

ACOMETIMENTO MEDULAR NA SÍNDROME DE SJÖGREN: RELATO DE CASO E REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Ícaro Carlos Gomes de Moura, José Arlindo Oliveira Neto, Evânia Claudino Queiroga de Figueiredo, Maria Dantas Nunes Bezerra, Fernanda de Oliveira Barros, Arthur Alves Costa Cordeiro

ARTIGO ORIGINAL

RESUMO

A Síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica, que cursa com inflamação das glândulas exócrinas, de curso lento e benigno. O acometimento extraglandular pode envolver qualquer órgão do corpo. O estudo objetiva identificar o perfil dos pacientes com SS e acometimento medular, reconhecer o local medular mais acometido ao exame de imagem, o prognóstico após término da terapia e comparar semelhanças e diferenças com um relato de caso. Foi elaborada uma revisão sistemática da literatura sobre o acometimento medular na SS. Para a seleção dos artigos científicos incluídos na revisão, foram utilizadas as bases de dados PUBMED, SciELO e LILACS, com o uso dos descritores “*Sjögren’s syndrome*”, “*Sjögren*”, “*neurological*” e “*spinal cord*”, sendo interligados pelo operador booleano “AND”. Após aplicados os filtros e analisados os títulos e os resumos dos artigos, 64 artigos foram lidos na íntegra e aplicados os critérios de elegibilidade. Ao final desse processo, foram selecionados oito artigos para a revisão. Além disso, foi elaborado um relato de caso de paciente internada em um Hospital Universitário, realizando-se uma comparação com os resultados obtidos da revisão sistemática da literatura. O acometimento medular na SS é mais prevalente em pacientes do sexo feminino, com média de 54,45 anos de idade. A região cervical da medula espinhal é mais afetada, visualizada pela ressonância magnética como realce em T2. A terapia principal consistiu em glicocorticoides, levando à estabilidade do quadro ou à redução dos sintomas. O relato do caso apresentado difere, apenas, em relação à idade e aos sintomas glandulares. A SS pode manifestar-se com acometimento medular, porém há escassez de informações em relação ao tema. Conclui-se, pois, a necessidade de novos estudos e descrições de casos clínicos a fim de ampliar os conhecimentos acerca do tema e de estabelecer uma propedêutica padronizada do tratamento.

Palavras-chave: Síndrome de Sjögren; medula espinhal; neurológico.

SPINAL SPINE INJURY IN SJÖGREN'S SYNDROME: CASE REPORT AND SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease that causes inflammation of the exocrine glands, with a slow and benign course. Extraglandular involvement can involve any organ in the body. The study aims to identify the profile of patients with SS and spinal cord involvement, identify the most affected spinal cord site on imaging exams, the prognosis after completion of therapy and compare similarities and differences with a case report. A systematic review of the literature on spinal cord involvement in SS was carried out. The PUBMED, SciELO and LILACS databases were used to select the scientific articles included in the review, using the descriptors "Sjögren's syndrome", "Sjögren", "neurological" and "spinal cord", and interconnected by the Boolean operator "AND". After applying the filters and analyzing the titles and abstracts of the articles, 64 articles were read in full and the eligibility criteria applied. At the end of this process, eight articles were selected for review. In addition, a case report of a patient admitted to a university hospital was prepared, and a comparison was made with the results obtained from the systematic literature review. Spinal cord involvement in SS is more prevalent in female patients, with a mean age of 54.45 years. The cervical region of the spinal cord is most affected, visualized by magnetic resonance imaging as enhancement on T2. The main therapy consisted of glucocorticoids, leading to stability of the condition or reduction of symptoms. The case report presented differs only in relation to age and glandular symptoms. SS can manifest with spinal cord involvement, but there is a lack of information on this subject. Therefore, it is concluded that new studies and descriptions of clinical cases are necessary in order to expand knowledge on the subject and to establish a standardized treatment approach.

Keywords: Sjögren's syndrome; spinal cord; neurological.

Instituição Afiliada: Universidade Federal de Campina Grande

Dados da publicação: Artigo publicado em Dezembro de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.293>

Autor correspondente: Ícaro Carlos Gomes de Moura

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença autoimune crônica, caracterizada por inflamação persistente das glândulas exócrinas, a qual é causada por infiltração linfocítica ou deposição de complexos imunes nos mais diversos tecidos do corpo humano. Geralmente de evolução lenta e benigna, costuma acometer glândulas exócrinas, como as salivares, causando perda de função e sintomas típicos, à exemplo dos olhos secos e ceratoconjuntivite seca. As lesões extraglandulares são atípicas, mas muito comuns, e podem afetar qualquer órgão do corpo sem que haja associação com outras doenças autoimunes e ocorrem, com mais frequência, nos estágios iniciais (Alunno *et al.*, 2019; Butryn *et al.*, 2020).

O diagnóstico da Síndrome de Sjögren primária (SSp) é estabelecido com base nos critérios do American College of Rheumatology (ACR) e da European League Against Rheumatism (EULAR), excluídos aqueles com condições que indiquem causa secundário da SS, nos pacientes com pontuação igual ou superior a quatro (Anexo 1 e 2). Os critérios diagnósticos incluem sintomas específicos, como secura ocular e bucal persistentes, confirmados por testes clínicos e laboratoriais. Além disso, a presença de anticorpos antinucleares (FAN) e anticorpos anti-Ro ou anti-La pode contribuir para a confirmação do diagnóstico. A abordagem considera a avaliação clínica e a interpretação de exames laboratoriais, proporcionando uma base sólida para a identificação precisa da Síndrome de Sjögren primária, permitindo um manejo adequado e personalizado para os pacientes afetados (Shiboski *et al.*, 2017).

Três partes do sistema nervoso (periférico, central e autonômico) são alvo do processo inflamatório nesta doença, sendo o sistema nervoso periférico (SNP) o mais afetado e manifestando-se, principalmente, pela polineuropatia sensorial. O envolvimento central é menos comum e pode se manifestar de diversas formas, desde alterações cognitivas ou dores de cabeça até lesões típicas de esclerose múltipla (EM) e mielite transversa, que são ainda mais raras (Perzyńska-Mazan, 2018).

