

## **VASCULITE CRIOGLOBULINÊMICA SECUNDÁRIA À SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMÁRIA: UM RELATO DE CASO**

### **CRYOGLOBULINEMIA VASCULITIS SECONDARY TO PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: A CASE REPORT**

### **VASCULITIS POR CRIOGLOBULINEMIA SECUNDARIA AL SÍNDROME DE SJÖGREN PRIMARIO: INFORME DE UN CASO**



10.56238/MedCientifica-067

**Caroline Cristina de Melo**

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: carolinec.melo@hotmail.com

**Bianca Vieira Albanese**

Graduada em Medicina

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: biancavalbanese@gmail.com

**Geraldo Maróstica Neto**

Especialista em Clínica Médica pela faculdade de medicina de São José do Rio Preto

Instituição: Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto (FAMERP)

E-mail: geraldomarostica24@gmail.com

#### **RESUMO**

A síndrome de Sjogren é uma doença inflamatória autoimune crônica, caracterizada por comprometimento funcional das glândulas lacrimais e salivares. As manifestações clínicas são divididas em extraglandulares e glandulares exócrinas. A vasculite crioglobulinêmica, um exemplo de manifestação clínica extraglandular na doença de sjogren, desenvolve-se da deposição de imunocomplexos contendo crioglobulinas e quando presente, pode apresentar maior morbidade e mortalidade. A associação entre a síndrome de Sjogren primária e a vasculite crioglobulinêmica é rara e caso diagnosticada e tratada tardiamente pode apresentar possibilidade de progressão para desfechos desfavoráveis com importante impacto na qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chave:** Crioglobulinemia. Síndrome Sjogren. Vasculite Crioglobulinêmica.

#### **ABSTRACT**

Sjögren's syndrome is a chronic autoimmune inflammatory disease characterized by functional impairment of the lacrimal and salivary glands. Clinical manifestations are divided into extraglandular and exocrine glandular manifestations. Cryoglobulinemic vasculitis, an example of an extraglandular clinical manifestation in Sjögren's disease, develops from the deposition of immune complexes containing cryoglobulins and, when present, can lead to increased morbidity and mortality. The association between primary Sjögren's syndrome and cryoglobulinemic vasculitis is rare, and if



diagnosed and treated late, it may progress to unfavorable outcomes with a significant impact on the patient's quality of life.

**Keywords:** Cryoglobulinemia. Sjögren's Syndrome. Cryoglobulinemic Vasculitis.

## RESUMEN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria autoinmune crónica que se caracteriza por el deterioro funcional de las glándulas lagrimales y salivales. Las manifestaciones clínicas se dividen en extraglandulares y exocrinas. La vasculitis crioglobulinémica, un ejemplo de manifestación clínica extraglandular en la enfermedad de Sjögren, se desarrolla a partir del depósito de inmunocomplejos que contienen crioglobulinas y, cuando se presenta, puede aumentar la morbilidad y la mortalidad. La asociación entre el síndrome de Sjögren primario y la vasculitis crioglobulinémica es poco frecuente y, si se diagnostica y trata tardíamente, puede progresar a un desenlace desfavorable con un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

**Palabras clave:** Crioglobulinemia. Síndrome de Sjögren. Vasculitis Crioglobulinémica.





## 1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjogren é uma doença inflamatória sistêmica crônica, causada por infiltração linfocítica nos órgãos exócrinos e caracterizada pela disfunção lacrimal e salivar. Pode ocorrer de forma isolada ou associada a outras doenças autoimunes sistêmicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e vasculites. A crioglobulinemia resulta da precipitação de imunoglobulinas no sangue quando resfriadas abaixo de 4°C e reversíveis quando reaquecidas. É classificada em três subtipos e pode estar relacionada a neoplasias, doenças autoimunes e infecções virais. A vasculite crioglobulinêmica é uma síndrome inflamatória sistêmica que envolve pequeno a médio vaso, mediada por complexos imunológicos contendo crioglobulinas. A associação entre síndrome de Sjogren primária e vasculite crioglobulinêmica é rara e está relacionada a maior morbidade e risco de evolução desfavorável.

