

Síndrome de Sjögren: Manifestações Respiratórias a Propósito de Dois Casos Clínicos

J. LUÍS PLÁCIDO*, J. TORRES DA COSTA**, M. GRAÇA CASTEL-BRANCO***, HELENA BARROCA •, ELSA FONSECA **, MARIANELA VAZ**** - Porto, Portugal

RESUMO

Os autores apresentam dois casos clínicos de Síndrome de Sjögren primário com sintomas referidos ao aparelho respiratório. Chamam a atenção para o envolvimento frequente das vias aéreas neste síndrome e para as dificuldades que podem surgir no diagnóstico diferencial com outras doenças das vias respiratórias. Concluem pela necessidade de um efectivo reconhecimento deste síndrome, visando uma melhor orientação destes doentes e medidas terapêuticas mais adequadas.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Sjögren, Manifestações respiratórias.

SUMMARY

The authors describe two clinical cases of primary Sjögren's syndrome with prominent respiratory symptoms. The involvement of upper and lower respiratory tract is common and may be overlooked or misinterpreted. The correct diagnosis of this syndrome is specially important as it can be associated with several complications and to establish the appropriate therapy and prognosis.

KEY-WORDS: *Sjögren's syndrome, Pulmonary involvement.*

INTRODUÇÃO

O Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória crónica, de causa desconhecida, caracterizada por diminuição da secreção das glândulas

salivares e lacrimais, com aparecimento de xerostomia e queratoconjuntivite seca.¹ O infiltrado linfocítico que caracteristicamente se observa nestas glândulas, pode atingir outras glândulas exócrinas e tecidos extraglandulares, justificando sintomas referidos a outros aparelhos e sistemas.

O aparelho respiratório é um órgão alvo importante nesta patologia, sendo as suas manifestações clínicas frequentes e heterogéneas.¹⁻⁹ O envolvimento das vias aéreas é o mais frequente, podendo surgir xerotraqueia/xerobronquite, doença obstrutiva, infecções frequentes e suas complicações (pneumonias, bronquiectasias e atelectasia). Menos comum é o atingimento intersticial, sob a forma de pneumonia intersticial linfocítica e fibrose, pseudolinfomas e linfomas. A pleura pode ser também envolvida com aparecimento de derrame, paquipleurite ou calcificações.

Várias entidades clínicas ao manifestarem-se com dispneia, tosse e/ou pieira, são muitas vezes confundidas com asma brônquica. Mais raramente asmáticos bem controlados, podem ter os seus sintomas brônquicos agravados por um novo quadro nosológico com repercussão respiratória.

Os autores apresentam os casos clínicos de duas doentes seguida na consulta de Imunoalergologia, como exemplo de cada uma destas situações e chamam a atenção para o envolvimento frequente das vias aéreas no Síndrome de Sjögren.

CASO CLÍNICO 1:

C.S.G.C., caucasiana, sexo feminino, 48 anos, doméstica, é enviada à consulta de Imunoalergologia por suspeita de asma brônquica. Saudável até oito meses antes da consulta, altura em que inicia, sensação de dispneia, tosse persistente, não produtiva e infecções frequentes das vias aéreas. Refere desde há cerca de

* Interno Complementar de Imunoalergologia do Hospital de S. João (HSJ).
 ** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do HSJ.
 *** Chefe de Serviço de Imunoalergologia do HSJ.
 • Interna Complementar de Anatomia Patológica do HSJ.
 •• Interna Complementar Prolongada de Anatomia Patológica do HSJ.
 **** Chefe de Serviço e Directora da Unidade de Imunoalergologia do HSJ.

cinco meses prurido e sensação de corpo estranho ocular, fotofobia e sensação de boca e lábios secos. Ingeria grande quantidade de líquidos às refeições para facilitar a mastigação e deglutição dos alimentos. Negava queixas musculares ou articulares, bem como hábitos tabágicos ou alcoólicos. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. O exame físico era normal, exceptuando-se uma cavidade oral seca, língua despapilada e cáries dentárias.

Exames complementares

- Hemograma: Anemia normocrômica normocítica (Hgb de 11,2 g/dl; Hct 35,8%; VGM 90 fl; CHGM 31 g/dl); leucopenia ($2.9 \times 10^3/l$) com neutropenia (39%).

