

## SÍNDROME DE SJÖGREN OU ESCLEROSE MÚLTIPLA? UM DILEMA NA PRÁTICA CLÍNICA

C Duarte\*, R Teotónio\*\*, P Abreu\*, P Dias\*\*\*, F Matias\*\*

### Resumo

Os autores apresentam o caso clínico de um doente do sexo masculino, 53 anos, com um quadro «esclerose múltipla-like», progressivo, com três anos de evolução. Associadamente, o doente apresenta um quadro de xerofthalmia e poliartralgias inflamatórias, sendo o estudo complementar compatível com Síndrome de Sjögren.

Os autores apresentam o caso clínico salientando o envolvimento do Sistema Nervoso Central no Síndrome de Sjögren e a dificuldade do diagnóstico diferencial com entidades neurológicas como a Esclerose Múltipla.

**Palavras-chave:** Síndrome Sjögren; Mielopatia; Esclerose múltipla.

### Abstract

The authors present a clinical case of a male, 53-years old with a multiple sclerosis like syndrome, progressive, with 3 years of evolution. The patient also referred dry eye and inflammatory arthralgias, the complementary workup was according with Sjögren's Syndrome.

The central nervous system involvement of Sjögren's Syndrome and the difficulty of differential diagnosis with neurological diseases such as Multiple sclerosis is discussed.

**Keywords:** Sjögren Syndrome; Myelopathy; Multiple Sclerosis.

### Introdução

O Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune caracterizada por infiltração mononuclear e destruição de tecido glandular exócrino. Manifestações extraglandulares podem ocorrer como consequência de lesões vasculíticas ou infiltrados mononucleares noutros órgãos. O envolvimento neurológico está descrito em aproximadamente 20% dos doentes. A afecção do Sistema Nervoso Periférico (SNP), ocorrendo com maior frequência, encontra-se bem documentada, sendo o envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC) mais raro e o seu diagnóstico, em regra, mais difícil.

Sintomas neurológicos envolvendo o SNC no SS podem mimetizar quadros de Esclerose Múltipla (EM) nas suas diversas variantes, tornando o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades nosológicas complexo.

### Caso Clínico

Doente do sexo masculino, 53 anos, previamente saudável, referia, desde há três anos, quadro progressivo de diminuição da força muscular à direita, com envolvimento inicial do membro inferior e posterior envolvimento braquial. Referia ainda, com igual tempo de evolução, dificuldade crescente na marcha. Sem outros sintomas neurológicos.

O doente não reconhecia qualquer factor desencadeante ou variação sazonal dos sintomas.

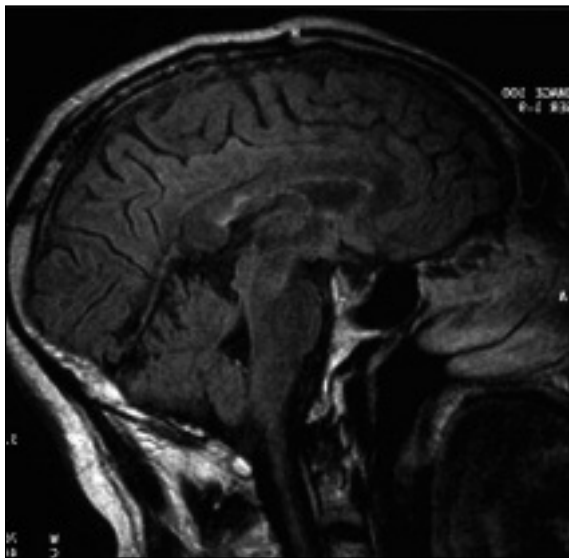
Ao inquérito sistemático apresentava queixas de xerofthalmia, sem outras queixas secas, bem como poliartralgias das pequenas articulações das mãos de ritmo inflamatório, sem noção de tumefacção.

Ao exame objectivo evidenciava-se um bom estado geral, pele e mucosas sem alterações e ausência de sinais de artrite. O Teste de Schirmer era <5 mm bilateralmente, sem hipertrofia parotídea ou adenopatias periféricas palpáveis. A auscultação cardiopulmonar era normal e a palpação abdominal não revelou a presença de quaisquer organomegalias.