## 2 OBJETIVO

Este artigo tem como objetivo relatar o caso clínico de uma paciente feminina, previamente saudável, cuja história clínica, exames laboratoriais e anatomopatológico evidenciaram a presença de vasculite crioglobulinêmica secundária à síndrome de sjogren primária. Além disso, ressalta-se a importância do diagnóstico e do tratamento precoces para o adequado controle dos sintomas e, consequentemente, melhor qualidade de vida ao paciente.

## 3 METODOLOGIA

As informações foram obtidas através da revisão de prontuário eletrônico e por entrevistas realizadas com o paciente

## 4 RELATO DE CASO

Paciente feminina, 61 anos, foi admitida em hospital terciário de referência e relatou que cinco meses antes da internação hospitalar, houve surgimento de lesões semelhantes a púrpuras palpáveis por vezes coalescentes, ulcerativas, localizadas em braços (poupava abdômen e tronco), associado a máculas arroxeadas e parestesia em pontas de dedos (falanges distais) que pioravam com a exposição ao frio. Três meses antes da admissão hospitalar, relatou desaparecimento de lesões de pele em membros superiores e início das mesmas lesões em membros inferiores (abaixo dos joelhos até dorso dos pés), bem como piora importante de parestesia, sobretudo em pés simetricamente (descreveu que parecia estar usando meias compressivas até os joelhos). Quinze dias antes da admissão hospitalar, evoluiu com necrose da falange distal de 5º quirodáctilo esquerdo e com necrose da falange distal de 2º pododáctilo direito e esquerdo. Ademais, possuía olhos secos e fazia uso de colírios há 10 anos, além disso, havia relato de xerostomia e perda de peso (30 quilos no último ano). Negou quaisquer



outras queixas em diversos aparelhos. Não possuía comorbidades prévias e não havia história familiar de doenças autoimunes. No exame físico da admissão hospitalar, apresentava-se estável hemodinamicamente, sinais vitais dentro da normalidade, ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações. Apresentava necrose de falange distal de 5º quirodáctilo de mão esquerda e de segundo pododáctilo de pé direito e esquerdo, bem como, máculas arroxeadas em falanges distais em mãos bilateralmente. Na pele, havia lesões semelhantes a púrpuras palpáveis por vezes coalescentes e ulcerativas em membros inferiores.

Figura 1: Necrose de falange distal de 5º quirodáctilo esquerdo e máculas arroxeadas em falanges distais bilaterais. Imagem capturada no dia da admissão hospitalar.



Fonte: acervo próprio



Figura 2: Necrose de 2º pododáctilo direito e esquerdo. Púrpuras palpáveis, coalescentes e ulcerativas em membros inferiores. Imagem capturada alguns dias após admissão hospitalar.



Fonte: Acervo próprio

Aos exames laboratoriais, paciente apresentava: Hemoglobina: 9,6; leucócitos: 5.360; plaquetas: 260.000; creatinina: 0,57; ureia: 20; Sódio: 140; Potássio: 4; Cálcio corrigido: 9,08; fósforo: 4,4; TGO: 30; TGP: 14; Albumina: 2,4; bilirrubinas totais: 0,38; bilirrubina direta: 0,18; bilirrubina indireta: 0,20; INR: 1,15; TTPA: 31,5; Lactato desidrogenase: 469; Fibrinogênio: 391; Sorologias para HIV, HCV, Hepatite B e sífilis: Não reagentes; Fator Reumatoide: 18; VHS: 49; Ferritina: 143; Ferro sérico: 33; Saturação transferrina: 16%; C3: 87; C4: 0,6; P-ANCA: Reagente 1/40; C-ANCA: Não reagente; FAN: Título 1/1280 com padrão centromérico – placa metafásica positiva; Anti-SSA/RO: Superior a 240 (reagente); Anti-SSB/LA: inferior a 7 (não reagente); Anticorpo SCL70: Não reagente; Anticorpo SM: Não reagente; Anticorpo antiproteinase 3: Não reagente; Anticorpo anti mieloperoxidase MPO: Não reagente; Anticorpo RNP: Não reagente; Anticorpo Anti-DNA: Não reagente; Cardiolipina IgG e IgM: Não reagentes; Beta-2 glicoproteína IgG e IgM: Não reagentes; Dosagem de crioglobulina: 948 (reagente).

