seguimento 3 (17 de maio de 2007 – contato telefônico)	20
5. DISCUSSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
NORMAS ADOTADAS	28
APÊNDICE	29

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren é uma doença sistêmica inflamatória crônica, auto-imune, que acomete principalmente as glândulas exócrinas, em particular as salivares e lacrimais. As glândulas afetadas são destruídas por infiltrados linfocitários, levando à redução, ou até interrupção, da produção de lágrimas e de saliva.

O espectro clínico é bastante variável, com pacientes assintomáticos e outros apresentando importantes queixas como irritação ocular, turvação visual, dificuldade para deglutir alimentos sólidos, cáries de repetição. O envolvimento de outros órgãos, como pulmão, fígado e rins, também pode estar presente e determina maior gravidade.

A doença apresenta maior incidência entre indivíduos na quarta e quinta décadas de vida, sendo as mulheres acometidas mais frequentemente do que os homens. Na infância, a síndrome de Sjögren é rara, e o diagnóstico muitas vezes é difícil e não lembrado. Os casos relatados nessa faixa etária vêm demonstrando diferenças significativas em relação aos adultos, a ponto de pesquisadores questionarem a aplicação dos atuais critérios diagnósticos em pacientes pediátricos.

A baixa incidência da síndrome de Sjögren em crianças, associada às dificuldades diagnósticas nesta idade, tornam esta doença um desafio diagnóstico, o que motivou o relato de um caso e uma revisão da literatura.

2. OBJETIVO

Documentar um caso de Síndrome de Sjögren na infância, assim como realizar uma revisão de literatura sobre esta doença.

3. REVISÃO DA LITERATURA

A SS é uma doença relativamente recente na história da Medicina. Embora relatos de casos com sintomas clássicos desta doença tenham sido descritos desde o final do século XIX, foi somente em 1933 que o oftalmologista sueco Henrik Sjögren publicou uma série de 19 casos, descrevendo de forma detalhada e sistemática os acometimentos das glândulas salivares e lacrimais da SS¹⁻³. A SS só foi verdadeiramente aceita como uma doença reumatológica a partir de 1965, quando foi dividida em SS primária e secundária^{3, 4}. Antes disso, artigos médicos sobre SS eram quase exclusivamente de jornais e revistas de Oftalmologia³. Por convenção, a SS é primária quando ocorre na ausência de outras doenças sistêmicas, e secundária quando é diagnosticada concomitante a outras doenças do tecido conjuntivo^{1, 3, 5}.

O início da década de 1970 marcou historicamente a SS pela descrição dos auto-anticorpos Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB^{3, 4}. No início da década de 1990, estes anticorpos já eram utilizados clinicamente para o diagnóstico de SS. Hoje, diversos outros anticorpos são estudados como possíveis ferramentas diagnósticas e prognósticas⁶.

A SS é contemporaneamente definida como uma doença inflamatória, auto-imune, sistêmica e crônica, que afeta principalmente as glândulas exócrinas. Os sintomas clássicos são boca e olhos secos, causados por uma deficiência na produção salivar e lacrimal. Manifestações sistêmicas também podem estar presentes, acometendo outros órgãos e sistemas^{2, 3, 7}.

Neste trabalho, procuramos realizar uma revisão da literatura de maneira a comparar as apresentações da SS em adultos e em crianças.

3.1 Epidemiologia

A SS é uma das doenças reumatológicas mais prevalentes na idade adulta. Devido aos diferentes critérios diagnósticos, a prevalência pode variar entre 0,5% até 3% de uma população. Apesar disso, a maioria dos estudos aceita uma prevalência mínima de 0,6%^{2, 7}. O fato de ser uma doença muitas vezes indolente e pouco conhecida pelos médicos contribui para o seu subdiagnóstico⁸.

Pode acometer ambos os sexos e em qualquer faixa etária, mas é caracteristicamente uma doença de mulheres das quarta e quinta décadas de vida. A relação entre os gêneros feminino e masculino é de 9:1^{5,9}.

Na Espanha, Garcia-Carrasco et al. realizaram uma Coorte com 400 pacientes com SS primária, entre 1994 e 2000. 373 (93%) dos pacientes eram do sexo feminino, e 27 (7%) eram do sexo masculino. A proporção dos sexos feminino:masculino foi de 14:1. A idade média ao diagnóstico foi de 52,7 (+- 0,85) anos, variando entre 15 e 87 anos. Outros 422 casos foram identificados na Grécia por Alamanos et al.¹⁰, em uma Coorte realizada entre 1982 e 2003. Foram encontrados 402 mulheres e 20 homens com a doença, numa proporção feminino:masculino igual a 20:1. A idade média ao diagnóstico foi de 55.4 (+- 12.5) anos, variando entre 18 e 81 anos.

Ao contrário do que ocorre na idade adulta, a SS é uma doença bastante rara na infância. Sua menor prevalência pode se dever, em parte, ao fato da maneira insidiosa e inespecífica desta doença se apresentar nesta faixa etária^{2, 11, 12}.

Em uma vasta revisão da literatura mundial, compreendendo o período entre os anos de 1952 e 2006, encontramos descritos 145 casos de crianças e adolescentes abaixo de 16 anos com o diagnóstico de SS primária. Destes, 23 eram de do sexo masculino, e 122 do sexo feminino¹¹⁻¹⁴. A relação entre gêneros feminino:masculino foi de aproximadamente 5,3:1. A idade variou entre 4 e 15 anos.

3.2 Manifestações Clínicas

3.2.1 No Adulto

A SS pode se apresentar variando em um amplo espectro de quadros clínicos, desde uma doença localizada insidiosa pouco sintomática até um quadro agudo sistêmico. Em adultos, a ceratoconjuntivite seca e a xerostomia, conhecidos como síndrome sicca, são as manifestações mais comuns^{3, 4, 7, 15}. Os olhos secos costumam causar sintomas como irritação ocular e sensação de corpo estranho, e podem resultar em úlceras da córnea e infecções palpebrais. Os pacientes com xerostomia podem queixar-se diretamente de boca seca, ou de suas conseqüências, como disfagia, alterações do paladar, dificuldade para deglutir alimentos secos ou falar por períodos prolongados. A xerostomia crônica pode resultar em algumas complicações, dentre elas: cáries dentárias, candidíase oral e esofagite crônica. As cáries dentárias são importantes não apenas por estarem relacionadas com a perda precoce de dentes, mas também porque podem ser a primeira manifestação clínica da xerostomia¹⁵.

Outras glândulas exócrinas também podem estar comprometidas. Pele seca (xerose) é um sintoma comum. Tosse crônica, rinite e sinusite são sinais de acometimento das vias aéreas superiores. Mulheres com SS frequentemente apresentam redução da secreção vaginal, o que implica em dispareunia e infecções bacterianas e fúngicas de repetição. A redução da secreção no trato digestivo pode reduzir a proteção das mucosas gástrica e esofagiana, permitindo o desenvolvimento de esofagite e gastrite^{3, 15}.