Frente ao exposto, nota-se que a SSp é uma patologia cujo conhecimento dos sintomas e dos tratamentos mostra-se de suma importância para a prática clínica dos profissionais de saúde. Os médicos devem ter a capacidade de fazer o diagnóstico desta doença, principalmente nas formas com manifestações atípicas, a fim de permitir intervenção médica precoce nesses indivíduos, possibilitando uma resposta mais satisfatória à terapêutica proposta. Nesse contexto, o estudo do acometimento medular na SSp faz-se necessário, pois este tipo de manifestação não é comum e, também, permite realizar diagnósticos diferenciais com outras entidades neurológicas. Assim, objetiva-se analisar o perfil desses pacientes, os padrões de imagem, bem como as medicações utilizadas para o tratamento e seus desfechos clínicos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

- Identificar as características do acometimento medular na Síndrome de Sjögren primária através de revisão sistemática da literatura e relatar o caso de um paciente internado na Ala C do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) no ano de 2023.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar o perfil dos pacientes com o acometimento medular na SSp;
- Reconhecer os exames complementares, com maior enfoque nos radiológicos, relacionados com o acometimento medular na SSp;
- Elencar os padrões de tratamento propostos nos casos de acometimento medular na SSp;
- Avaliar os desfechos dos casos de acometimento medular na SSp;
- Comparar o perfil do paciente relatado com os casos incluídos na revisão sistemática da literatura.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença inflamatória autoimune crônica caracterizada pela presença de infiltrados linfocíticos nas glândulas exócrinas (Alunno *et al.*, 2019; Butryn *et al.*, 2020). Na ausência de uma doença reumática associada subjacente, a condição é chamada de síndrome de Sjögren primária (SSp) (Fan *et al.*, 2023). O comprometimento neurológico, embora não clássico, pode ser um dos sistemas acometidos durante a evolução da patologia (Perzyńska-Mazan, 2018).

A SSp pode inicialmente se manifestar com achados neurológicos ou só revelar tal acometimento após anos do diagnóstico. Até 75% dos pacientes com SSp podem apresentar envolvimento extraglandular, variando de artralgia leve a vasculite com risco de vida. A sintomatologia é diversa e depende do local de envolvimento (Konak, *et al.*, 2023). As complicações neurológicas da SS podem envolver o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), sendo esse último o mais comum, já as lesões inflamatórias na medula espinhal são achados raros (Butryn *et al.*, 2020; Fan *et al.*, 2023). A mielite transversa aguda representa a manifestação mais frequente do comprometimento da medula espinhal durante o curso da SSp (Perzyńska-Mazan, 2018).

Cerca de metade dos pacientes com SSp têm anticorpos anti-SSA (Ro) associados a manifestações extraglandulares, embora casos sem tais anticorpos e com envolvimento do SNC sejam documentados. Níveis de cadeia leve de neurofilamentos (NFL) no soro ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) podem indicar danos neuroaxonais, com valor preditivo para desfechos clínicos em doenças inflamatórias e autoimunes associadas à mielite. A concentração de LCR e a síntese intratecal de anticorpos anti-SSA (Ro) são marcadores confiáveis e precoces para indicar o envolvimento grave da medula espinhal associada à SSp. No entanto, são necessárias pesquisas adicionais para confirmar padrões de acometimento medular e esclarecer a relação entre curso clínico, níveis de NFL leves e produção intratecal de anticorpos anti-SSA (Ro) (Butryn *et al.*, 2020).

A incidência de sintomas neurológicos centrais na SSp varia significativamente devido à falta de critérios diagnósticos unificados e às diferentes formas de manifestações

consideradas. Além disso, as modalidades de recrutamento de pacientes também influenciam na variabilidade da incidência, resultando em uma faixa ampla de 2,5% a 60% dos pacientes estudados que apresentaram sintomas neurológicos centrais, em diferentes estudos (Fan *et al.*, 2023). Ademais, não há nenhum indicador distintivo ou atributos específicos, seja sorológico ou clínico, que possam ser empregados para a detecção precoce de pacientes suscetíveis a desenvolver complicações neurológicas (Konak, *et al.*, 2023).

Na SSp os achados de imagem podem estar ausentes, especialmente no início da doença, ou serem difíceis de detectar. É rara a ocorrência de manifestações medulares associadas a SSp com sintomas neurológicos graves e com a presença de mielite transversa longitudinalmente extensa. Embora o padrão exato de envolvimento medular ainda não esteja completamente compreendido, os achados indicam um padrão preferencial para mielite associada à SSp, especialmente nos tratos longitudinais da coluna vertebral. A presença desses achados na ressonância magnética (RM) deve iniciar procedimentos diagnósticos, incluindo medição do fluxo lacrimal e salivar e detecção de anticorpos anti-SSA (Ro) (Butryn *et al.*, 2020).

Os achados da RM podem evidenciar hiperintensidades da medula espinhal em imagens ponderadas em T2, principalmente na região cervical (Mekinian *et al.*, 2020; Módis *et al.*, 2023; Perzyńska-Mazan, 2018). Porém, a ausência de resultados radiológicos não deve impedir a realização de procedimentos diagnósticos adicionais, a exemplo, realizar a biópsia de glândula salivar. Recomenda-se, fortemente, a avaliação rotineira de indicadores para prever o comprometimento do SNC (Butryn *et al.*, 2020).

A subestimação e o diagnóstico tardio dessas manifestações neurológicas em pacientes com SSp são evidentes, destacando a necessidade de atenção precoce. No mais, a extensão da lesão medular não prediz a incapacidade neurológica, diferenciando-se de outras desordens desmielinizantes associadas a autoanticorpos (Butryn *et al.*, 2020). Determinar um diagnóstico apropriado de forma precoce também é significativo no contexto da imunoterapia e na antecipação dos desfechos clínicos de longo prazo (Afzali *et al.*, 2023).