\*Serviço de Reumatologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*Serviço de Neurologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

\*\*\*Unidade de Neurologia, Hospital de Sto. André, Leiria

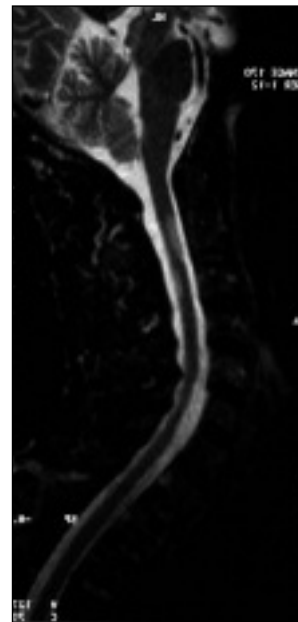


**Figura 1.** RMN-CE: Cinco pequenas lesões na substância branca

Ao exame neurológico salientava-se a presença de sinais piramidais à direita, nomeadamente hemiparésia espástica de predomínio crural (grau 4/5), hiperreflexia generalizada, com reflexo cutâneo plantar em extensão à direita associado a clonus do pé. Verificava-se ainda alteração da sensibilidade profunda ipsilateral, com diminuição da sensibilidade vibratória e alteração do sentido posicional à direita.

Os exames complementares realizados revelaram: Hemograma com contagem diferencial de leucócitos e plaquetas sem alterações. Transaminases, LDH, CK dentro dos valores de referência. Proteinograma electroforético e imunoelectroforese sérica sem alterações – Factor reumatóide (FR) e Waller-Rose (WR) negativos. Enzima de conversão da angiotensina sérica (SACE) normal. Serologia HIV, Hepatites, VDRL negativas. Anticorpos antinucleares (ANA's) positivos (+++), com padrão mosqueado, Anti-SSA positivo forte, Anticardiolipina e anti-coagulante lúpico negativos. Foi realizada punção lombar, sem alterações macroscópicas do líquido cefalo-raquídeo (LCR) e estudo citobioquímico revelou-se normal. Era, contudo, evidente a presença de bandas oligoclonais em simultâneo no LCR e no soro. Potenciais evocados sem alterações.

Realizou RMN-CE que demonstrou 5 pequenas lesões na substância branca, hiperintensas em T2, isointensas em T1, sem reforço de sinal após con-



**Figura 2.** RMN Medula Espinhal: múltiplas lesões desmielinizantes ao longo da medula cervical

traste (Figura 1) e RMN-coluna a qual evidenciou múltiplas lesões desmielinizantes ao longo da medula cervical e dorso-lombar (Figura 2).

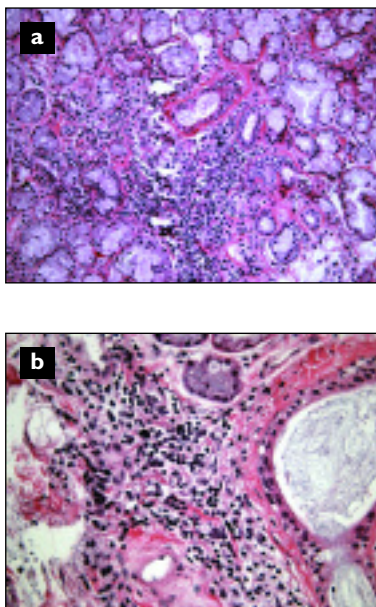
O cintigrama de glândulas salivares realizado mostrou ligeira diminuição funcional e a biopsia de glândulas salivares evidenciou infiltrado linfocítico compatível com SS em fase inicial (Figuras 3a e 3b).

Dado o carácter insidioso e progressivo das queixas neurológicas, o doente iniciou corticoterapia (prednisona 1 mg/Kg/dia com redução progressiva) e ciclofosfamida de acordo com esquema NIH. Foi ainda medicado com cálcio, vitamina D e bifosfonato para prevenção de osteoporose.

Após o 6º pulso mensal de ciclofosfamida o doente apresenta uma estabilização do quadro clínico sem que se evidencie uma melhoria da hemiparésia espástica.