3.2.1.1 Envolvimento não-exócrino

3.2.1.1.1 Fadiga

Fadiga é um sintoma bastante comum na SS, sendo muitas vezes debilitante. Frequentemente, pacientes com SS que apresentam apenas fadiga como sintoma importante são erroneamente diagnosticados como portadores de fibromialgia ou de síndrome da fadiga crônica. A SS pode ser diferenciada dessas doenças por ser a única dentre essas cujos valores de provas laboratoriais da inflamação se elevam^{3, 16, 17}.

3.2.1.1.2 Artrite

A maioria dos pacientes com SS primária será acometida por episódios transitórios de artrite de gravidade e duração variáveis durante o curso da doença. Deformidades articulares e erosões leves são incomuns, mas alguns casos podem evoluir para artropatia de Jaccoud. Em alguns casos pode assemelhar-se à Artrite Reumatóide, sendo que o diagnóstico diferencial pode ser prejudicado pelo fato de ambas as doenças apresentarem Fator Reumatóide elevado^{3, 17, 18}.

3.2.1.1.3 Cistite intersticial

É uma cistite crônica na ausência de infecção bacteriana. É comum entre os pacientes com SS. Os sintomas são muito semelhantes aos da cistite bacteriana, e podem ser graves. Culturas são repetidamente negativas, e o diagnóstico é confirmado por cistoscopia e biópsia^{3, 19}.

3.2.1.1.4 Distúrbios neurológicos

Neuropatias periféricas sensoriais e motoras e mononeurite multiplex são as manifestações neurológicas mais comuns da SS. Síndrome do Túnel do Carpo e outras neuropatias compressivas também podem estar presentes, além de neuropatias cranianas, geralmente afetando o nervo trigêmeo ou oftálmico. Outros distúrbios neurológicos, como

hemiparesias, crises convulsivas, distúrbios cerebelares e mielopatia transversa já foram descritos em pacientes com SS, mas ainda não se provou se há alguma relação^{3, 17, 19, 20}.

3.2.1.1.5 Vasculopatias

Fenômeno de Raynaud pode ser encontrado em até um terço dos pacientes com SS, e a capilaroscopia ungueal pode revelar lesões semelhantes às da esclerodermia.

Púrpura palpável é a vasculite mais comum do SS primário. Outras lesões de pele, como urticária e eritema anular, também podem estar presentes. Na presença destes achados dermatológicos, deve-se sempre considerar Lúpus Eritematoso Sistêmico e esclerodermia como diagnósticos diferenciais^{3, 17, 19}.

3.2.1.1.6 Pneumonite intersticial

A doença pulmonar intersticial é anormalidade pulmonar mais freqüente na SS. É geralmente assintomática, e responde bem a corticosteróides. Pode evoluir com tosse, dispnéia e hiperinsuflação pulmonar. A imagem radiológica pode mimetizar uma pneumonia linfocítica intersticial^{3, 17}.

3.2.1.1.7 Nefropatias

As principais formas de acometimento renal na SS são nefrite intersticial, que leva à acidose tubular renal, e a glomerulonefrite membranosa. Na maior parte das vezes, os pacientes são assintomáticos. Anti-inflamatórios não-esteroidais tem sido relacionados à lesão renal em pacientes com SS. Havendo glomerulonefrite, lúpus eritematoso sistêmico deve ser investigado. Alguns pacientes podem apresentar ainda paralisia hipocalêmica, cálculos renais e osteomalácea^{3, 17, 19, 20}.

3.2.1.1.8 Bloqueio cardíaco congênito

Gestantes sabidamente portadoras de auto-anticorpos Anti-Ro/SSA e Anti-La/SSB apresentam um risco de 1 em 20 de dar à luz um bebê com bloqueio cardíaco congênito. Esta cardiopatia pode estar associada à produção de anticorpos maternos contra fibras de Purkinje fetais, ou contra receptores muscarínicos do tipo M1^{3, 21}.

3.2.1.1.9 Linfoma

Linfoma não-Hodgkin acomete cerca de 5% dos pacientes com SS primária, que apresentam um risco relativo 44 vezes maior para esta doença. O tipo histopatológico mais

comum é o linfoma de células-B da zona marginal, geralmente de baixo ou médio grau. A localização dos linfomas costuma ser extra-nodal, atingindo principalmente as glândulas salivares. Trato digestivo, rins, tireóide e órbitas também podem ser focos de malignidade. Os pacientes com SS primária devem ser monitorados em busca de sinais precoces de linfoma^{17, 21, 22}.

3.2.1.2 Prevalência dos sinais e sintomas

A Tabela 1 expõe as prevalências de sinais e sintomas de pacientes com SS primária encontradas nos estudos de Alamanos et al.¹⁰ e Garcia-Carrasco et al.²³

Tabela 1 – Prevalência de sinais e sintomas na SS primária em adultos.

Sinais e sintomas	Alamanos et al. ¹⁰	Garcia-Carrasco et al. ²³
Queixas oftalmológicas (%)	100	93
Xerostomia (%)	94	98
Artrite/Artralgia (%)	39	37
Fenômeno de Raynaud (%)	34,6	16
Adenopatia (%)	6,6	7
Acometimento pulmonar (%)	2,6	9

3.2.2 Na criança

Diferentemente da SS na idade adulta, a SS infanto-juvenil é uma doença rara. Associando-se este fato ao padrão tipicamente insidioso e inespecífico desta doença nesta faixa etária, o sub-diagnóstico da SS pode ser mais freqüente na infância do que na idade adulta^{2, 12, 24}.

Parotidite de repetição é a principal manifestação clínica inicial, e também pode ser encontrada durante toda a evolução da doença. A síndrome sicca é menos freqüente, e não representa a mesma importância diagnóstica conhecida para a idade adulta. Manifestações sistêmicas também estão presentes em cerca de 30% dos pacientes.^{2, 11, 12, 25}

Dados envolvendo a revisão da literatura que realizamos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 – Revisão de casos de SS primária infanto-juvenil

Autor	Ano	Número de casos	Sexo	Idade média (anos)	Parotidite (%)	Xerostomia (%)	Envolvimento oftalmológico (%)	FR+ (%)	FAN+ (%)	Anti-SSA+ (%)	Anti-SSB + (%)
Nikitatis et al. ^{12*}	2003	95	78F/17M	9,7	74,2	63,9	71,6	61,4	72,8	72	54,7
Cimaz et al. ¹¹	2003	40	35F/5M	10,6	72,5	25,7	25,7	75	85	85	73,6
Houghton et al. ¹³	2005	2	2F	14	100	50	0	100	100	100	100
Arabshahi et al. ¹⁴	2006	1	1F	11	0	100	100	0	100	100	100
Houghton et al. ²⁴	2005	7	6F/1M	11,5	71,4	42,8	28,5	57,1	100	100	100

FR, Fator Reumatóide; FAN, Fator Anti-Nuclear; +, positivo.