Foi realizado ultrassonografia de parótidas e observado: Glândulas parótidas com contornos lobulados e ecotextura finamente heterogênea, associado a sinais de ectasia ducto intraglandular. A biópsia de glândula salivar menor apresentou infiltrados inflamatórios periductais e periacinares compostos por uma mistura heterogênea de linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Estes intimamente associados a lóbulos acinares com fibrose intersticial e dilatação do ducto. Nenhuma formação de centro germinativo é evidente entre os focos inflamatórios maiores. Conclusão: Sialoadenite crônica





inespecífica. A biópsia incisional de pele em perna esquerda apresentou: derme superficial e média com extravasamento de hemácias e infiltrado inflamatório perivascular, composto por linfócitos, neutrófilos e eosinófilos. Os vasos sanguíneos mostram células endoteliais ativadas e trombos hialinos em seu interior. Conclusão: Doença vascular micro-oclusiva. Durante internação, paciente foi avaliada pela equipe da oftalmologia, a qual realizou teste de Schirmer com redução importante de filme lacrimal. (Olho direito: 3mm e olho esquerdo: 4mm).

Sendo assim, visto o quadro clínico, exames laboratoriais/anatomopatológico, foi aventado a hipótese diagnóstica de vasculite crioglobulinêmica secundário à síndrome de Sjogren primária. Dessa forma, a paciente foi avaliada pela equipe da reumatologia que indicou pulsoterapia (visto presença de acometimento neuropático importante – Polineuropatia sensitivo-motor comprimento dependente e simétrico) com metilprednisolona 500mg/dia por 3 dias, seguido por prednisona 40mg 1x/dia. Alguns dias após a pulsoterapia, paciente apresentou melhora clínica tanto da polineuropatia quanto das lesões em pele. Recebeu alta hospitalar com uso de prednisona 40mg/dia, em desmame gradual, Azatioprina 50mg 02 comprimidos/dia e infusão com Rituximabe a cada 6 meses. Além disso, foi iniciado spray oral para tratamento de xerostomia e mantido colírio lubrificante para tratamento de ceratoconjuntivite seca. Atualmente, paciente está em seguimento ambulatorial com equipe da Reumatologia, Neuromuscular e Cirurgia Vascular apresentando importante melhora clínica e da qualidade de vida.

## 5 DISCUSSÃO

A síndrome de Sjogren é uma doença inflamatória sistêmica crônica causada por infiltração linfocítica nos órgãos exócrinos. Acomete principalmente mulheres entre a 4ª e a 6ª décadas de vida e tem prevalência de 60 casos por 100.000 habitantes. As manifestações clínicas incluem: xerostomia, disfagia, aumento da ocorrência de caries dentárias, xeroftalmia, ceratoconjuntivite seca, úlceras de córnea, além de sintomas constitucionais como: artralgias, perda de peso, astenia, febre e mialgias. A síndrome de Sjogren pode estar correlacionada com vasculite de pequenos vasos, síndrome de Raynaud e neuropatia periférica. Pode-se observar nos exames laboratoriais presença de anemia, FAN reagente, Anti SSA/RO/ Anti SSB/LA reagentes, hipocomplementemia, crioglobulinemia reagente quando associado a vasculite crioglobulinêmica, como no caso relatado. Na biópsia de glândula salivar menor pode apresentar sialoadenite crônica focal, porém, não é necessário para o diagnóstico. Nos exames oculares mede-se quantitativamente a formação de lágrimas (teste de Schirmer – positivo quando molha menos de 5mm em 5 minutos), podendo estar reduzida. Os critérios classificatórios ACR/EULAR para síndrome de Sjogren primária incluem: Glândula salivar labial com sialoadenite crônica focal: 3 pontos; Anti-RO/SSA positivo: 3 pontos; Pontuação de tingimento ocular maior ou igual a 5: 1 ponto; Teste de Schirmer positivo: 1 ponto; Fluxo de glândula salivar não estimulado <0,1mL/min: 1 ponto. É considerado síndrome de Sjogren primária quando a soma dos itens é maior



ou igual a 4. No caso relatado, a somatória dos itens é 7 pontos. O tratamento da síndrome de Sjogren visa principalmente reduzir os sintomas e compreende a utilização de saliva artificial e colírios lubrificantes, evitar uso de anticolinérgicos, álcool e tabagismo. Nos casos mais graves e com acometimento extraglandular, pode-se usar corticoides, imunossupressores (azatioprina, ciclofosfamida, metotreato, micofenolato de mofetila) e Rituximabe.