## Discussão

A EM é uma doença inflamatória e desmielinizante do SNC, cuja etiologia permanece desconhecida, que afecta preferencialmente adultos jovens<sup>1</sup> e que pode cursar com uma grande variedade de sintomas<sup>2</sup>. Alterações motoras, sensoriais, cerebe-



**Figuras 3a e 3b.** Biopsia de glândulas salivares menor do lábio: infiltrado linfocítico podendo corresponder a SS em fase inicial.

losas e cognitivas estão descritas<sup>2</sup>. Os doentes podem apresentar um curso crónico progressivo ou surto-remissão<sup>2</sup>. O seu diagnóstico é feito com base na história clínica, em alterações do LCR, achados característicos na RMN e outros exames neuroelectrofisiológicos de acordo com os critérios de McDonald<sup>3</sup>.

Muitos dos sintomas e sinais frequentemente descritos em doentes com EM podem ser observados em doentes com doenças sistémicas com envolvimento do SNC, como Lúpus Eritematosos Sistémico (LES), Síndrome Anti-fosfolípido (SAF), Doença de Behcet ou Síndrome de Sjögren (SS)<sup>4</sup>. Em alguns casos o envolvimento do SNC pode ser a primeira manifestação de uma destas doenças sistémicas<sup>4</sup>. Por outro lado, doentes com EM apresentam, por vezes, manifestações clínicas de doenças autoimunes como artrite, fenómeno de Raynaud<sup>5</sup>, assim como alterações laboratoriais com presença de Anticorpos Anti-Nucleares (ANA's)<sup>6</sup>. A maior prevalência de doenças autoimunes em doentes com EM ou em familiares de primeiro grau tem sido referida.<sup>7</sup>

Uma das doenças sistémicas com envolvimento sistémico capaz de mimetizar um quadro de EM é o SS. O SS é uma doença auto-imune, crónica, progressiva, caracterizada por infiltrado mononuclear e destruição do tecido glandular exócrino,

sendo as glândulas salivares e lacrimais as mais frequentemente envolvidas. Infiltração linfocítica de outros órgãos e lesões vasculíticas podem ocorrer, sendo responsáveis pelos sinais e sintomas extraglandulares<sup>8</sup>. O seu diagnóstico é feito com base na associação de sinais e sintomas, alterações imunológicas, documentação de alteração da função salivar e achados histológicos característico como definido pelos Critérios de Classificação Americano-Europeus para SS<sup>9</sup>. O SS pode ser primário ou estar associado a outras doenças auto-imunes sendo, neste caso, designado secundário<sup>10</sup>. A sua prevalência na população adulta é de aproximadamente 0,5-3%, sendo mais frequente em mulheres (9:1) acima dos 40-50 anos<sup>11-13</sup>.

Manifestações neurológicas têm sido descritas em doentes com SS. A sua prevalência permanece controversa<sup>14</sup>. Garcia-Carrasco, num estudo envolvendo 400 doentes, encontrou manifestações neurológicas em 9,5% dos doentes<sup>8</sup>. Vários estudos têm referido, contudo, uma afecção neurológica em aproximadamente 20% dos doentes<sup>15-17</sup>. Os sintomas neurológicos no SS podem acometer tanto o SNP como o SNC<sup>10,18</sup>. No entanto, o envolvimento do SNP encontra-se relativamente bem documentado e a sua prevalência é consideravelmente superior à do SNC<sup>8,15-17,19,20</sup>.

O envolvimento do SNC tem sido descrito em doentes com SS, contudo a sua prevalência permanece controversa<sup>10,21</sup>, o que, segundo alguns autores, poderá ser justificado pela ausência de consenso quanto à definição de envolvimento do SNC, critérios de SS usados em estudos não uniformes, inclusão de casos de SS secundário e possíveis vieses de selecção de doentes e recolha de dados<sup>21</sup>.

Um largo espectro de manifestações clínicas pode surgir, incluindo alterações focais, difusas, neuro-psiquiátricas ou com envolvimento medular<sup>21</sup>. Frequentemente têm um início insidioso, podendo ter um curso intermitente ou cronicamente progressivo. O envolvimento da medula espinal pode ser agudo com sintomas severos (mielite transversa aguda) ou crónica com mielopatia progressiva<sup>22</sup>.

O mecanismo etiopatogénico subjacente ao envolvimento neurológico no SS não se encontra completamente esclarecido. Vasculite de pequenos vasos, auto-anticorpos como o anti-SSA, proteínas da família das Aquaporinas e diversos mediadores inflamatórios (anti-TNF, INF, IL-6, IL-10) têm sido implicados<sup>23</sup>.

