

RELATO DE CASO



Síndrome de Sjögren: um Diagnóstico Diferencial de Polirradiculopatia Desmielinizante Inflamatória Crônica

Sjögren's Syndrome: A Differential Diagnosis of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculopathy

Heros Aureliano Antunes da Silva Maia^{1*}, Gabriela Afonso Pereira¹, José César Batista Filho¹, Viviane Machicado Cavalcante¹

¹Serviço de Clínica Médica do Hospital Santa Izabel; Salvador, Bahia, Brasil

A Síndrome de Sjögren é uma doença autoimune caracterizada pelo acometimento das glândulas exócrinas e está relacionada à síndrome seca e diversas manifestações sistêmicas, dentre elas alterações neurológicas. Este trabalho tem como objetivo relatar o caso de um paciente com história de polineuropatia crônica, cuja investigação permitiu identificar achados compatíveis com o diagnóstico de Síndrome de Sjögren.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; Polirradiculoneuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica; Pulsoterapia.

Sjögren's Syndrome is an autoimmune disease characterized by involvement of the exocrine glands and is related to dry syndrome and several systemic manifestations, including neurological changes. ⁽¹⁾ This work aims to report the case of a patient with a history of chronic polyneuropathy, whose investigation allowed the identification of findings compatible with the diagnosis of Sjögren's Syndrome.

Keywords: Sjögren's Syndrome; Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy; Pulse Therapy.

Correspondence addresses:

Dr. Heros Aureliano A.S.Maia
herosmaia@hotmail.com

Received: December 22, 2023

Revised: January 28, 2024

Accepted: February 18, 2024

Published: March 31, 2024

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
ISSN: 2526-5563
e-ISSN: 2764-2089

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune sistêmica com predomínio em mulheres 9:1 e pico de incidência aos 50 anos. Os sintomas clássicos envolvem exocrinopatia, com síndrome seca em boca e olhos, fadiga e dor articular. A deposição de imunocomplexos resulta em manifestações sistêmicas como a neuropatia periférica.¹

Em contrapartida, a apresentação de neuropatia periférica em paciente sem diagnóstico etiológico suscita investigação ampla, com consideração de doenças sistêmicas metabólicas, carenciais, infecciosas, autoimunes, neoplásicas e de reação a drogas e toxinas. A partir do diagnóstico assertivo é possível instituir o tratamento adequado.^{2,3}

Relato de Caso

Paciente do sexo masculino, 41 anos, negro, solteiro, desempregado (trabalhava anteriormente como pedreiro), ensino fundamental incompleto,

natural e procedente de Alagoinhas – BA. Encaminhado pelo ambulatório de neurologia para realização de pulsoterapia com metilprednisolona por suspeita diagnóstica de polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica (CIDP). Relatou dor e parestesias em ambos os membros inferiores há 10 anos. Referiu que a dor iniciou em região plantar bilateralmente, contínua, como pontada ou queimação, associada a períodos de “dormência”, com progressão ascendente até cintura pélvica. Informou ainda fraqueza progressiva em membros inferiores, com dificuldade para deambulação. Afirmou comprometimento das atividades diárias, de forma que deixou de trabalhar como pedreiro há 08 anos.

Ao interrogatório sistemático, informou perda ponderal de 10 kg no último ano. Relatou ainda perda de múltiplas unidades dentárias nos últimos 02 anos por cáries; assim como queda de cabelo acentuada e pele seca no período (Figura 1). Nesse contexto, buscou atendimento com

Figura 1. Xerose cutânea ictiosiforme em membros inferiores.



neurologista há 02 anos; com início do uso de amitriptilina 25mg/dia e gabapentina 1200mg/dia, com melhora parcial da dor e parestesias.

Além das medicações supracitadas, paciente referiu uso de sinvastatina 40mg/dia e ácido acetilsalicílico 100mg/dia. Negou alergias alimentares e medicamentosas. Não soube relatar calendário vacinal da infância/adolescência; informou ter tomado 04 doses da vacina para COVID-19, a última dose em janeiro de 2023. Referiu uma única internação prévia em maio de 2022 por acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), com manutenção de sequela motora (hemiparesia) a esquerda. Negou transfusões e cirurgias prévias. Referiu tabagismo com consumo de cigarro de palha, carga tabágica de 10 anos/maço. Negou etilismo e outras drogas. Sedentário. Hábito alimentar não balanceado, com baixa ingestão de frutas e verduras. Sem parceria sexual fixa.