A Crioglobulinemia é caracterizada pela precipitação de imunoglobulinas no sangue quando resfriadas abaixo de 4°C e reversíveis quando reaquecidas. A prevalência estimada é aproximadamente 1 em 100.000 habitantes. O subtipo I é composto por Imunoglobinas monoclonais, tipicamente IgG ou IgM e está relacionada com neoplasia maligna da linhagem de células B (por exemplo, mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenstrom ou leucemia linfocítica crônica). Na fisiopatologia, ocorre a obstrução mecânica de vasos sanguíneos devido a hiperviscosidade sanguínea por produção excessiva de imunoglobulinas. A apresentação clínica pode cursar com isquemia digital, necrose cutânea, fenômeno de Raynaud, neuropatia periférica e fenômenos isquêmicos. O tratamento é feito com imunossupressores, sobretudo, tratar distúrbios hematológicos subjacente. O subtipo Tipo II é composto por Imunoglobulina monoclonal (tipicamente IgM) e Imunoglobulina policlonal. Está frequentemente associada a infecções virais persistentes (vírus da hepatite C) e doenças autoimunes (principalmente lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjogren), menos frequentemente associada a outras infecções, como o vírus da hepatite B (VHB) e o vírus da imunodeficiência humana (HIV). O subtipo III é composto por IgG policlonal (todos os isotipos) e IgM policlonal. Assim como o subtipo II, o subtipo III também está frequentemente associado a doenças autoimunes e infecções virais (principalmente por VHC). As manifestações clínicas nas crioglobulinemias do tipo II e III podem cursar com sintomas constitucionais e inespecíficos, púrpura palpável devido à vasculite cutânea e alterações sensoriais ou fraqueza devido à neuropatia periférica. O tratamento da crioglobulinemia mista (subtipo II e III) sintomática é direcionado para o distúrbio infeccioso ou autoimune subjacente.

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O caso relatado evidencia a importância do conhecimento clínico e teórico acerca das associações entre síndromes raras, como a vasculite crioglobulinêmica secundária à síndrome Sjogren primária. A suspeita clínica, o diagnóstico preciso e o tratamento oportuno são fundamentais para melhores desfechos clínicos, uma vez que essas patologias associadas apresentam maior morbidade e mortalidade, podendo evoluir de forma desfavorável e, por vezes, deixam sequelas importantes que impactam na qualidade de vida do paciente. Ressalta-se que, no caso supracitado, o diagnóstico e o tratamento foram realizados em momento adequado, contribuindo para a melhora clínica e sucesso terapêutico.



## REFERÊNCIAS

Manual do residente de Clínica Médica 3º edição – Seção 16: Doenças Reumatológicas – capítulo 148: Síndrome de Sjogren

Cryoglobulinemia – One Name for Two Diseases – The New England Journal of Medicine

UpToDate. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-sjogrens-disease?search=sindrome%20sjogren&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2#H29](https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-classification-of-sjogrens-disease?search=sindrome%20sjogren&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H29)

UpToDate. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia?search=ciriglobulinemia&source=search\\_result&selectedTitle=1~147&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-cryoglobulins-and-cryoglobulinemia?search=ciriglobulinemia&source=search_result&selectedTitle=1~147&usage_type=default&display_rank=1)

UpToDate. Disponível em: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-sjogrens-disease-extraglandular-disease?search=sindrome%20de%20sjogren&topicRef=5603&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-sjogrens-disease-extraglandular-disease?search=sindrome%20de%20sjogren&topicRef=5603&source=see_link)