* Estes autores revisaram 94 casos na literatura, publicados entre 1952 e 2003, além de acrescentar o relato de 1 caso.

3.3 Critérios Diagnósticos

Critérios de classificação de doenças são criados através de grandes estudos epidemiológicos. Com frequência, podem ser utilizados como critérios diagnósticos, especialmente quando sua especificidade e sensibilidade são próximas de 100%. Entretanto, muitas vezes esta situação não é verdadeira. O quadro inicial de uma doença comumente não apresenta seus principais sinais e sintomas, incluindo aqueles que são considerados fundamentais pelos critérios de classificação. Assim, um critério de classificação não deve ser considerado padrão-ouro para o diagnóstico. O médico experiente é quem pode garantir o diagnóstico correto em cada situação individual. A grande utilidade dos critérios de classificação é garantir a padronização de pacientes que sejam submetidos a estudos clínicos, além de permitir uma correta análise dos resultados e a comparação com os resultados obtidos por outras instituições²⁶.

Devido às dificuldades de se estabelecer critérios classificatórios e diagnósticos para a SS, diversos critérios foram propostos, embora nenhum deles apresente sensibilidade e especificidade suficientemente altas para o diagnóstico seguro da SS. Os Critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu, publicados em 2002, são os mais bem aceitos mundialmente entre os médicos especialistas, e estão ilustrados no Quadro 1²⁶.

Quadro 1- Critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu²⁶

1. Sintomas oculares

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

a) Tem problemas oculares diários e persistentes, relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses?

b) Tem sensação de areia ou queimação ocular?

c) Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?

2. Sintomas orais

Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:

a) Tem sensação de boca seca há mais de três meses?

b) Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta?

c) Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?

3. Sinais oculares

Evidencia de modo objetivo o comprometimento ocular, quando pelo menos um dos dois testes abaixo é positivo.

a) Teste de Schirmer I (≤ 5 mm em 5 minutos)

b) Rosa Bengala (≥ 4 pontos na escala de Bijsterveld)

4. Achados histopatológicos

Aglomerção de pelo menos 50 células mononucleares numa biópsia de 4 mm^2 da glândula salivar.

5. Comprometimento da glândula salivar

Evidencia de modo objetivo o comprometimento das glândulas salivares, com pelo menos um dos três métodos abaixo.

a) Cintilografia da glândula salivar

b) Sialografia da glândula parótida

c) Fluxo salivar sem estímulo reflexo ($\leq 1,5$ mL em 15 minutos)

6. Auto-anticorpos

Presença de pelo menos um dos seguintes auto-anticorpos séricos:

a) Anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A ou La/SS-B

b) Anticorpos anti-nuclear

c) Fator reumatóide

Critérios de exclusão: Linfoma pré-existente, AIDS, sarcoidose ou doença do enxerto x hospedeiro.

Provável SS primária: Presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

SS primária: Presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão sorológico positivo apenas SS-A ou SS-B).

Provável SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

SS secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3, 4 ou 5.

As manifestações clínicas da SS na infância são diferentes das manifestações da SS da idade adulta. Nenhum critério diagnóstico proposto para SS foi aceito para a SS infanto-

juvenil. Entretanto, Bartunkova et al. propuseram, em 1999, critérios preliminares para SS infantil baseados nos critérios existentes para a SS de adultos. Para isso, estes pesquisadores se basearam na análise das manifestações clínicas de 8 pacientes com SS infanto-juvenil atendidos por eles, além de outros pacientes descritos na literatura mundial. Segundo estes critérios, que não incluem a síndrome sicca, evidência de envolvimento oral ou oftalmológico exigem apenas parotidite de repetição e conjuntivite sem etiologia infecciosa ou alérgica, respectivamente. Outros parâmetros para diagnóstico também foram introduzidos, como o acometimento de outras mucosas, sinais e sintomas sistêmicos, leucopenia, velocidade de hemossedimentação (VHS) elevada, hiperimunoglobulinemia policlonal, elevação das amilases séricas e acidose tubular renal. Entretanto, como os próprios autores afirmam, estes critérios não são um consenso para o diagnóstico de SS infanto-juvenil. Estes dados ainda necessitam de aperfeiçoamento, com a participação de outros estudos e de outros especialistas, antes da aceitação como critério diagnóstico^{12,27}.

Houghton et al., publicaram em 2005 um estudo comparando a aplicação dos critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu com a aplicação dos critérios sugeridos por Bartunkova et al para SS infanto-juvenil. Os dois critérios foram aplicados em 135 crianças com diagnóstico de SS primária, sendo 128 casos encontrados na literatura e 7 casos novos. 39% das crianças preencheram os critérios europeus modificados, enquanto 76% seriam diagnosticadas pelos critérios para SS infanto-juvenil. Os autores concluíram que os critérios europeus modificados não devem ser utilizados em crianças, pelo fato de sua sensibilidade ser inaceitavelmente baixa. A sensibilidade dos critérios sugeridos para SS infanto-juvenil, apesar de maior, ainda não é suficientemente alta para ser empregada como critérios diagnósticos. Novos estudos multicêntricos deverão ser realizados até a validação de critérios confiáveis²⁴.

3.4 Exames diagnósticos

Não existe teste diagnóstico específico para SS. O seu diagnóstico clínico é resultado da presença de manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis com a doença, além da exclusão de outras doenças que causem sintomas característicos de SS, como ceratoconjuntivite sicca ou xerostomia. Há certas características clínicas que auxiliam no diagnóstico de SS: síndrome sicca com acometimento oral ou oftálmico, parotidite, evidência laboratorial da presença de auto-anticorpos^{3, 5, 19}. No auxílio ao exame clínico, alguns exames complementares podem ajudar o médico no diagnóstico.

3.4.1 Envolvimento oftalmológico

O teste de Schirmer mede quantitativamente a produção lacrimal por meio da colocação de uma tira de papel padronizada no saco conjuntival inferior. O teste é positivo quando menos que 5mm do papel estiver úmido após 5 minutos. A instilação de Rosa Bengala pode revelar lesão de células epiteliais da córnea e da conjuntiva. O exame consiste na aplicação de solução de Rosa Bengala 1% no fórnice inferior de cada olho. Após o paciente piscar algumas vezes, o oftalmologista realiza o exame através de uma lâmpada de fenda¹⁷. Em crianças, Cimaz et al. encontraram testes de Schirmer positivos em 68,9% dos pacientes que foram testados. Ostuni et al. descreveu uma prevalência de 57% de testes positivos¹¹.