No que diz respeito ao tratamento de pacientes com SSp-SNC, em casos com alta atividade da doença, lesões de rápida progressão e sintomas graves, a combinação de glicocorticóides com tratamento imunossupressor pode ser eficaz. Pulsos de ciclofosfamida intravenosa são frequentemente recomendados, e outras opções terapêuticas incluem metotrexato, ciclosporina, azatioprina, rituximabe e imunoglobulina IV como tratamento adjuvante. A plasmaférese, quando combinada com tratamento imunossupressor, também foi relatada como benéfica. É importante notar que esses tratamentos não revertem completamente a doença do SNC, mas podem proporcionar diferentes graus de melhoria nos sintomas. Dessa forma, é necessário que o manejo da síndrome de Sjögren e suas complicações neurológicas deve ser personalizado, levando em consideração a gravidade dos sintomas, a progressão da doença e as características individuais de cada paciente (Fan *et al.*, 2023).

4. METODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Esta revisão sistemática foi conduzida em conformidade com as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) com base em artigos científicos publicados na literatura nos últimos dez anos. (Page *et al.*, 2021)

4.2 ESTUDOS ANALISADOS

Foram selecionados todos os relatos e série de casos referentes ao tema, publicados nos anos de 2014 a 2023 e com disponibilidade de acesso (versão online e completa).

4.3 CARACTERÍSTICA DA AMOSTRA

Indivíduos, independentemente da idade, com diagnóstico de Síndrome de Sjögren primária, conforme critérios do ACR-EULAR 2016, que evoluíram com sintomas neurológicos de acometimento em região de medula espinhal.

4.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

4.4.1 Critérios de inclusão:

- Artigos publicados nos últimos 10 anos incluídos nas bases de dados PubMed ou artigos publicados em qualquer período de tempo nas bases de dados do LILACS e SciELO;
- Artigos com desenho do tipo relato de caso ou série de casos, com boa qualidade e que respondessem ao menos metade dos questionamentos propostos no objetivo desta revisão;
- Pacientes de todas as idades e ambos os gêneros;
- Escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola.

4.4.2 Critérios de exclusão:

- Estudos em que Síndrome de Sjögren não é a causa principal do acometimento medular;
- Estudos que não fornecem informações suficientes para avaliação crítica, aqueles que carecem de detalhes sobre métodos utilizados ou apresentam dados insuficientes para preencher pelo menos metade dos parâmetros analisados na pesquisa;
- Artigos inacessíveis ou escritos em outras línguas que não português, inglês e espanhol;
- Artigos em que o desenho do estudo não é um relato de caso ou uma série de casos (teses, dissertações, anais de congresso e abstracts, respostas ou comentários de artigos originais, artigos de revisão, editoriais, cartas ao editor ou resumos de conferências).

4.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A triagem inicial, realizada em novembro de 2023, abrangeu três bases de dados (PubMed, LILACS e SciELO) com o intuito de abranger todos os artigos recentemente publicados sobre o tema na literatura. No PubMed, os artigos selecionados para análise foram publicados nos últimos dez anos, excluindo aqueles cujos desenhos de estudo não eram relatos de caso ou séries de casos. As buscas utilizaram os pares de descritores "Sjögren's

syndrome" e "Neurological", e "Sjögren" e "Spinal cord", sendo interligados pelo operador booleano "AND".

Nas bases de dados LILACS e SciELO, os descritores "Sjögren's syndrome" e "Neurological", e "Sjögren" e "Spinal cord" foram também utilizados, mantendo o mesmo operador booleano "AND", porém com uma ampliação do período de busca para artigos publicados em qualquer ano, devido à escassez de artigos durante a pesquisa inicial, que tinha uma restrição de dez anos.

4.6 PROCESSO DE SELEÇÃO

Com o objetivo de assegurar a qualidade adequada da revisão, dois pesquisadores avaliaram, de forma independente, os artigos elegíveis para inclusão, realizando uma análise abrangente de todos os títulos e do conteúdo de cada artigo. Os critérios de inclusão e exclusão, previamente estabelecidos, foram utilizados como parâmetros para a seleção dos estudos.

Após a análise, os dois revisores realizaram uma verificação completa dos textos selecionados. Para garantir a qualidade dos artigos incluídos, os pesquisadores desenvolveram um questionário com oito variáveis (Apêndice 2), com o objetivo de excluir artigos que não abordassem, de forma majoritária, as questões apresentadas durante a produção científica.

Foi estabelecido, previamente, que as divergências quanto à inclusão dos estudos seriam resolvidas por meio de uma reunião presencial entre os dois pesquisadores, visando alcançar uma opinião consensual.

4.7 PROCESSO DE COLETA DE DADOS

A organização das informações na revisão contou com o auxílio de diversas plataformas online. O uso do Rayyan facilitou o processo de inclusão ou exclusão de dados, enquanto o Mendeley foi empregado na organização dos artigos a serem analisados na íntegra. Para a elaboração do questionário e a organização dos dados de cada estudo, recorremos ao Google Planilhas (Apêndice 1 e 2). Além disso, o trabalho escrito foi

desenvolvido utilizando o Google Documentos. Dessa forma, a combinação dessas ferramentas proporcionou uma abordagem eficiente e integrada à revisão.

4.8 RELATO DE CASO

Realizado resgate de informações do prontuário do paciente internada na ala C do HUAC com apresentação extraglandular da Síndrome de Sjögren primária, com posterior sistematização dos dados no aplicativo Google Planilhas, organizado sob a forma de uma tabela (Apêndice 2).

4.9 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi escrito conforme as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução nº 466/12 ou 510/2016 - Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde, que regem as pesquisas envolvendo seres humanos, e empregando tão somente para realização deste estudo.

O uso dos dados contidos no setor de prontuários do Hospital Universitário Alcides Carneiro, detentora dos documentos, foi empregado somente após receber a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro/UFCG, conforme define a resolução supracitada.

Os dados coletados, em sua íntegra, foram mantidos em confidencialidade e em sigilo às pessoas não envolvidas na equipe da pesquisa, mantendo a integridade moral e privacidade e os utilizando apenas para cumprimento dos objetivos previstos no referido estudo.