- V.S. aumentada (45 mm 1.^a hora).
- Estudo da função hepática, renal e tiroidea sem alterações.
- Marcadores víricos da hepatite, HIV 1 e 2 negativos.
- Doseamento das imunoglobulinas séricas e estudo do complemento dentro dos valores normais.
- Marcadores da auto-imunidade com positividade para os anticorpos anti SS-A, anti SS-B e anti-nucleares (padrão mosqueado). Ausência de anticorpos anti-tiroideus, anti-músculo liso, anti-células parietais e anti-Ds DNA.
- Factor reumatóide positivo.
- Pesquisa de imuno-complexos circulantes negativa.
- Populações linfocitárias com fenótipos T e B dentro dos valores de referência.
- HLA-DR3.
- Exame radiológico do tórax normal.
- Estudo funcional respiratório com volumes e débitos pulmonares normais; prova de broncodilatação negativa e estudo da difusão sem alterações.
- Prova de Metacolina negativa.
- Exame oftalmológico:
Queratite olho esquerdo.
Teste de Schirmer patológico (menor que 5 mm).
Conclusão: Queratoconjuntivite seca
- O exame histológico das glândulas salivares minor obtida por biópsia revelou infiltrado linfóide, ocasionalmente esboçando a formação de folículos linfóides, em torno de estruturas ductais, sendo as alterações descritas compatíveis com o diagnóstico clínico de SS (fig. 1 e 2).

FIGURA 1

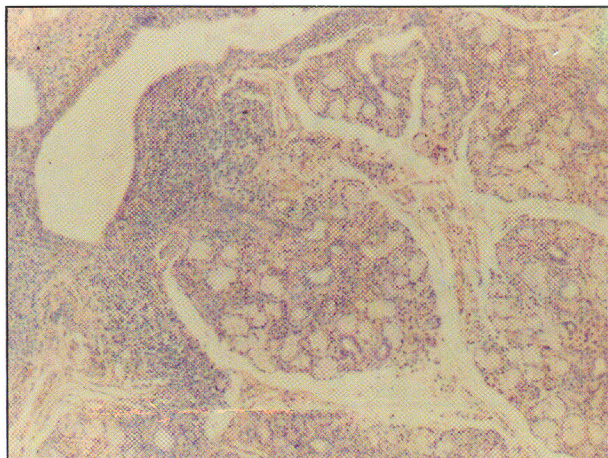


FIGURA 2

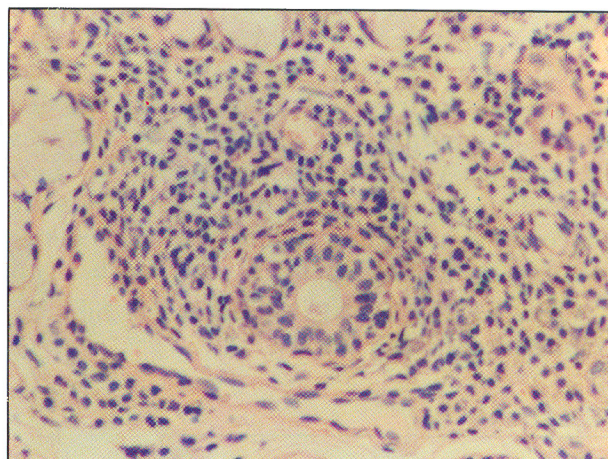


Figura 1 e 2 - Glândula salivar mucosa com infiltrado linfóide peri-ductal.

CASO CLÍNICO 2:

M.L.S.G., sexo feminino, caucasiana, 36 anos, doméstica, frequenta a consulta de Imunoalergologia, por asma atópica. Estava medicada com Salbutamol (aerossol pressurizado) em S.O.S. e faz há dois anos imunoterapia específica com os ácaros do pó da casa. Nos últimos sete meses há um agravamento da asma, com necessidade de uso regular de terapêutica broncodilatadora e corticosteróides inalatórios. Refere desde há cerca de dez meses sensação de boca e lábios secos. Os sintomas oculares manifestavam-se por sensação de corpo estranho, prurido e episódios frequentes de conjuntivite. Tinha queixas frequentes de palpitações, taquicardia e trémulo muscular. Negava queixas articulares ou musculares, assim como hábitos tabágicos ou alcoólicos. Nos antecedentes pessoais há a referir uma gastrite, diagnosticada há cerca de seis

meses por biópsia. Antecedentes familiares eram irrelevantes. O exame físico revelou uma cavidade oral seca, língua fissurada e uma tiróide difusamente aumentada, de consistência nodular e indolor à palpação.