3.4.2 Envolvimento de glândulas salivares

A sialometria é um exame simples, que não exige o uso de aparelhos sofisticados, e mede a taxa de produção salivar. É realizada sempre sem a estimulação das glândulas salivares. O paciente deve coletar toda sua saliva em um tubo graduado durante 15 minutos. O fluxo é considerado baixo quando inferior a 1,5mL em 15 minutos. Apesar de ser um exame de baixo custo e não invasivo, a sialometria é incapaz de distinguir entre as causas de xerostomia¹⁷.

A cintilografia de glândulas salivares permite uma visualização dinâmica da função glandular. A captação reduzida de contraste, assim como a sua liberação, são sinais freqüentemente encontrados em pacientes com SS com xerostomia. Embora seja um exame com alta especificidade, apresenta baixa sensibilidade, e depende da experiência do examinador¹⁷. A cintilografia foi positiva em 80% das crianças estudadas por Ostuni et al, e 75% daquelas estudadas por Cimaz et al.¹¹

A sialografia da parótida é realizada com a cateterização do ducto parotídeo, seguida da instilação de contraste. Pacientes com SS apresentam distorções grosseiras dos ductos salivares, com retenção de contraste. O exame deve ser feito por um profissional experiente, devido ao risco de ruptura do ducto parotídeo¹⁷. Tanto Cimaz et al., como Ostuni et al., encontraram 100% de sialografias com alterações nas crianças que foram submetidas a este exame¹¹.

A biópsia de glândulas salivares labiais podem demonstrar alterações histopatológicas típicas da SS, descritas como sialoadenite linfocítica. No entanto, estudos vem questionando

tanto a sensibilidade quanto a especificidade deste método. Pedersen et al. relataram em um estudo controlado que apenas 44% dos pacientes com SS e sinais e sintomas de síndrome sicca apresentaram biópsias com infiltrados linfocitários. Já no grupo controle, 23% dos indivíduos, saudáveis e assintomáticos, demonstraram infiltrados linfocitários à biópsia²⁸. Quanto a biópsias realizadas em crianças com SS, 100% das examinadas por Cimaz et al. foram positivas. Já Ostuni et al. encontraram biópsias alteradas em apenas 28,5%.

Exames de imagem também podem fazer parte da investigação clínica. A ressonância magnética associada ao emprego de gadolínio e à subtração da gordura, têm apresentado excelentes resultados, possibilitando uma boa identificação das estruturas ductais, assim como de alterações císticas e linfoma. A ultrassonografia de parótidas pode apresentar bons resultados, desde que realizada por um radiologista com experiência nesta técnica²⁹.

3.4.3 Alterações laboratoriais

A análise laboratorial à procura de auto-anticorpos é uma ferramenta fundamental no diagnóstico da SS. A hiper-reatividade dos linfócitos B é uma das principais características imunológicas da SS. Resulta em hipergamaglobulinemia, complexos imunes circulantes e diversos auto-anticorpos direcionados contra auto-antígenos específicos e não-específicos para órgãos¹⁹.

Os auto-anticorpos contra os antígenos Ro/SS-A e La/SS-B são fortemente relacionados à SS. Anticorpos anti-Ro/SS-A são encontrados com a prevalência de 40-79,7%. Já os anticorpos anti-La/SS-B estão presentes em 26-39,1% dos casos^{23, 30}. Embora ainda seja um assunto controverso, há indícios de que os auto-anticorpos anti-La/SS-B estejam relacionados ao acometimento de órgãos internos, enquanto a presença anti-Ro/SS-A parece não estar associada a lesões renais, hepáticas e pulmonares⁹.

Anticorpos anti-nucleares (FAN) são dotados de grande sensibilidade, porém sua especificidade é muito baixa, sendo encontrado freqüentemente em outras doenças reumatológicas, e até em pessoas saudáveis. Recomenda-se o seu uso como rastreio^{9, 19}. A prevalência do FAN em adultos é de 53,3-70%^{23, 30}. O padrão de FAN mais comum na SS primária é o pontilhado fino⁹.

O fator reumatóide pode estar presente em cerca de 32,2-38% dos adultos com SS primária^{10, 23}. Nos casos em que há presença de artrite e fator reumatóide, deve-se ponderar artrite reumatóide como diagnóstico diferencial. A velocidade de hemossedimentação também freqüentemente está aumentada³.

A Tabela 2 descreve a prevalência dos principais achados laboratoriais em crianças com SS primária.

3.5 Diagnóstico diferencial

O fato de a SS poder apresentar sinais e sintomas inespecíficos pode dificultar o diagnóstico precoce. A manifestação clínica mais comum ao diagnóstico de SS na infância é a parotidite de repetição (Tabela 2). Conseqüentemente, todo paciente pediátrico que desenvolva este sintoma deverá ser investigado como possível caso de SS. Outras doenças que causem a parotidite fazem parte então do diagnóstico diferencial. As parotidites infecciosas apresentam quadros clínicos mais característicos, auto-limitados, e sem características auto-imunes laboratoriais. Este grupo de doenças é representado pela parotidite epidêmica e pelas parotidites virais (EBV e citomegalovirus)^{2, 12}. A parotidite recorrente da infância (PRI) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida, que acomete preferencialmente meninos. Apresenta-se com edema uni ou bilateral de parótidas, acompanhado de dor, febre, e eventualmente de drenagem muco-purulenta pelos ductos parotídeos. Costuma regredir após a puberdade. Diferentemente da SS, a PRI costuma regredir após a puberdade, e não há auto-anticorpos séricos, nem infiltrados linfocitários glandulares³¹.

A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) pode produzir um quadro de edema de parótidas indolor e crônico, de difícil diferenciação com a SS. A pesquisa sorológica para HIV é parte da investigação diagnóstica. Avaliação oncológica também deve ser realizada, principalmente em busca de linfoma.^{2, 12}

Quando os sinais e sintomas são sistêmicos, principalmente se acompanhados de artrite e sinais laboratoriais de auto-imunidade, a suspeita deve ser direcionada também para outras doenças reumatológicas, especialmente lúpus eritematoso sistêmico e artrite idiopática juvenil. Nestes casos, freqüentemente a evolução do caso permitirá o diagnóstico correto^{2, 12}.

Distúrbios do humor também são causa de queixas como boca e olhos secos. Medicamentos com efeito anticolinérgico, como antidepressivos tricíclicos, reduzem a secreção salivar^{2, 20}.