Diante deste estudo com desenho observacional, transversal e retrospectivo, ausente de abordagem direta ao paciente - seja com coleta de dados, seja com intervenção

proposta - realizado somente com informações de prontuários, foi solicitada e aprovada a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

5. RESULTADOS

5.1 RESULTADO DAS BUSCAS

A busca inicial dos descritores nas bases de dados, conforme metodologia descrita acima, resultou em 485 estudos. Após leitura dos títulos e dos resumos de todos os artigos, 421 foram excluídos e 64 foram selecionados para leitura na íntegra e aplicação dos critérios de elegibilidade. Ao final, oito estudos foram incluídos para análise e composição da revisão sistemática. A Figura 1 mostra um diagrama PRISMA descrevendo um resumo do processo de pesquisa.

PubMed:

- Sjögren's syndrome AND Neurological (2014-2023): 401 resultados, sendo 344 não selecionados devido ao tema fugir do escopo do estudo ou serem inacessíveis e dois excluídos por duplicação. Após isso, 55 artigos foram selecionados para leitura completa. Por fim, três artigos foram incluídos.
- Sjögren AND Spinal cord (2014-2023): 67 resultados, sendo 58 não selecionados devido ao tema fugir do escopo do estudo ou serem inacessíveis. Após isso, nove artigos foram selecionados para leitura completa. Por fim, cinco artigos foram incluídos.

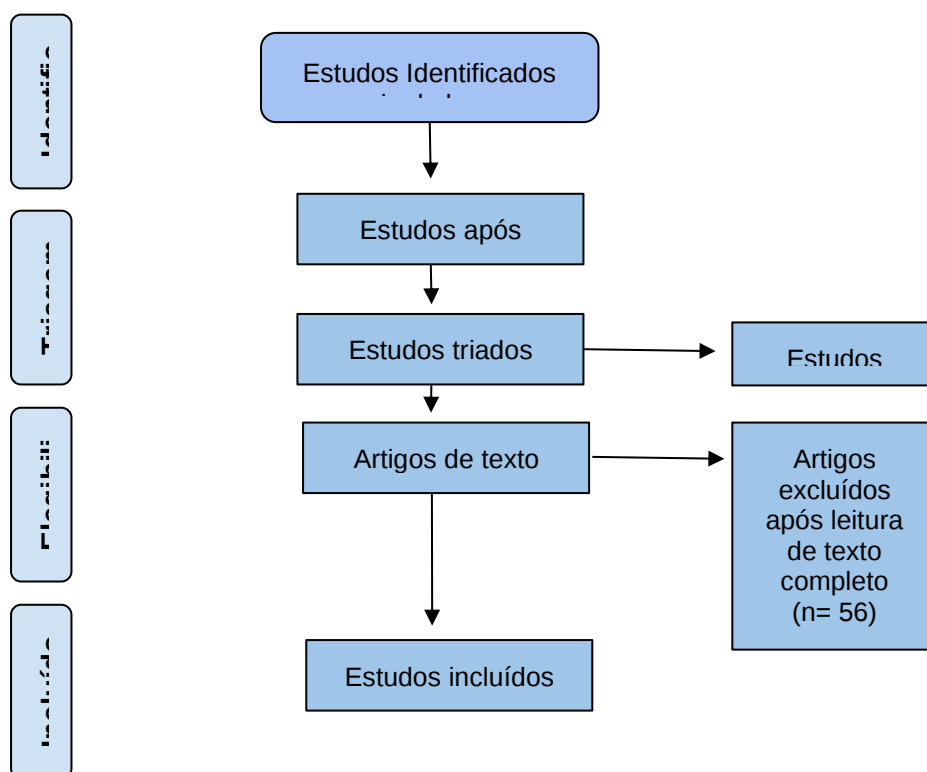
SciELO:

- Sjögren's syndrome AND Neurological: (∞): Dois resultados, todos não selecionados devido ao tema.
- Sjögren AND spinal cord: (∞): Nenhum resultado.

LILACS:

- Sjögren's syndrome AND Neurological: (2014-2023): 12 resultados, todos não selecionados devido ao tema.
- Sjögren AND Spinal cord: (2014-2023): Três resultados, todos não selecionados devido ao tema.

Figura 1 - Diagrama PRISMA com critérios de inclusão e exclusão

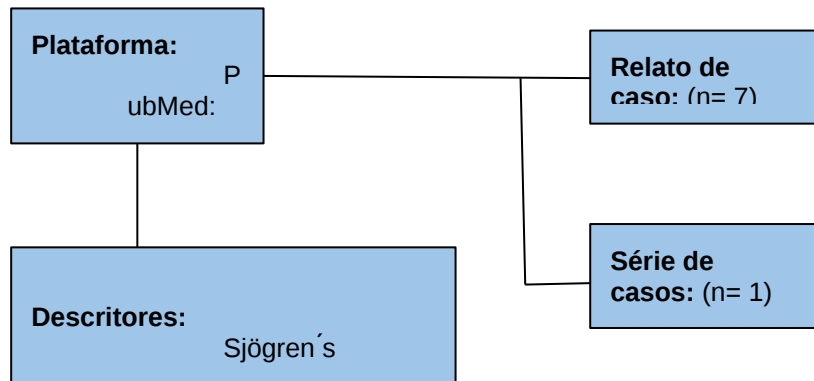


Fonte: Dados da pesquisa (2023).

5.2 DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DOS ARTIGOS

Os artigos incluídos no estudo foram publicados entre os anos de 2014 e 2023, encontrados na base de dados do PUBMED, sendo sete dos oito artigos descritos como relato de caso e um artigo desenhado conforme uma série de casos, apresentando quatro casos independentes, representados na figura 2.

Figura 2 - Diagrama com descrição dos estudos incluídos



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Foi possível observar que dois casos foram relatados na Alemanha, enquanto os demais se encontraram em Taiwan, Reino Unido, Coreia, Índia e China, com um artigo não apresentando referência sobre o local onde foi realizado.