Exames complementares

- Hemograma sem alterações na série rubra e plaquetas; leucopenia ($3.2 \times 10^3/l$) com neutropenia (38%)
- V.S. (40 mm 1.^a hora)
- T 3:2,47 ng/ml T 4:18,77 µg/ml TSH:0,1 µU/ml
- Estudo da função hepática e renal sem alterações.
- Marcadores víricos da hepatite, HIV 1 e 2 negativos.
- Estudo do complemento e suas fracções dentro dos valores normais. No doseamento das imunoglobulinas séricas IgE de 351,7 UI/ml.
- Imunocomplexos circulantes positivos.
- Marcadores da auto-imunidade com positividade para os anti-corpos anti-nucleares (padrão mosqueado), anti-tiroideus (microssomas) e anti-músculo liso. Ausência de anti-corpos anti SS-A e SS-B, anti-Ds DNA, anti-mitochondriais e anti-células parietais.
- Populações linfocitárias com fenótipos T e B dentro dos valores de referência.
- HLA-B8.
- Exame radiológico tórax normal.
- Ecografia da tiróide: bócio multinodular.
- Provas funcionais respiratórias com síndrome obstrutivo ligeiro; prova broncodilatadora positiva. Estudo da difusão sem alterações.
- Prova de Metacolina positiva (Pc20M de 0,06 mg/ml).
- Exame oftalmológico:
Queratite punctiforme no olho esquerdo.
Teste de Schirmer patológico (menor que 5 mm).
Conclusão: queratoconjuntivite seca incipiente.
- Biópsia aspirativa da tiróide: quadro citológico de tiroidite linfocítica. (fig. 3 e 4)
- Endoscopia digestiva alta com biópsia: gastrite atrófica do corpo e antro.
- Exame histológico das glândulas salivares minor obtido por biópsia revelou infiltrado linfóide com formação de folículos linfóides em torno de estruturas ductais. Não se observam lesões linfo-epiteliais nem proliferação de células mio-epiteliais. As alterações descritas são compatíveis com diagnóstico clínico de SS.

FIGURA 3

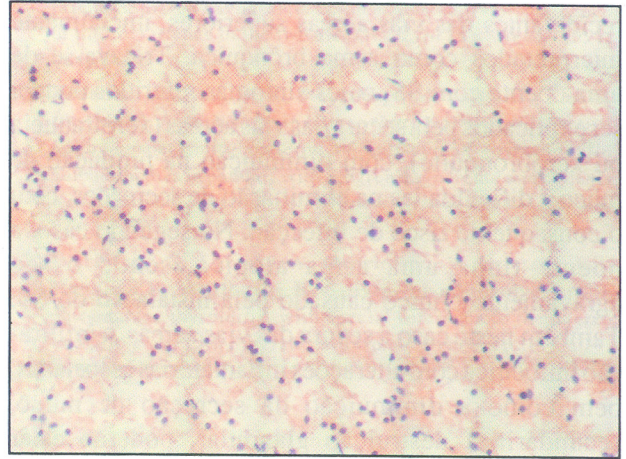


Figura 3 - Biópsia aspirativa da tiróide. Infiltrado linfóide. Ausência de colóide (Papanicolaou)