3.6 Patogênese

Os mecanismos da etiopatogenia da SS não são completamente conhecidos. Histologicamente, a SS é caracterizada por infiltração progressiva crônica de linfócitos B e T

em glândulas exócrinas. Os linfócitos T característicos da SS são do tipo CD4+ e CD45RO+. Células dendríticas também participam deste processo^{32, 33}.

As pesquisas atuais favorecem a hipótese de que processo que desencadeia a SS seja multifatorial. Fatores ambientais desencadeariam em um paciente geneticamente predisposto uma seqüência de eventos que levariam ao mau funcionamento glandular. Estes fatores poderiam estimular células dendríticas ou glandulares a ativar o sistema imune HLA-independente. Esta ativação levaria à liberação de citocinas e à maior produção de moléculas de adesão, tendo como resultado a migração de linfócitos para a glândula. No tecido glandular, linfócitos B e T são ativados na presença de células apresentadoras de antígeno do sistema imune HLA-dependente. Este sistema perpetua a resposta imune por meio de linfócitos de memória. A lesão tecidual ocorre por meio de apoptose, que resulta em uma maior resposta inflamatória, perpetuando o ciclo. As manifestações extra-glandulares seriam resultado da infiltração linfocítica em outros tecidos, além da produção de auto-anticorpos^{32, 33}.

A hipótese de infecção viral como fator desencadeante da SS vem sendo defendida. Os vírus HIV, HTLV-1 e HCV podem causar sintomas glandulares semelhantes aos da SS. Partículas dos vírus EBV e CMV foram encontradas em glândulas salivares de pacientes com SS primária. Embora os vírus possam ter seu papel na patogênese da SS, ainda não existe evidência real sobre esta suposição^{5, 8}.

Existem vários estudos sugerindo uma tendência familiar para SS. Auto-anticorpos como anti-Ro/SS-A e anti-La/SS-B podem ser encontrados com certa freqüência em parentes de pacientes. O desenvolvimento da SS primária está fortemente associada a alguns genes do MHC classe II, principalmente os alelos HLA-DQ e DR. A presença destes genes parece estar mais relacionada à produção de anti-Ro/SSA do que com a própria doença⁵.

Linfoma clinicamente identificável ocorre em 5% dos pacientes com SS. A transição de doença auto-imune para linfoma não-Hodgkin ocorre após o a proliferação monoclonal de linfócitos B. Este parece ser um processo que ocorre em etapas, com ativação de oncogenes e manutenção prolongada da produção policlonal de linfócitos B. Cerca de 20-30% dos pacientes com SS possuem proliferação monoclonal de linfócitos B em suas glândulas salivares, não sendo necessariamente malignidade^{17, 22}.

3.7 Tratamento

A SS é uma doença crônica, progressiva e sem cura até o momento. O tratamento visa à melhora dos sintomas e da qualidade de vida. O diagnóstico precoce é essencial para o início do tratamento, que pode evitar ou minimizar as complicações da doença^{3,34}.

3.7.1 Envolvimento oftalmológico

O uso de colírios substitutos da lágrima ajudam a manter os olhos úmidos, sendo que as fórmulas sem conservantes evitam a irritação causada pelo uso continuado. Oclusão dos pontos de drenagem lacrimal, temporária ou permanente, favorece a retenção lacrimal. Outras medidas que reduzam o ressecamento, como o usar óculos escuros, evitar ambientes muito secos e evitar a exposição ao cigarro são sempre recomendadas aos pacientes com sintomas oftalmológicos. Agonistas muscarínicos estimulam os receptores M1 e M3 nas células ductais e acinares das glândulas salivares e lacrimais. Pilocarpina e cevimelina apresentam resultados positivos no alívio dos sintomas destas glândulas^{3,17,34}.

3.7.2 Envolvimento oral

Os sintomas orais são decorrentes da redução da secreção de saliva. O tratamento deve buscar a diminuição da xerostomia, por meio do uso de saliva artificial, da estimulação da produção salivar e do acompanhamento odontológico do paciente. A saliva artificial possui pouca aceitação entre os pacientes, por durar pouco tempo e ter sabor desagradável. Pilocarpina e cevimelina podem ser empregados também nos sintomas orais. Acompanhamento odontológico freqüente e higiene oral rigorosa são necessários para evitar o surgimento de cáries e infecções orais, comuns nestes pacientes^{3,17,34}.

3.7.3 Envolvimento sistêmico

Anti-inflamatórios não-esteroidais costumam causar alívio de sintomas músculo-esqueléticos leves, além do edema de parótidas. Hidroxicloroquina tem sido empregada no combate à hiper-reatividade imunológica, além de determinar melhora de mialgias, artralgias e sintomas sistêmicos. Sintomas extra-glandulares geralmente requerem o uso de corticosteróides. Casos graves e refratários exigem a administração de drogas citotóxicas e imunossupressoras, como ciclofosfamida, ciclosporina e metotrexate^{3,17,29,34}.

3.7.4 Tratamento da SS infanto-juvenil

Crianças com SS primária vêm sendo tratadas de maneira semelhante aos adultos com a mesma doença¹². Cimaz et al. descreveram os medicamentos utilizados no tratamento de 40 crianças com SS primária¹¹. A Tabela 3 expõe os resultados.

Tabela 3 – Medicamentos empregados no tratamento de SS infanto-juvenil.

Medicamento	Pacientes tratados
Corticosteróides	22 (50%)
AINES*	7 (17,5%)
Hidroxicloroquina	5(12,5%)
Ciclosporina A	2 (5%)
Ciclofosfamida	1(2,5%)

N=40

* AINES, Anti-inflamatórios não-esteroidais.

4. RELATO DE CASO

RLN, 12 anos e 6 meses, sexo masculino. Em setembro de 2006, o paciente apresentou quadro compatível com gastroenterite infecciosa associado à febre e astenia. Em 09 de outubro do mesmo ano apresentou quadro de “face esbofetada”. Procurou atendimento na emergência do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), em Florianópolis (SC), onde foi diagnosticado eritema infeccioso. Naquele episódio, apresentava provas de atividade inflamatória elevadas. Retornou à cidade de procedência, Garopaba (SC), para seguimento ambulatorial com pediatra assistente. Seu pediatra solicitou sorologias para rubéola e sarampo, ambas não reagentes. Com a manutenção da febre diária desde o início do quadro, iniciou antibioticoterapia com amoxicilina, que mais tarde foi trocada por amoxicilina associada a clavulanato. Também em outubro, foi iniciado sulfato ferroso por um quadro de anemia e astenia, segundo relato da mãe. Durante todo este período fez uso de paracetamol para controle da febre.