Em relação ao histórico familiar, paciente referiu possuir 04 irmãs e 01 irmão; uma irmã com relato de sintomas neurológicos semelhantes ao do paciente, diagnosticada com fibromialgia; outra irmã com doença arterial coronariana e história de AVEi aos 38 anos; irmão com história de AVEi aos 43 anos. Negou histórico de neoplasias e doenças autoimunes na família.

Ao exame físico admissional, apresentava-se eupneico em ar ambiente, normocárdico, normotenso, afebril e normoglicêmico. Peso: 57 kg; Altura: 1,57m; IMC: 20,93kg/m². Em bom estado geral, acianótico, anictérico, com mucosas normocoradas e hidratadas. Xerose cutânea importante difusa, mais proeminente em membros inferiores (MMII) e dorso, com aspecto ictiosiforme (Figura 1), rarefação de cabelos e fâneros difusamente. Cavidade oral em precário estado de conservação, ausência de múltiplas unidades dentárias, sem linfonodomegalias. Sem alterações em exame físico do aparelho respiratório, cardiovascular, abdominal e osteomioarticular.

Em relação ao exame físico neurológico, paciente vigíl, lúcido, orientado auto e alopsiquicamente,

pupilas isocóricas e fotorreagentes, motricidade ocular extrínseca e campimetria sem alterações. Discreto apagamento de sulco nasolabial à esquerda, sem alterações em nervos cranianos. Força grau IV/V em dimídio esquerdo. Reflexos em membros superiores 2+/4+ e em MMII 1+/4+. Hipoestesia tátil em membro superior esquerdo. Sensibilidade tátil e vibratória assim como propriocepção reduzidas simetricamente em MMII. Coordenação preservada globalmente.

Aos exames complementares, hemograma sem alterações, vitamina B12 reduzida (102 pg/mL) com homocisteína aumentada (81,9) mmol/L. Função tireoidiana, hepática e renal normais, sem distúrbios hidroeletrólíticos. Velocidade de hemossedimentação aumentada (47mm na 1ª hora) e proteína C reativa quantitativa normal (0,07mg/dL). Hemoglobina glicada alterada (6%). Sorologias virais (anti-HCV, anti-HIV 1 e 2, anti-HTLV 1 e 2, HBsAg) e VDRL negativos. Análise de líquido cefalorraquidiano sem alterações. Além disso, fator antinuclear (FAN) reagente, padrão nuclear pontilhado (AC-4/5/BAC-4) título 1:320; anti-SSa/RO positivo (240 U/mL), C3 e C4 normais, anti-DNA, anti-Sm e fator reumatoide negativos.

Na ressonância magnética de crânio foi evidenciado extensa área sequelar de gliose e encefalomalácia com comprometimento cortical e de substância branca dos giros frontais médio e inferior, além de grande parte do lobo temporal à direita, assim como região capsular externa e difusamente nos núcleos lentiforme e caudado ipsilaterais, com discretos depósitos hemáticos antigos de permeio, sobretudo no lentiforme, achados compatíveis com insulto vascular isquêmico crônico no território da artéria cerebral média correspondente. Ressonância de coluna torácica e lombar sem alterações.

Paciente trouxe como exames prévios eletroneuromiografia de agosto de 2022 com conclusão de neuropatia sensitiva e axonal em MMII; outra eletroneuromiografia de junho de 2017 com conclusão de lesão axono-mielínica, sensitiva e motora, predominantemente sensitiva

em MMII. Eletroencefalograma normal.

Diante da presente síndrome de polineuropatia periférica, com achados em exame físico de xerose cutânea ictiosiforme e múltiplas cáries, o diagnóstico etiológico de Síndrome de Sjogren fora aventado. Diante de provas de autoimunidade específicas positivas (FAN padrão nuclear pontilhado 1:320 e anti-RO positivo), fora solicitada avaliação oftalmológica; realizado Teste de Schimmer com resultado de 4mm, evidenciando a presença de olho seco.

Durante a investigação etiológica o paciente realizou pulsoterapia com metilprednisolona 1g/dia por 05 dias por suspeita anterior de CIDP. Ao final do tratamento relatou melhora completa dos sintomas de parestesias e dor em membros inferiores. Recebeu alta hospitalar com prescrição de azatioprina e acompanhamento especializado em ambulatório de reumatologia e neurologia.