FIGURA 4

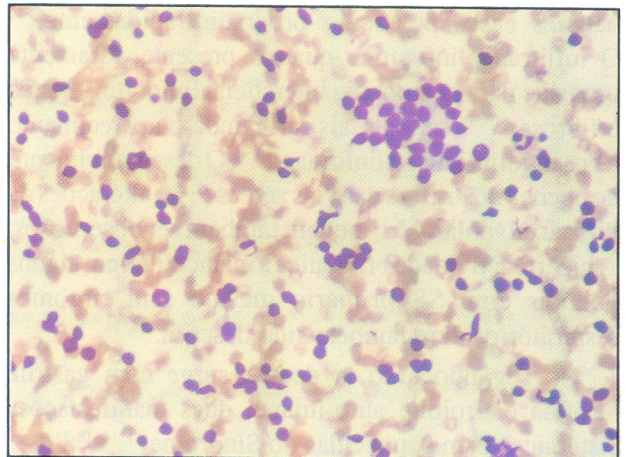


Figura 4 - Biópsia aspirativa da tiróide. Infiltrado linfóide: Grupo de células epiteliais. Ausência de colóide (Giemsa)

DISCUSSÃO

Muitas collagenoses têm manifestações clínicas importantes a nível do aparelho respiratório¹⁻⁹ podendo os sintomas de apresentação da doença serem inicialmente atribuídos a outras patologias ou factores ambientais como irritantes ou alergénios.¹⁰ Por outro lado, o diagnóstico de SS, pode ser mais difícil quando nos aparece "mascarado", com as queixas características de xerostomia/xeroftalmia dominadas por outras formas de apresentação, exemplificadas nestes dois casos pelos sintomas respiratórios. É também frequente os doentes não valorizarem os sintomas, não os referindo espontaneamente, havendo já nalguns deles uma longa evolução da doença, quando o diagnóstico é estabelecido.¹¹

O primeiro caso refere-se a uma doente com sintomas de tosse não produtiva, dispneia e infecções recidivantes das vias aéreas superiores, inicialmente interpretados como asma brônquica. Tratava-se de uma doente com SS, cujos sintomas referidos podem ser explicados pela secura das vias aéreas (xerotraqueia ou xerobronquite), com diminuição na produção de muco e dificuldades na eliminação de secreções, com o consequente risco de infecção. No segundo caso, a doente tinha uma asma atópica, sendo o seu agravamento clínico causado pela instalação do SS. Também neste caso a secura das vias aéreas, a infiltração linfocítica com alterações inflamatórias associadas, bem como a diminuição da secreção de muco, secundária à destruição glandular, poderão estar implicadas neste agravamento da asma brônquica.

Uma vez estabelecido o diagnóstico do Síndrome e havendo atingimento do aparelho respiratório, é importante a vigilância clínica, funcional e radiológica destes doentes. O envolvimento pulmonar pode ser nalguns casos precoce e progredir rapidamente.¹² O infiltrado linfocítico quando presente, raramente progride para pneumonia intersticial linfocítica franca e fibrose,^{13,14} sendo mais raro ainda o aparecimento de pseudolinfomas e linfomas.^{14,15} O desenvolvimento de doença obstrutiva das vias aéreas^{12,15} e alterações da difusão alveolar,^{1,8,12} podem também ser observados. A hiperreactividade brônquica à metacolina, em alguns doentes com SS primário mesmo sem sintomas respiratórios, tem também sido descrita.^{16,17}

No segundo caso, a doente surge com gastrite atrófica e tiroidite auto-imune, duas manifestações sistémicas bem conhecidas do Síndrome.^{1,14,18-23}

A gastrite atrófica, envolvendo o corpo e antro, surgiu nesta doente sem evidência de anticorpos anti-células parietais. O envolvimento do corpo e antro, é a forma mais frequente em doentes jovens com SS²⁰ merecendo também neste caso vigilância especial pelo maior risco, quer de formas linfoproliferativas, quer de carcinoma gástrico.

A tiroidite auto-imune está frequentemente associada a este síndrome.^{1,21,23} Segundo Hansen, a prevalência de SS primário é cerca de dez vezes maior em doentes com tiroidite auto-imune; por outro lado a prevalência de tiroidite auto-imune é cerca de nove vezes maior em doentes com SS primário.²¹ Esta doente surge com manifestações clínicas e laboratoriais de hipertiroidismo, sendo uma forma de apresentação mais rara neste síndrome.

Além das complicações já descritas, merecem especial referência as doenças linfoproliferativas.