Em 21 de novembro de 2006, foi encaminhado ao Hospital Infantil Joana de Gusmão para investigação do quadro febril. Nas duas semanas anteriores à internação, o paciente vinha apresentando odinofagia e dor abdominal. Negava sangramentos. A mãe da criança relatou perda de aproximadamente 9 quilos desde o início dos sintomas, e parotidite de repetição desde os 6 anos de idade. Ao exame físico de admissão, o paciente apresentava-se em regular estado geral, corado, hidratado, eupnéico; constatou-se hepatomegalia (fígado palpável a 4 centímetros do rebordo costal direito) e esplenomegalia (baço palpável a 4 centímetros do rebordo costal esquerdo). O abdome era indolor e depressível a palpação. À oroscopia, notava-se hiperemia e hipertrofia de tonsilas palatinas. Havia linfonodos aumentados, móveis e fibroelásticos em regiões axilar, inguinal e cervical. No momento da internação, foram realizadas radiografias de tórax e abdome, todas normais. Realizada ultrassonografia total de abdome e parótidas, evidenciou-se, respectivamente, hepatoesplenomegalia sem sinais de

massa abdominal, e parótidas aumentadas com aspecto de lesão linfo-epitelial, sugerindo pesquisa de infecção pelo HIV. Também foram solicitados exames laboratoriais: hemograma, eletrólitos (sódio, potássio, cálcio, magnésio e fósforo), hemocultura, glicemia, desidrogenase láctea (DHL), tempo de protrombina (TAP), tempo de ativação parcial da tromboplastina (KPTT), transaminases oxalacética (TGO) e pirúvica (TGP), gama-glutaril transferase (GGT), fosfatase alcalina (FA), uréia, creatinina, sorologias para sífilis, toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes vírus, ELISA para HIV, monotest e reação Paul-Bunnell. Todos foram normais, evidenciando apenas anemia normocítica e hipocrômica.

Durante a internação o paciente persistiu apresentando picos febris diários de até 38,5° C. Em 29 de novembro queixou-se de tosse produtiva sem expectoração; foram realizadas radiografias de tórax e seios da face, ambos normais. Na mesma data foram solicitados outros exames: fator reumatóide, ferritina, fator anti-núcleo (FAN), anti-DNA, mucoproteínas, anti-Ro e anti-La, pensando-se em uma origem reumatológica dos sintomas. Foi solicitada avaliação especializada do serviço de oncologia pediátrica. Em 30 de novembro foi realizado mielograma com imunofenotipagem, que não apresentou elementos estranhos à medula óssea; a imunofenotipagem era normal. Em 1° de dezembro, após a avaliação da equipe da oncologia, descartou-se processo neoplásico. O paciente foi avaliado pelo serviço de imunologia pediátrica, que sugeriu aguardar os resultados de exames pendentes para nova discussão do caso. Recebeu licença hospitalar entre 01 e 04 de dezembro, pois se encontrava em bom estado geral apesar dos picos febris e diminuição do apetite. Em casa, apresentou piora do estado geral, febre alta e desconforto respiratório com aumento importante de adenomegalia cervical. Referiu ainda epistaxe e ulceração de mucosa nasal e oral. A mãe referiu presença de morcegos no forro do quarto onde o paciente dorme. Questionou-se então histoplasmoses e, em 04 de dezembro, a sorologia para histoplasmoses mostrou-se negativa. No mesmo dia foram solicitados CD4, CD8 e imunoglobulinas. Realizada ainda, na mesma data, biópsia excisional de linfonodo inguinal superficial à direita, e o material foi enviado para análise anatomopatológica. Em 05 de dezembro, foi recebido o resultado dos exames: fator reumatóide, 1720, velocidade de hemossedimentação (VHS) 127, proteína-C reativa (PCR) 43, mucoproteínas 222, ferritina 359, FAN +, anti-La/SS-B +. Esses resultados apontaram para uma doença reumatológica; iniciou-se então albendazol profilático na dose de 400mg/dia por 5 dias, caso houvesse necessidade de pulso de corticoterapia. Em 07 de dezembro foi realizado ecocardiograma, que se mostrou normal. Em 08 de dezembro, foi avaliado pela reumatologia pediátrica do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina Polydoro Ernani de São Thiago (HU-UFSC). O caso foi discutido em reunião do serviço de

reumatologia daquele hospital, suspeitando-se de Síndrome de Sjögren primária. Exames de tomografia computadorizada de tórax e abdome mostraram-se normais, exceto pela presença de hepatoesplenomegalia. Feito também a pedido, PPD, que resultou não reator. Testes de Schirmer e Rosa Bengala não foram realizados durante a internação.

O paciente evoluiu com piora do padrão de febre, chegando até 39°C e anorexia, por infecção de ferida operatória. Apresentou D-dímero e produto da degradação de fibrinogênio positivos, necessitando uso de antibioticoterapia com ceftriaxone 10mg/kg/dia por 7 dias, com resolução desta intercorrência. Em 20 de dezembro, foi recebido o resultado da biópsia de linfonodo: inconclusivo. O caso foi novamente discutido em reunião do serviço de reumatologia do HU-UFSC. Conclui-se que o quadro do paciente era compatível com síndrome de Sjögren. Foi iniciado então tratamento com prednisona 20mg/dia e hidroxicloroquina 200mg/dia.

O paciente recebeu alta hospitalar em 22 de dezembro de 2006 com medicações referidas. Foi marcado retorno para realizar biópsia de glândula salivar com otorrinolaringologia pediátrica e avaliação com oftalmologia em 09 de janeiro de 2007. O seguimento ambulatorial com reumatologista pediátrico foi agendado no HU-UFSC.

4.1 Seguimento 1 (19 de janeiro de 2007):

Avaliação oftalmológica evidenciou ceratite e blefarite. Realizou teste de Schirmer e Rosa bengala, normais.

Realizou biópsia de glândula salivar: Inconclusiva.

Em consulta com reumatologia, referiu melhora clínica, apresentando-se afebril e com melhora da mialgia com o uso da medicação, além de regressão das adenomegalias e da hepatoesplenomegalia. Mantidas as medicações.

4.2 Seguimento 2 (10 de março de 2007):

Paciente assintomático. Mãe reduziu dose da prednisona por conta própria para 15mg/dia, sem alterações no quadro clínico da criança. Trouxe exames laboratoriais de controle. Apresentou FAN + (1:160 – nucleolar pontilhado fino denso) e anti-Ro/SS-A + (2000); os outros exames estavam normais. Ao exame físico notou-se fácies cushingóide. Diminuída a dose da prednisona para 10 mg/dia (0,2mg/kg/dia) e hidroxicloroquina mantida.

4.3 Seguimento 3 (17 de maio de 2007 – Contato telefônico):

Paciente clinicamente bem. Apresenta queixas de xerostomia: boca seca, cáries dentárias, dificuldade leve para ingerir os medicamentos. Orientado quanto à higiene oral e acompanhamento odontológico. Medicamentos mantidos. Retorno marcado para dia 30 de Maio de 2007.