Discussão

Neuropatia periférica é uma entidade neurológica comum com apresentação clínica variável. Indica qualquer anormalidade no sistema nervoso periférico; desde alteração de sensibilidade, dor, fraqueza e atrofia, até sintomas disautonômicos. De acordo com seu padrão de acometimento clínico, pode ser dividida em mononeuropatia; lesão focal de um único nervo, mononeuropatia múltipla; lesão aleatória simultânea ou em série de múltiplos nervos periféricos não contíguos e polineuropatia, com acometimento de múltiplos nervos de forma tipicamente simétrica e distal.^{2,3}

A combinação de história clínica e exame físico e testes complementares é capaz de elucidar o diagnóstico etiológico de até 80% das neuropatias periféricas, contudo cerca de 20% permanecem com diagnóstico indefinido. A causa mais comum é a neuropatia diabética, contudo as etiologias são variadas: doenças sistêmicas hereditárias, metabólicas, disabsortivas, infecciosas, autoimunes, neoplásicas, deficiências nutricionais, drogas e toxinas.²⁻⁴

As polineuropatias periféricas podem ser compartimentalizadas ainda conforme o tipo de fibra nervosa acometida; o acometimento de fibras finas cursa com alterações de sensibilidade dolorosa e de temperatura, característico da neuropatia por diabetes mellitus e da neuropatia associada ao HIV. Insultos às fibras grossas podem gerar alterações de propriocepção, fraqueza, atrofia, ataxia e arreflexia. Em contrapartida, o comprometimento de fibras autonômicas expressa-se por hipotensão postural, anidrose, constipação, retenção urinária e disfunção erétil.²

Dentre as polineuropatias periféricas desmielinizantes crônicas destaca-se a polirradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica (CIDP); condição autoimune adquirida. Seu acometimento mais clássico é simétrico, sensorial e motor, com fraqueza proximal e distal, além de arreflexia e possuir evolução superior a 8 semanas. O diagnóstico é clínico e auxiliado por exames complementares, contudo o erro diagnóstico (*misdiagnosis*) não é incomum e ocorre em até 50% dos pacientes em estudos recentes. O erro diagnóstico ocorre principalmente por supervalorização de alterações leves de condução em eletroneuromiografia, falsamente interpretadas como desmielinização, elevação não significativa de proteínas no líquido cefalorraquidiano e supervalorização de melhora subjetiva referida pelo paciente com a imunoterapia no lugar de avaliações objetivas. O desafio diagnóstico da CIDP é acentuado pelo fato de mais da metade dos pacientes com diagnósticos alternativos possuírem características clínicas compatíveis com CIDP e poderem preencher os critérios diagnósticos para CIDP típica. O estudo do líquido cefalorraquidiano pode contribuir para o diagnóstico diferencial, visto que se apresenta tipicamente, com dissociação proteíno-citológica – níveis elevados de proteínas e celularidade inalterada – em cerca de 80% dos casos, distintamente do apresentado na investigação do paciente.^{4,5}

Numerosas patologias são capazes de manifestar-se através de polineuropatia crônica de

padrão axonal à eletroneuromiografia, contudo, as manifestações neurológicas da DM representam sua forma mais comum. Deficiências nutricionais, principalmente de vitamina B12, doença renal crônica e intoxicações (medicações, álcool) podem expressar-se de forma semelhante. A deficiência de vitamina B12 consiste em diagnóstico diferencial relevante no caso apresentado, visto que também se manifesta como polineuropatia predominantemente distal e simétrica, com maior acometimento de membros inferiores.^{2,3} Uma vez que houve documentação de níveis reduzidos da vitamina nos exames realizados pelo paciente, assume-se que esta etiologia pode ter contribuído para a piora da sintomatologia.

O presente relato de caso apontou um paciente inicialmente admitido com suspeita diagnóstica de CIDP idiopática, contudo, diagnosticado com Síndrome de Sjögren Primária após investigação etiológica. A SS consiste em patologia autoimune sistêmica caracterizada pelo acometimento das glândulas exócrinas, relacionada à síndrome seca em boca e olhos. Manifestações sistêmicas podem ocorrer por deposição de imunocomplexos em diferentes sítios. Na sua forma secundária, a SS associa-se a outras doenças reumatológicas, como a Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico, podendo resultar de sobreposição ou complicação destas. A SS Primária ocorre sem as descritas associações.¹

A polineuropatia associada à SS é a complicação neurológica mais comum, ocorre em 6-15% dos casos e tipicamente apresenta-se com padrão axonal e manifestações sensitivas, por vezes, associadas a motoras, podendo anteceder em anos a sintomatologia relacionadas ao acometimento glandular. Parestesias com alterações de sensibilidade tátil e vibratória, assim como de propriocepção, são frequentes. Quando presente, a fraqueza muscular não é intensa e associa-se a doença extraglandular mais severa e crioglobulinemia. Ainda pode ocorrer acometimento de pares cranianos e de sistema nervoso central.^{6,7} Sugere-se que a disfunção endotelial e vasculite induzidas pela SS estejam

associadas ao aparente maior risco de eventos cerebrovasculares, apesar de controverso.⁸