Tabela 1: Dados de identificação dos estudos

Nº	Ano	Autor	Periódico	País	Título do estudo	Desenho do estudo
1	2014	CURZ, C. <i>et al</i>	BMC Research Notes	Alemanha	Acute transverse myelitis and psoriasiform dermatitis associated with Sjögren's syndrome: A case report	Relato de caso
2	2014	K. Lee	Ann Rehabil Med	Coreia	Medical management for intractable pain arising from primary sjögren syndrome involving both brain and spinal	Relato de caso
3	2015	RAJAGOP AL, S. <i>et al</i>	Indian Journal of Critical Care Medicine	Índia	An unusually dry story	Relato de caso

4	2020	BUTRYN, M. et al	Journal of Clinical Medicine	Alemanha	Clinical, Radiological, and Laboratory Features of Spinal Cord Involvement in Primary Sjögren's Syndrome	Série de casos
5	2021	CHEN, Y. et al	BMC Neurology	Taiwan	Acute motor and sensory axonal neuropathy in association with primary Sjögren's syndrome: a case report	Relato de caso
6	2022	ZHAN, H. et al	Frontiers in Immunology	China	Coexistence of Primary Sjögren's Syndrome and Autoimmune Gastritis With Pernicious Anemia and Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord: Case Report and Literature Review	Relato de caso
7	2022	SOKMEN, O. et al	The Neurologist	Não informado	Combined Central and Peripheral Demyelination in a Case With Sjogren Syndrome	Relato de caso
8	2023	LEE, A. et al	Journal of the Royal College of Physicians of London	Reino Unido	Sjogren's myelitis presenting as hemicord syndrome	Relato de caso

Fontes: Dados da pesquisa (2023)

5.3 ANÁLISE DOS ARTIGOS E DISCUSSÕES

Características dos pacientes analisados quanto ao gênero e à idade

O número total de pacientes estudados foi de 11, quando somados os sete relatos de casos e a série de casos (Butryn *et al.*, 2020), com quatro pacientes incluídos. Em relação ao gênero, a maioria foi composta pelo gênero feminino, somando um total de nove casos, com apenas dois do gênero masculino, sendo um encontrado em Butryn *et al.* (2020) e outro em Lee (2023). A predominância pelo sexo feminino mantém a mesma distribuição encontrada na literatura para pacientes com SSp sem acometimento neurológico (Qin *et al.*, 2015).

A idade dos pacientes variou de 36 anos (Rajagopala, 2015) a 73 anos (Lee, 2014), apresentando uma média aritmética de 54,45 anos no momento da apresentação inicial do quadro, não distando da média de idade apresentadas nos quadros clássicos de SSp, que comumente se apresentam na quarta ou quinta década de vida (Carvajal Alegrias *et al.*, 2016). Dessa forma, a idade não é um bom parâmetro para diferenciar as pessoas que poderão desenvolver o acometimento medular na SS.

Manifestações clínicas do envolvimento de glândulas

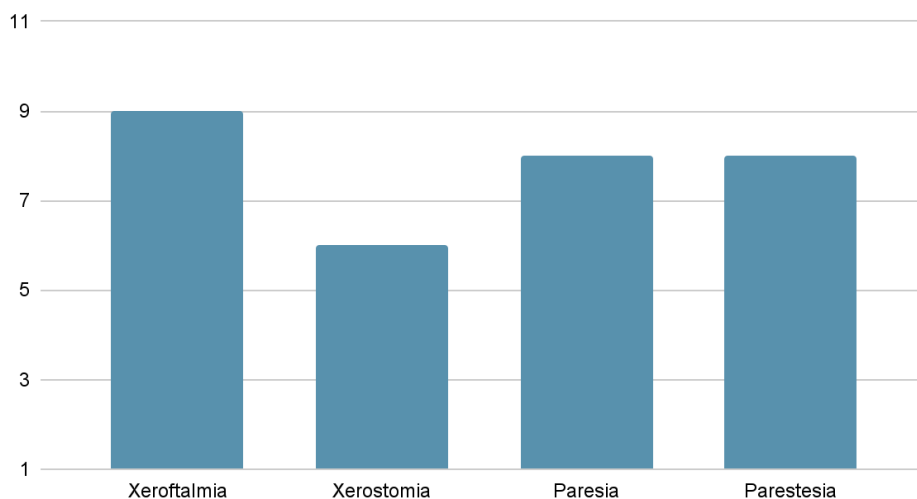
O quadro clínico foi similar entre os casos analisados, mantendo um padrão de xeroftalmia, presente em nove dos 11 casos, e de xerostomia, presente em seis dos 11 casos, mostrando apenas uma redução na proporção quando comparado com os pacientes clássicos da SSp, onde estudos mostram proporção de até 98% dos sintomas secos (Rajagopala, 2015). Dois pacientes (Butryn *et al.*, 2020 e Rajagopala, 2015) não relataram xeroftalmia como sintoma. A ausência dos sintomas secos no momento do diagnóstico é um grande empecilho para a identificação da SS. Dessa forma, fica ainda mais difícil estabelecer uma relação entre o acometimento medular e a SSp, especialmente com a falta de informações sobre o tema. Portanto, as amostras contidas no trabalho não são reflexo fiel do que acontece na prática, pois muitos casos podem passar subdiagnosticados pelo fato de não ser pensado em Sjögren (Chen, 2021)

Manifestações clínicas do envolvimento medular

Acerca do acometimento medular, a presença de paresia, presente em oito dos 11 casos, e de parestesia, presente em oito dos 11 casos, segue de acordo com a literatura, que cita como uns dos sintomas mais referidos nas lesões medulares relacionadas à síndrome (Zhan *et al.*, 2022). Ataxia de marcha, presente em quatro dos 11 pacientes (Butryn *et al.*, 2020, Lee, 2023 e Sokmen *et al.*, 2022), apesar de não estar presente entre os sintomas medulares clássicos, é comumente relacionada ao quadro (Zhan *et al.*, 2022). Por serem sintomas inespecíficos e comuns em diversas doenças neurológicas, a clínica apresenta baixa especificidade para diagnóstico etiológico de Síndrome de Sjögren, mas é importante para o diagnóstico sindrômico, parte primordial na neurologia.