Tabela 4 – Principais sinais e sintomas relevantes durante a evolução do paciente.

Sinal / Sintoma	Manifestação no paciente
Parotidite de repetição	Presente
Xerostomia	Presente
Envolvimento oftalmológico	Ceratite e blefarite Testes de Schirmer e Rosa Bengala: normais
Febre prolongada	Presente
Anemia	Presente; microcítica e hipocrômica
Astenia	Presente
Perda Ponderal	9 kg em 10 meses
Hepatoesplenomegalia	Presente
Adenopatia	Presente em regiões cervical, axilar e inguinal

Tabela 5 - Dados laboratoriais encontrados no paciente.

Exame	Manifestação no paciente
Anti-Ro/SSA	Positivo
Anti-La/SSB	Positivo
FAN	Positivo (1:160) - padrão nucleolar pontilhado fino denso
Fator Reumatóide	1720 UI/mL
Ferritina sérica	359 ng/mL
VHS	127mm/h
PCR	43 mg/L
Mucoproteína sérica	222 mg/mL
IgG sérica	5259 mg/dL
Mielograma	Normal
CD4	829 células/ μ L
CD8	670 células/ μ L
Biópsia de glândula salivar	Inconclusiva

Diversas doenças infecciosas foram pesquisadas durante a evolução do paciente. O Quadro 2 lista estas doenças. Todos os testes foram negativos.

Quadro 2 – Sorologias pesquisadas durante a internação (todas negativas)

HIV 1 e 2	Sífilis
Hepatite B	Citomegalovirus
Hepatite C	Epstein-Barr vírus
Toxoplasmose	Rubéola
Histoplasmose	

5. DISCUSSÃO

Tanto o quadro clínico quanto a revisão de literatura que realizamos constata um fato essencial em relação à SS: esta doença se manifesta de maneiras diversas na idade adulta e na infância^{2, 11, 12}. A visão clássica que se tem desta doença, com quadro inicial de síndrome sicca, presente em praticamente todos os casos em adultos (Tabela 1), acomete aproximadamente metade das crianças no início do quadro (Tabela2). O médico consciente deste fato terá a possibilidade de suspeitar mais precocemente desta doença rara na infância. O diagnóstico precoce da SS é essencial para início da terapia a tempo de evitar ou amenizar as complicações da doença¹².

Um das características do nosso paciente que nos chama a atenção é o sexo. Dos 145 casos de SS infanto-juvenil primária que encontramos na literatura, apenas 23 (16%) são do sexo masculino. Esta prevalência feminina da SS parece ser causada, pelo menos na idade adulta, por propriedades imunorregulatórias dos hormônios sexuais, que resultariam em um desequilíbrio entre androgênios e estrogênios. O fato de que uma parcela considerável das mulheres que tem a doença estarem na perimenopausa tem influenciado pesquisas nesta direção^{5, 32}.

O quadro clínico do caso que relatamos teve início insidioso, com sintomas inespecíficos, como febre, dor abdominal, astenia e perda ponderal. A literatura nos mostra que na infância não só a SS, mas também outras doenças reumatológicas evoluem lentamente, podendo levar anos até constituir um quadro clínico mais específico^{2, 24}. Estes sintomas, associados a provas laboratoriais de atividade inflamatória elevadas (VHS, ferritina sérica, mucoproteína, proteína C reativa) expuseram inicialmente a face inflamatória da SS. Embora sejam inespecíficos, alguns destes dados laboratoriais são tão freqüentes na SS infanto-juvenil

que Bartunkova et al., quando propuseram seus critérios diagnósticos, incluíram entre eles a VHS^{24,27}. Estes critérios também incluíram dor abdominal e febre de origem indeterminada.

A parotidite de repetição apresenta-se como o sintoma mais importante da SS infanto-juvenil, fato este que é claramente observado na Tabela 2. A mãe do nosso paciente afirma que seu filho vem sofrendo episódios de parotidite desde os 6 anos de idade, porém sem associação com outros sintomas mais graves. A SS neste caso provavelmente já se manifestava muito antes do quadro que se iniciou em 2006.

A qualidade auto-imune da doença do nosso paciente ficou evidente com os resultados de alguns dos exames laboratoriais (Anti-Ro/SSA, Anti-La/SSB, FAN, IgG e FR). FAN e anti-R/SSA foram os dados laboratoriais mais freqüentemente encontrados em nossa revisão de literatura (Tabela 2). O FAN, sensível porém muito específico, quando unido à clínica do paciente pode auxiliar ao direcionar o diagnóstico. Hipergamaglobulinemia policlonal por elevação de IgG foi notada em 70% dos casos revisados por Houghton et al²⁴. Apesar de uma menor prevalência, o auto-anticorpo anti-La/SSB apresenta uma maior especificidade à SS primária que o anti-Ro/SSA⁹. O FR é um anticorpo pouco específico, presente em outras doenças, e deve ser analisado sempre em conjunto com os outros dados clínicos e laboratoriais^{3,24}.

A ceratoconjuntivite seca e a xerostomia são sintomas presentes na grande maioria dos adultos que desenvolvem a SS primária (Tabela 1). Já em crianças, estes sintomas são bem menos freqüentes (Tabela2). Na SS infanto-juvenil, estes sintomas parecem desenvolver-se lentamente, ao longo da progressão da doença^{2, 12}. Sintomas de xerostomia só surgiram claramente em nosso caso durante o acompanhamento ambulatorial; estavam ausentes durante a crise sistêmica da doença. A biópsia salivar apresentou um resultado indeterminado. Entretanto, tanto a sensibilidade quanto a especificidade do exame anatomopatológico de glândulas salivares vêm sendo questionadas na literatura^{28,35}.

Em relação ao envolvimento oftalmológico, o nosso paciente não apresenta sintomas até então, e os testes de Schirmer e Rosa Bengala foram negativos. No entanto, o exame oftalmológico constatou ceratite e blefarite, indicativos de um possível acometimento oftalmológico inicial.