O quadro cutâneo da SS, como no caso, expressa-se, comumente, através de xerose cutânea significativa, presente em até 72% dos pacientes, principalmente em membros inferiores, além de Fenômeno de Raynaud e alterações vasculíticas, como púrpuras palpáveis, que também podem estar presentes.⁹

Para diagnóstico formal da SS, é necessária documentação de comprometimento glandular, seja através de infiltração linfocítica em biópsia de glândula salivar, ou por meio de testes para avaliação da hipofunção das glândulas, como o Teste de Schirmer, realizado no caso relatado, ou ainda avaliação objetiva de escores de síndrome seca (SICCA) por oftalmologista com coloração por fluoresceína e verde lissamina. Outra possibilidade é testar quantitativamente o fluxo salivar. Apesar de o paciente ter negado xerostomia, a hipofunção das glândulas salivares também foi sugerida pela história de múltiplas cáries. Ainda é preciso haver evidência de autoimunidade revelada pela presença de anticorpos anti-SSA/Ro associada ou não ao anti-SSB/La.^{1,10,11}

O tratamento da neuropatia periférica associada a SS depende do seu tipo de acometimento; se polineuropatiasensitiva/mononeuropatiasensitiva, polineuropatia sensitivo motora ou mononeurite múltipla. Quando predominantemente sensitiva, a polineuropatia pode ser tratada inicialmente através do uso de medicações sintomáticas, como anticonvulsivantes ou inibidores seletivos da receptação de serotonina. O tratamento de primeira linha para polineuropatia sensitivo motora, diagnosticada no caso relatado, é constituído por glicocorticoide associado a imunossupressor (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato); a segunda linha é representada por pulsoterapia com metilprednisolona associada a ciclofosfamida, a terceira linha é constituída pelo rituximabe. Na falha destes esquemas, a imunoglobulina é opção terapêutica para todos os tipos de acometimento do sistema nervoso periférico associados a SS.¹²

Conclusão

A investigação etiológica do diagnóstico das neuropatias periféricas deve ser ampla, baseada na história clínica e exame físico, com exames laboratoriais e de imagem específicos e adequados a cada caso. A ausência desta investigação pormenorizada propicia diagnósticos errôneos de polirradiculopatia inflamatória desmielinizante crônica e sobre uso de tratamentos imunossupressores. Doenças sistêmicas como a síndrome de Sjögren podem ter sua apresentação clínica inicial com neuropatia periférica.

Referências

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. Solomon CG, editor. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 8;378(10):931–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.
2. England JD, Asbury AK. Peripheral neuropathy. *The Lancet*. 2004 Jun;363(9427):2151–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16508-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16508-2).
3. Watson JC, Dyck PJB. Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2015 Jul;90(7):940–51. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.05.004>.
4. Lehmann HC, Burke D, Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019 Apr 16;90(9):981–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320314>.
5. Stino AM, Naddaf E, Dyck PJ, Dyck PJB. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy—Diagnostic pitfalls and treatment approach. *Muscle & Nerve*. 2020 Sep 11;63(2):157–69. <https://doi.org/10.1002/mus.27046>.
6. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG et al. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *Journal of Autoimmunity*. 2012 Aug;39(1-2):27–33. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2012.01.003>.
7. Sène D, Jallouli M, Lefaucheur JP, Saadoun D, Costedoat-Chalumeau N, Maisonobe T et al. Peripheral neuropathies associated with primary Sjögren Syndrome. *Medicine*. 2011 Mar;90(2):133–8. <https://doi.org/10.1111/ene.15555>.

8. Atzeni F, Gozza F, Cafaro G, Perricone C, Elena Bortoloni Bocci. Cardiovascular involvement in Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2022 May 6;13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.879516>
9. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(5):632-6.
10. Liampas A, Konstantinos Parperis, Maria Faidra Erotocritou, Antonios Nteveros, Papadopoulou M, Christos M et al. Primary Sjögren syndrome-related peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Neurology*. 2022 Sep 10;30(1):255-65. <https://doi.org/10.1111/ene.15555>.
11. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2016 Oct 26;69(1):35-45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>.
12. Valim V, Trevisani VFM, Pasoto SG, Serrano EV, Ribeiro SLE, Fidelix TS de A, et al. Recomendações para o tratamento da síndrome de Sjögren. *Rev Bras Reumatol*. 2015 Sep; 55(5):446-57. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.07.004>.