O risco de desenvolvimento de linfomas não-Hodgkinianos e gamopatias monoclonais, cerca de 44 vezes maior que na população em geral,¹ bem como o facto do SS poder anteceder nalguns casos as manifestações do linfoma em mais de 20 anos,¹⁵ obriga a uma vigilância cuidadosa e um diagnóstico atempado nestes doentes.

Em conclusão, o SS é uma colagenose que pode ter repercussão importante a nível do aparelho respiratório. As vias aéreas são as estruturas mais vezes envolvidas, podendo os seus sintomas serem inicialmente atribuídos a outras doenças destas vias, como a asma brônquica. É importante o seu reconhecimento, não só pela atenção que merecem as suas eventuais complicações, como também pelas diferentes atitudes terapêuticas que estas implicam.

BIBLIOGRAFIA

1. Bardana EJ, Montanaro A. Sjögren's Syndrome: a rheumatic disorder with prominent respiratory manifestations. *Ann of Allergy*. 1990; 64: 3-10.
2. Hunningake G, Fauci A. Pulmonary involvement in the collagen vascular diseases. *Am Rev Resp Dis*. 1979; 119: 471-503.
3. Wiedemann HP, Matthay RA. Pulmonary manifestations of the collagen vascular diseases. *Clin Chest Med*. 1989; 10: 677-722.
4. Fox RI, Howell FV, Bone RC, et al. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arth Rheum*. 1984; 14: 77-105.
5. Carneiro R. Repercussões pulmonares das doenças sistémicas. *Arq Soc Por Pat Resp*. 1992; 8 (4): 93-100.
6. Almodovar T, Carvalheira SA, Mendes B, et al. Repercussão das colagenoses a nível do aparelho respiratório. *Arq Soc Port Pat Resp*. 1992; 8 (4): 107-14.
7. Hatron PY, Wallert B, Gosset D, Tonnel AB, Gosselin B, Devulder B. Subclinical lung inflammation in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1987; 30: 1226-31.
8. Cairns D, Shelley L, Burke WM, et al. The differing patterns of interstitial lung involvement in connective tissue diseases. *J Rheum*. 1992; 19: 1089-95.
9. Vitali C, Tavoni A, Viegi G, et al. Lung involvement in Sjögren's syndrome: a comparison between patients with primary and with secondary syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44: 455-61.
10. Campbell SM, Montanaro A, Bardana EJ. Head and neck manifestations of autoimmune disorders. *Am J Otolaryngol*. 1983; 4: 187-216.
11. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheum*. 1990; 8: 283-8.
12. Kelly C, Gardner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991; 46: 180-3.
13. Dalavanga YA, Constantopoulos SH, Galanopoulo V, Moutsopoulos HM. Alveolitis correlates with clinical pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome. *Chest*. 1991; 99: 394-7.
14. Constantopoulos SH, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1992; 18: 617-35.

15. Talal N. Sjögren's syndrome and pseudolymphoma. *Hosp Pract*. 1988; 23: 71-80.
16. La Corte R, Potena A, Bajocchi G, Fabbri L, Trotta F. Increased bronchial responsiveness in primary Sjögren's syndrome. A sign of tracheobronchial involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 1991; 9:125-30.
17. Gudbjornsson B, Hedenstrom H, Stalenheim G, Hallgren R. Bronchial hyperresponsiveness to methacoline in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 36-40.
18. Maury PJ, Tornroth T, Teppo AM. Atrophic gastritis in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1985; 28: 388-94.
19. Parke AL. Gastrointestinal disorders and rheumatic diseases. *Curr Opin Rheum*. 1993; 5: 79-84.
20. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, Nemeth J, Vano V. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991; 50: 97-100.
21. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmunity thyroiditis and primary Sjogren's syndrome. Clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheum*. 1991; 9: 137-41.
22. Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi SL, Pau B, Bastide M. Autoimmune to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto thyroiditis. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1585-93.
23. Warfvinge G, Larsson A, Henricsson V, Ericsson UB, Hansen BU, Manthorpe R. Salivary gland involvement in autoimmune thyroiditis, with special reference to the degree of association with Sjögren's syndrome. *Oral Surg*. 1992; 74: 288-93.