Os medicamentos utilizados no tratamento do nosso paciente estão dentro do grupo daqueles empregados no tratamento de outros casos de SS infanto-juvenil¹¹ (Tabela 3). Prednisona e hidroxicloroquina foram os fármacos de escolha devido às manifestações sistêmicas severas (Tabelas 4 e 5).O paciente vêm apresentando uma boa tolerância ao

tratamento; o único efeito colateral descrito até o momento foi a fâscies cushingóide. A dosagem da prednisona, no início 20mg/dia, está sendo reduzida de forma progressiva

A SS infanto-juvenil é uma doença rara e pouco compreendida. No entanto, talvez esta raridade seja, em parte, conseqüência das dificuldades do diagnóstico precoce. Não há teste ou critério diagnóstico aceito como definitivo para esta doença. A opinião do especialista experiente ainda é considerada como o único “padrão-ouro” para o diagnóstico²⁴. Apesar dos critérios propostos para o diagnóstico da SS primária infanto-juvenil apresentarem resultados superiores quando comparados aos critérios desenvolvidos para a doença na idade adulta^{11, 24}, ainda não são específicos e sensíveis o suficiente para o diagnóstico preciso. O número reduzido de casos publicados no mundo todo dificulta a compreensão das diferentes manifestações clínicas que esta doença pode apresentar. A descrição detalhada de novos casos e novos estudos multicêntricos serão necessários para que a SS infanto-juvenil seja mais bem entendida. Pesquisas na área da imunopatologia visam encontrar novos auto-anticorpos, mais sensíveis e mais específicos para SS primária, possibilitando um diagnóstico muito mais precoce.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Manthorpe R, Jacobsson LT. Sjogren's syndrome. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1995 Aug;9(3):483-96.
- 2 Oliveira SKF, Azevedo ECL. *Reumatologia Pediátrica*. 2 ed: Revinter 2001.
- 3 Venables PJ. Sjogren's syndrome. *Best practice & research*. 2004 Jun;18(3):313-29.
- 4 Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, Szodoray P. Current issues in Sjogren's syndrome. *Oral diseases*. 2002 May;8(3):130-40.
- 5 Yamamoto K. Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2003 Jan;2(1):13-8.
- 6 Toda I. Autoantigens and Sjogren syndrome. *Cornea*. 2002 Mar;21(2 Suppl 1):S13-6.
- 7 Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjogren's syndrome. *European journal of oral sciences*. 2005 Apr;113(2):101-13.
- 8 James JA, Harley JB, Scofield RH. Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjogren syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2001 Sep;13(5):370-6.
- 9 Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjogren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmunity reviews*. 2005 Jun;4(5):276-81.
- 10 Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006 Feb;45(2):187-91.
- 11 Cimaz R, Casadei A, Rose C, Bartunkova J, Sediva A, Falcini F, et al. Primary Sjogren syndrome in the paediatric age: a multicentre survey. *European journal of pediatrics*. 2003 Oct;162(10):661-5.
- 12 Nikitakis NG, Rivera H, Lariccia C, Papadimitriou JC, Sauk JJ. Primary Sjogren syndrome in childhood: report of a case and review of the literature. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*. 2003 Jul;96(1):42-7.
- 13 Houghton KM, Cabral DA, Petty RE, Tucker LB. Primary Sjogren's syndrome in dizygotic adolescent twins: one case with lymphocytic interstitial pneumonia. *The Journal of rheumatology*. 2005 Aug;32(8):1603-6.

- 14 Arabshahi B. Devic Disease in a Child With Primary Sjogren Syndrome. *J Child Neurol.* 2006 Apr 1;21(4):284-6.
- 15 Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Wolff A. Sjogren's syndrome: the diagnostic potential of early oral manifestations preceding hyposalivation/xerostomia. *J Oral Pathol Med.* 2005 Jan;34(1):1-6.
- 16 Tensing EK, Solovieva SA, Tervahartiala T, Nordstrom DC, Laine M, Niissalo S, et al. Fatigue and health profile in sicca syndrome of Sjogren's and non-Sjogren's syndrome origin. *Clinical and experimental rheumatology.* 2001 May-Jun;19(3):313-6.
- 17 Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Archives of internal medicine.* 2004 Jun 28;164(12):1275-84.
- 18 Stiller M, Golder W, Doring E, Biedermann T. Primary and secondary Sjogren's syndrome in children--a comparative study. *Clinical oral investigations.* 2000 Sep;4(3):176-82.
- 19 Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: autoimmune epithelitis. *Bailliere's best practice & research.* 2000 Mar;14(1):73-95.
- 20 Fox RI. Sjogren's syndrome. *Lancet.* 2005 Jul 23-29;366(9482):321-31.
- 21 Fox RI, Stern M, Michelson P. Update in Sjogren syndrome. *Current opinion in rheumatology.* 2000 Sep;12(5):391-8.
- 22 Masaki Y, Sugai S. Lymphoproliferative disorders in Sjogren's syndrome. *Autoimmunity reviews.* 2004 Mar;3(3):175-82.
- 23 Garcia-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallares L, Calvo-Alen J, Cervera R, et al. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine.* 2002 Jul;81(4):270-80.
- 24 Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Tucker L. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: are proposed diagnostic criteria applicable? *The Journal of rheumatology.* 2005 Nov;32(11):2225-32.
- 25 Maeno N, Takei S, Imanaka H, Oda H, Yanagi K, Hayashi Y, et al. Anti-alpha-fodrin antibodies in Sjogren's syndrome in children. *The Journal of rheumatology.* 2001 Apr;28(4):860-4.
- 26 Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the rheumatic diseases.* 2002 Jun;61(6):554-8.
- 27 Bartunkova J, Sediva A, Vencovsky J, Tesar V. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescents: proposal for diagnostic criteria. *Clinical and experimental rheumatology.* 1999 May-Jun;17(3):381-6.
- 28 Pedersen AM, Reibel J, Nauntofte B. Primary Sjogren's syndrome (pSS): subjective symptoms and salivary findings. *J Oral Pathol Med.* 1999 Aug;28(7):303-11.

- 29 Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clinics in dermatology*. 2006 Sep-Oct;24(5):393-413.
- 30 Zhao Y, Kang J, Zheng WJ, Zhou W, Guo XP, Gao Y, et al. Evaluation of international classification criteria (2002) for primary Sjogren's syndrome in Chinese patients. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences*. 2005 Sep;20(3):190-3.
- 31 Miziara ID, Campelo VE. Infantile recurrent parotitis: follow up study of five cases and literature review. *Revista brasileira de otorrinolaringologia (English ed)*. 2005 Sep-Oct;71(5):570-5.
- 32 Garcia-Carrasco M, Fuentes-Alexandro S, Escarcega RO, Salgado G, Riebeling C, Cervera R. Pathophysiology of Sjogren's syndrome. *Archives of medical research*. 2006 Nov;37(8):921-32.
- 33 Larche MJ. A short review of the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2006 Feb;5(2):132-5.
- 34 Felberg S, Dantas PE. [Sjogren's syndrome: diagnosis and treatment]. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2006 Nov-Dec;69(6):959-63.
- 35 Al-Hashimi I, Wright JM, Cooley CA, Nunn ME. Reproducibility of biopsy grade in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001 Aug;30(7):408-12.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 27 de novembro de 2005 .

APÊNDICE

I. Aprovação por Comitê de Ética em Pesquisas

Este projeto (registro 007/2007) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Infantil Joana de Gusmão em reunião no dia 03/04/2007.

FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____