O envolvimento do SNC no SS pode mimetizar

**Tabela I. Comparação de achados clínicos entre SS e EM**

	<b>SS com manifestações Neurológicas EM- Like</b>	<b>EM</b>
Idade dos primeiros sintomas	>40	20-40
Sexo Feminino (%)	80	65
Envolvimento SNP	+++	—
ANA's	+++	+/- (22,5%) <sup>29</sup>
Anti-SSA/ SSB	+++	+/- (2-7%) <sup>30</sup>
Alterações PEV	+ (± 50%)	+++
Bandas oligoclonais LCR (a)	+ (± 30%)	+++
Bandas Oligoclonais Soro	++	—
Alterações RMN	++	+++

Adaptado de Delalande et al, 2004<sup>19</sup>(a) De acordo com alguns autores, o número de bandas oligoclonais no LCR pode ser informativo: SS <2 e EM >3<sup>31</sup>

clínica e imagiologicamente a EM<sup>24,25</sup>. Num estudo com 82 doentes com SS e envolvimento neurológico<sup>19</sup>, 28% dos doentes apresentavam um quadro EM-like, 10 dos quais com um curso surto-remissão e os restantes (13 doentes) com quadro de mielopatia crónica mimetizadora de um quadro de EM crónica progressiva. O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades clínicas constitui um desafio. Por outro lado, alguns autores consideram a possibilidade da coexistência das duas patologias<sup>26,27</sup>. A adequada resolução deste dilema é crucial já que a abordagem terapêutica depende do diagnóstico estabelecido. A conjugação das manifestações clínicas, neurológicas e sistémicas, a análise do LCR, as alterações na RMN, potenciais evocados e auto-imunidade podem constituir ferramentas importantes para a sua resolução (Tabela I). A RM cerebral pode ser normal ou apresentar lesões da substância branca subcortical ou periventricular na ponderação T2<sup>23</sup>. De acordo com estudos mais recentes, a identificação de Anticorpos Anti-SSA no LCR poderá dar um contributo valioso no diagnóstico diferencial entre estas duas patologias<sup>28</sup>.

No caso clínico exposto, a presença de queixas secas, objectiváveis pelo teste de Schirmer positivo, a identificação de ANA's positivos com anti-

-SSA positivo forte e a biopsia de glândulas salivares *minor* do lábio compatível com SS, assim como a presença de bandas oligoclonais no LCR e soro e ausência de alterações nos potenciais evocados foram importantes para o diagnóstico diferencial.

O tratamento do envolvimento do SNC no SS permanece largamente empírico, baseado na experiência clínica e em relatos de casos clínicos ou pequenas séries de casos, não existindo ensaios randomizados e controlados que sustentem as diferentes opções terapêuticas<sup>21</sup>. A estratégia terapêutica deve ser dependente da situação clínica. Govoni sugere que doentes com doença estável auto-limitada não devem receber terapêutica imunossupressora. Em oposição, doentes com sinais de actividade ou formas progressivas devem ser tratados de modo agressivo com corticoterapia e pulsos mensais de ciclofosfamida endovenosa<sup>14</sup>. Outras terapêuticas têm sido referidas, de forma anedótica, incluindo terapêuticas imunossupressoras<sup>32</sup> como clorambucil, azatioprina, ciclosporina e metotrexato assim como terapêutica com imunoglobulina endovenosa<sup>33</sup>. O prognóstico desta situação é variável dependendo das manifestações clínicas, tempo de evolução e terapêutica instituída. O pequeno número de casos relatados torna difícil a avaliação do prognóstico nestes doentes. No caso clínico apresentado é pouco provável que o doente responda favoravelmente com remissão dos sintomas dado a evolução crónica e progressiva dos sintomas, contudo uma estabilização do quadro clínico foi possível com a terapêutica instituída.