Figura 3 - Gráfico os sintomas mais prevalentes

Sintomas associados



Fonte: Dados da pesquisa (2023)

Gravidade clínica na apresentação inicial

A gravidade do quadro foi variável entre os casos relatados durante os estudos, quatro pacientes apresentaram acometimento dos membros superiores e inferiores (Butryn *et al.*, 2020, Kurz *et al.*, 2014 e Rajagopala, 2015), dois deles evoluindo, inclusive, com necessidade de suporte ventilatório por acometimento da musculatura respiratória (Kurz *et*

al., 2014 e Rajagopala, 2015). A possibilidade de prever a gravidade do quadro é um grande desafio na medicina em si, não sendo diferente na Síndrome de Sjögren. Butryn *et al.* (2020) relacionou a presença de neurofilamentos de cadeia leve no LCR com maior presença de sintomas em seu estudo, porém, devido ao reduzido número de casos, não é possível inferir que seja uma realidade para a totalidade dos pacientes.

Comorbidades apresentadas pelos pacientes

Em relação às comorbidades associados à SSsp, houve destaque apenas para o hipotireoidismo que esteve em apenas duas pacientes, uma relatada de forma direta, inclusive sendo excluída a possibilidade de tireoidite de Hashimoto, (Butryn *et al.*, 2020) e outra induzida pelo relato de uso diário de levotiroxina (Rajagopala, 2015). Outras comorbidades citadas durante os relatos foram alopecia de causa idiopática, psoríase, colangite biliar primária, hepatite B, asma, adenomiose, gota e HAS. Por se tratar de um acometimento raro, com poucos pacientes incluídos nos estudos, e nenhuma comorbidade com destaque inicial importante, a literatura carece de estudos para inferir relações entre comorbidades e o acometimento medular na Síndrome de Sjögren.

Exames complementares

Frente aos exames laboratoriais, oito pacientes apresentaram anti-SSa (Ro) elevado e três pacientes com níveis normais ou não realizados (Butryn *et al.*, 2020, Kurz *et al.*, 2014 e Sokmen *et al.*, 2022). A positividade do anticorpo é marcante na Síndrome de Sjögren, sendo inclusive critério para o diagnóstico conforme o ACR-EULAR 2017 (Shiboski *et al.*, 2017), podendo estar presente em até 95% dos pacientes acometidos (Santos Gomes *et al.*, 2010). Todavia, não se pode afirmar que haja relação entre a positividade do anti-SSa (Ro) com a manifestação neurológica, pois, apesar de pequena a amostra, casos foram descritos com a ausência do marcador, discussão realizada explicitamente em Butryn *et al.* (2020).

Quanto ao exame de LCR, quatro pacientes apresentaram presença de bandas oligoclonais, achado inespecífico, que demonstra quebra da barreira-hematoencefálica, podendo ser causada por processos infecciosos, inflamatórios e autoimunes, como no caso da

Síndrome de Sjögren. Butryn *et al.*, (2020) realizou dosagem do anticorpo anti-SSa (Ro) intratecal em seus pacientes e indagou a possibilidade de realizar o diagnóstico etiológico com base no exame, porém, assim como grande parte das proposições acerca do tema, necessita de mais estudos para confirmar a hipótese.

Com relação à realização de biópsia para confirmação de SSp, foi realizada por sete pacientes, sendo seis de glândulas salivares e um de biópsia labial (Lee, 2023). Os resultados da biópsia fortalecem a hipótese diagnóstica da SSp, sendo um dos critérios a presença de glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e escore focal ≥ 1 , conforme o ACR-EULAR 2017 (Shiboski *et al.*, 2017). Portanto, embora não realizada a biópsia medular, a confirmação histopatológica da SSp nas glândulas salivares, corrobora com a hipótese do acometimento medular ter sido causado pela infiltração autoimune, característica da Síndrome de Sjögren.

Quando analisados os exames de imagem, o acometimento longitudinal em região cervical da medula, descrito como hipersinal em T2 na ressonância magnética, é destaque dentre os resultados, sendo referido em nove dos 11 casos, de forma similar é possível ser observado em estudos publicados previamente. (Butryn *et al.*, 2020, Perzynska-Mazan, 2018, Mekinian *et al.*, 2020, Lee, 2023). O acometimento extenso, que além da região cervical, se estendeu até a região lombar (Lee, 2014) e outro, único, com hipersinal em região lombar isolada (Sokmen *et al.*, 2022), diferiram dos demais na forma da apresentação. Dois artigos não informaram sobre o local das lesões. Embora não haja estabelecimento na literatura sobre padrão do local e da extensão do acometimento, as alterações mais comumente vistas na ressonância magnética são em região de coluna cervical e de extensão longitudinal, com padrão de mielite. (Butryn *et al.*, 2020, Sokmen *et al.*, 2022). Mesmo que inespecífico, o achado imagiológico pode ser o primeiro passo na direção do diagnóstico etiológico de SS. No entanto, devido a uma amostra pequena de pacientes no estudo, faz-se necessário novas pesquisas com o intuito de estabelecer um padrão mais fidedigno.

Terapia proposta e desfecho primário

A base do tratamento para controle dos sintomas neurológicos foi a corticoterapia, prescrita em dez dos 11 pacientes, com exceção apenas de Zhan *et al.* (2022), que teve o manejo terapêutico bastante diferente dos demais, pois, associado ao quadro, apresentou, também hipovitaminose do complexo B e fez como tratamento de manutenção a hidroxicloroquina e o micofenolato de mofetil. Embora seja marcante a presença da corticoterapia, fica evidente a falta de protocolo para a condução sistematizada dos casos, ao passo que as dosagens e o período dos medicamentos foram individualizados, assim como as medicações utilizadas no processo inicial de indução. Situação exemplifica a dificuldade de elaboração de protocolos clínicos para doenças raras e com evolução, até então, desconhecida.

Nos quadros mais intensos, como em Rajagopala (2015), na necessidade de intubação por insuficiência respiratória, ou em Kurz *et al.*, (2014) com lesões extensas ao exame de imagem, condutas mais agressivas foram adotadas pela equipe médica, com realização de plasmaférese ou de imunoglobulina humana para obtenção de resposta mais rápida. Mesmo na ausência de protocolos, Chen (2021) e Kurz *et al.* (2014) afirmam que o tratamento precoce e agressivo evoluem com resposta clínica marcante e satisfatória, como pode ser visto nos casos citados.