#### Correspondência para

Cátia Duarte  
Serviço de Reumatologia  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Praceta Mota Pinto  
3000 Coimbra  
E-mail: catiacmduarte@gmail.com

#### Referências

1. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci* 2001;22:117-139.
2. Poser CM, Raun NE, Poser W. Age at onset, initial symptomatology and the course of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1982;66:355-362
3. McDoanld WI, Compston A, Edgan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50:121-127
4. Reske D, Petereit HF, Heiss WD. Difficulties in the dif-

- ferentiation of chronic inflammatory diseases of the central nervous system-value of cerebrospinal fluid analysis and immunological abnormalities in the diagnosis. *Acta Neurol Scand* 2005;112: 207-213
5. Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis: a 5 year follow-up study. *Arch Neurol* 1998;55:517-521
  6. Henderson RD, Bain CJ, Pender MP. The occurrence of autoimmune diseases in patients with multiple sclerosis and their families. *Clin Neurosci* 200; 7:434-437
  7. Alemany-Rodriguez MJ, Aladro Y, Amela-Peris R, et al. Autoimmune diseases and multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2005;40:594-597
  8. Garcia Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, et al. Primary Sjogren Syndrome: Clinical and immunological patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:270-280
  9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification Criteria for Sjogren Syndrome: a revised version of the European Criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61:554-558
  10. Fox R. Sjogren's Syndrome. *Lancet* 2005;366:321-331
  11. Dafni U, Tzioufas AG, Staikos P, et al. The prevalence of Sjogren Syndrome in a close rural community. *Ann Rheum Dis* 1997;56:521-525
  12. Jacobsson L, Axell TE, Hansen B, et al. Dry eyes or mouth- an epidemiological study in Swedish adults with special reference to primary Sjogren Syndrome. *J Autoimm* 1989;2:521-527
  13. Bowman SJ, Ibrahim GH, Holmes G, Hamburger J, Ainsworth JR. Estimating the Prevalence among Caucasian women of Primary Sjogren's Syndrome in two general practices in Birmingham, UK. *Scand J Rheumatol* 2004;33:39-43
  14. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F. CNS involvement in Primary Sjogren's Syndrome: prevalence, clinical aspects, diagnosis assessment and therapeutic approach. *CNS Drugs* 2001;15:597-601
  15. Govoni M, Bajocchi G, Rizzo N et al. Neurological involvement in primary Sjogren's Syndrome: Clinical and instrumental evaluation in a cohort of Italian patients. *Clin Rheumatol* 1999;18:299-303
  16. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurological complications of primary Sjogren's Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982;61: 247-257
  17. Vidal E, Delaire L, Berdah JF, et al. Signes systemiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Ann Med Interne* 1994;145:168-174
  18. Laffite C. Manifestations neurologiques du syndrome de Gougerot-Sjogren primitif. *Rev Neurol* 1998;54:658-673
  19. Delalande S, de Seze J, Fauchais AL, et al. Neurologic manifestations in Primary Sjogren Syndrome. A study of 82 patients. *Medicine* 2004;83:280-291
  20. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's Syndrome autoimmune epithelitis: From classification to increase neoplasias. *Best Practice Res Clin Rheuma* 2007;21:989-1010
  21. Soliotis FC, Magravani CP, Moutsopoulos HM. Central Nervous system involvement in Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 2004;63:616-20
  22. Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, et al. Myelopathies et syndrome de Gougerot-Sjogren: Etude Clinique, radiologique et profil évolutif. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:669-678
  23. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of Nervous system pathways in Primary Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:885-906
  24. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2008;110:905-912
  25. Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, Jerdan MS, Provost TT, Alexander GE. Primary Sjogren's Syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 1986;104: 323-330
  26. De Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, et al. The prevalence of Sjogren's Syndrome in patients with primary progressive MS. *Neurology* 2001;57:1359-1363
  27. Sandberg-Wollheim M, Axel T, Hansen BU et al. Primary Sjogren's Syndrome in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1992;42:845-847
  28. Mégevand P, Chizzolini C, Chofflon M, Roux-Lombard P, Lalive PH, Picard F. Cerebrospinal fluid anti-SSA autoantibodies in primary Sjogren's Syndrome with central nervous system involvement. *Eur Neurol* 2007;57:166-171
  29. Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology* 1997;49:857-866
  30. De Andres C, Guillem A, Rodriguez-Mahou M, Lopez Longo FJ. Frequency and significance of anti-Ro (SSA) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2001;104:83-87
  31. Alexander E. Central nervous system disease in Sjogren's Syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992;18:638-672
  32. Rogers SJ, Williams CS, Roman GC. Myelopathy in Sjogren's Syndrome: Role of Nonsteroidal immunosuppressants. *Drugs* 2004;64:123-132
  33. Canhao E, Fonseca JE, Rosa A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjogren's Syndrome. *J Rheumatology* 2000;27:1102-1103