Por fim, após tratamentos individualizados, quatro pacientes obtiveram estabilização do quadro clínico-sintomatológico, cinco apresentaram melhora significativa em relação ao quadro inicial e dois pacientes (Sokmen *et al.*, 2022 e Zhan *et al.*, 2022) tiveram uma melhora considerada excelente, com remissão completa, após o esquema terapêutico. A despeito da falta de estudos, o acometimento medular, por si, é sinal de mau prognóstico quando presente na SSp (Perzynska-Mazan, 2018). Entretanto, não foram observadas diferenças preditoras de evolução mais reservada entre os acometidos. (Butryn *et al.*, 2020).

5.4 RELATO DE CASO

Paciente do sexo feminino, 63 anos, previamente diagnosticada com Linfoma Mamário folicular grau I, com excisão do tumor realizada em 2022, permaneceu internada por nove dias em um serviço oncológico de referência. A internação visava investigar parestesia

nos membros inferiores (MMII) com nível sensitivo demarcado, iniciada em 2023. O quadro evoluiu para paraplegia nos membros inferiores e disfunção autonômica vesical. Possuía RM de coluna vertebral com alteração de sinal em medula dorsal, de predomínio central, longitudinalmente extensa de T4 a T7, associado a lesões esparsas mais baixas entre T9-T12, com captação de contraste ao gadolínio, demonstrando perda da barreira hemato-encefálica. Dessa forma, foi encaminhada para o serviço de clínica médica do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) em busca de uma elucidação mais aprofundada.

No momento da admissão no serviço, a paciente informou ter realizado cirurgia para correção de hérnia discal em abril de 2023, evoluindo sem queixas ou quaisquer complicações decorrentes do procedimento proposto.

Ao exame físico admissional, a paciente apresentava estado geral regular, com leve edema nos membros inferiores (MMII) e espasticidade. O sinal de Babinski foi positivo em ambos os membros e a classificação de força conforme o Medical Research Council (MRC) indicou grau zero bilateralmente em MMII.

Considerando o diagnóstico prévio de Linfoma, foram realizadas tomografias computadorizadas de tórax e abdome para um novo estadiamento. No entanto, não foram encontrados achados de linfadenopatia que corroborassem com a hipótese de acometimento neoplásico na medula.

Durante a internação, a investigação buscou diagnosticar doenças desmielinizantes do sistema nervoso central, dada a descrição da ressonância magnética prévia. A primeira hipótese levantada foi esclerose múltipla ou Transtorno do Espectro da Neuromielite Óptica (NMOSD). Exames, como dosagens de anti-aquaporina 4 (AQP4) e pesquisa de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano (LCR), foram realizados, apresentando AQP4 com resultado normal e pesquisa de bandas oligoclonais compatíveis com uma doença sistêmica, excluindo produção intratecal de IgG.

Devido ao acometimento medular incapacitante, a equipe optou por iniciar pulsoterapia com metilprednisolona, um grama, durante cinco dias, porém sem observar uma resposta significativa ao tratamento proposto.

Exames laboratoriais adicionais foram solicitados, incluindo Anti-SSa (Ro), Anti-SSB (La) e fator antinuclear (FAN). Os resultados revelaram Anti-SSa (Ro) próximo ao limite superior (240 U/ml), Anti-SSB (LA) reagente (23 U/ml) e FAN na titulação de 1:80, com padrão nuclear pontilhado (AC-4/5). A biópsia de glândula salivar e ultrassonografia de parótidas indicaram glândulas salivares heterogêneas e sialoadenite linfocítica focal, corroborando com acometimento medular central secundário à Síndrome de Sjögren, apesar da ausência de síndrome sicca.

Pelo quadro medular limitante, desenvolveu lesão por pressão em região sacral e trombose venosa proximal, com extensão à veia cava inferior. A investigação inicial não foi capaz de excluir causa auto-imune secundária no quadro trombótico. Ainda durante a internação, apresentou anemia importante, sendo realizada transfusão de quatro concentrados de hemácias para estabilidade hemodinamicamente. Após estabilização, recebeu alta hospitalar com encaminhamento para os ambulatórios de reumatologia e neurologia para acompanhamento, com a programação de uma nova terapia imunossupressora após retorno.

Um mês após a alta, a paciente apresentou rebaixamento do nível de consciência, desorientação, dor abdominal, febre e vômitos, com suspeita inicial de sepse urinária devido ao uso domiciliar de sonda vesical de demora pelo quadro de bexiga neurogênica desenvolvido. A antibioticoterapia com Meropenem foi iniciada, resultando em melhora significativa do quadro e da função renal.

A falta de retorno ao ambulatório levou a uma interconsulta com o reumatologista, indicando terapia de manutenção com hidroxicloroquina, 400 mg ao dia, e azatioprina, 50 mg, realizadas de 12 em 12 horas. Após estabilização, a paciente recebeu alta hospitalar, mas não retornou ao ambulatório até o momento do estudo, perdendo-se o seguimento.

Tabela 2 - Exames laboratoriais da paciente durante internação hospitalar

Exame	Resultado da paciente	Valor de referência
Anti-SM	Inferior a 7 U/mL	Inferior a 7 U/mL
Anti-SSa (Ro)	240 U/mL	reagente > 10 U/mL
Anti-SSb (La)	23 U/mL	reagente > 10 U/mL
Aquaporina 4 (IgG)	não reagente	não reagente
Complemento C4	67 mg/dL	12 - 36 mg/dL
FAN	1:80 / nuclear pontilhado	não reagente
Vitamina b12	919 pg/mL	172 - 890 pg/mL

Fonte: Prontuário (2023)

6. CONCLUSÃO

A síndrome de Sjögren é capaz de apresentar-se com acometimento medular, embora não sendo um achado comum. A sua incidência é maior em pacientes do sexo feminino, com uma média de idade de, aproximadamente, 55 anos. A região da medula espinhal mais acometida é a cervical e, quando presente, pode-se ser visualizada pela RM com realce em T2 e com extensão longitudinal. A base do tratamento foi a corticoterapia, resultando na estabilização do quadro clínico ou na melhora dos sintomas.

O caso apresentado no HUAC apontou semelhanças consideráveis com os relatados na literatura, no entanto, diferiu, principalmente, na idade de início dos sintomas, na qual a paciente evoluiu de forma mais tardia, e na ausência dos sintomas secos, citados na maioria dos estudos. Em relação ao seguimento, não foi possível apresentar uma conclusão, pois o acompanhamento ambulatorial foi perdido.

Não obstante, apesar dos casos descritos, há escassez de informações sobre o tema na literatura, especialmente pela raridade e dificuldade no diagnóstico de pacientes com Síndrome de Sjögren e acometimento medular. Dessa maneira, diversos dos parâmetros analisados carecem de estudos para sistematização e elaboração de protocolos clínicos.

REFERÊNCIAS

AFZALI, Ali M. *et al.* CNS demyelinating events in primary Sjögren's syndrome: A single-center case series on the clinical phenotype. **Frontiers in Neurology**, Munique, Alemanha, p. 01-11, 16 fev. 2023. DOI 10.3389/fneur.2023.1128315. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1128315/full>.

Acesso em: 11 dez. 2023.

ALUNNO, A. *et al.* The kaleidoscope of neurological manifestations in primary Sjögren's syndrome. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Perugia, Itália, n. 118, p. 192-198, 8 jul. 2019.

BUTRYN, M. *et al.* Clinical, radiological, and laboratory features of spinal cord involvement in primary Sjögren's syndrome., v. 9, n. 5, 1 maio 2020.

CARVAJAL ALEGRIA, GUILLERMO *et al.* "Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort." **RMD open** vol. 2,1 e000179. 20 Abril. 2016, doi:10.1136/rmdopen-2015-000179

CHEN, Y. M.; SU, K. Y. Acute motor and sensory axonal neuropathy in association with primary Sjögren's syndrome: a case report. **BMC Neurology**, v. 21, n. 1, 1 dez. 2021.

FAN, W. *et al.* Clinical features and high-risk indicators of central nervous system involvement in primary Sjögren's syndrome. **Clinical Rheumatology**, v. 42, n. 2, p. 443–451, 1 fev. 2023.

KONAK, H. E. *et al.* Neurological Involvement in Patients with Primary Sjögren Syndrome: A Retrospective Cross-Sectional Study. **Annals of Indian Academy of Neurology**, v. 26, n. 4, p. 424–430, 2023.

KURZ, C. *et al.* Acute transverse myelitis and psoriasiform dermatitis associated with Sjogren's syndrome: A case report. **BMC Research Notes**, v. 7, n. 1, 29 ago. 2014.

LEE, A.; PANDE, I.; GRAN, B. Sjögren's myelitis presenting as hemicord syndrome. **Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London**, v. 23, n. 4, p. 423–424, 1 jul. 2023.

LEE, K. M.; HAN, K. Y.; KWON, O. P. Medical management for intractable pain arising from primary Sjögren syndrome involving both brain and spinal cord: A case report. **Annals of Rehabilitation Medicine**, v. 38, n. 4, p. 568–574, 2014.

MEKINIAN, A. *et al.* Primary Sjögren's syndrome: central and peripheral nervous system involvements. **Clinical and Experimental Rheumatology**, Paris, França, v. 38, n. 126, p. 103–109, 14 set. 2020.

MÓDIS, L. V. *et al.* Central Nervous System Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: Narrative Review of MRI Findings. **Diagnostics MDPI**, 1 jan. 2023.

PAGE, Matthew et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. **Panam Salud Publica**, [S. l.], n. 46, p. 1-12, 4 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.112>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9798848/>. Acesso em: 27 nov. 2023.

PERZYŃSKA-MAZAN, J.; MAŚLIŃSKA, M.; GASIĆ, R. Neurological manifestations of primary Sjögren's syndrome. **Reumatologia Termedia Publishing House Ltd.**, 2018.

QIN, B. *et al.* Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Annals of the Rheumatic Diseases BMJ Publishing Group**, 1 nov. 2015.

RAJAGOPALA, S.; DANIGETI, G.; SUBRAHMANYAN, D. An unusually dry story. **Indian Journal of Critical Care Medicine**, v. 19, n. 9, p. 550–553, 1 set. 2015.

SANTOS GOMES, R. *et al.* 2010 Síndrome de Sjögren primária. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 8, n. 3, p. 254-265, maio-junho 2010.

SHIBOSKI, C. H. *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 and Rheumatology**, v. 69, n. 1, p. 35–45, 1 jan. 2017.

SOKMEN, O. *et al.* Combined Central and Peripheral Demyelination in a Case With Sjögren Syndrome. **Neurologist**, 20 nov. 2022.

ZHAN, H. S. *et al.* Coexistence of Primary Sjögren's Syndrome and Autoimmune Gastritis With Pernicious Anemia and Subacute Combined Degeneration of the Spinal Cord: Case Report and Literature Review. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 23 jun. 2022.

APÊNDICE 1 - Ficha para sistematização dos artigos.

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO
TÍTULO DO ESTUDO:
AUTOR PRINCIPAL:
ANO DE PUBLICAÇÃO:
PAÍS DE ORIGEM DO ARTIGO:
PERIÓDICO:
TIPO DE ESTUDO:

APÊNDICE 2 - Ficha para sistematização dos dados de cada estudo.

II - VARIÁVEIS
IDADE:
GÊNERO:
CLÍNICA:
ANTECEDENTES PESSOAIS:
EXAMES DE IMAGEM:
EXAMES LABORATORIAIS:
TRATAMENTO:

DESFECHO:

ANEXO 1 - Critério de classificação ACR-EULAR para Síndrome de Sjögren primária (SSp).

Item	Peso/Escore
Glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e escore focal ≥ 1	3
Anti-SSA (Ro) +	3
Escore de coloração ocular ≥ 5 (ou escore de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos um olho	1
Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min em pelo menos um olho	1
Fluxo de saliva total não estimulada $\leq 0,1$ ml/min	1

Fonte: Shiboski et al., 2017.

ANEXO 2 - Critérios de exclusão para Síndrome de Sjögren primária (SSp).

Condições
História de tratamento radioterápico em cabeça e pescoço
Infecção ativa por hepatite C (com PCR positivo)
Síndrome de imunodeficiência adquirida
Sarcoidose
Amiloidose

Doença do enxerto contra o hospedeiro
Doença relacionada a IgG4

Fonte: Shiboski et al., 2017.