

HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA DE DIFÍCIL CONTROLE: OVERLAP ENTRE SÍNDROME DE SJOGREN E ECLEROSE SISTÊMICA?

COMPLICATED HANDLING OF SYSTEMIC ARTERIAL HYPERTENSION: OVERLAP SJOGREN'S SYNDROME AND SYSTEMIC SCLEROSIS?

Raphaella Tambosetti Dias¹
Mariela Goulart Adames²
Ana Carolina Caldara Barreto³
Marcus de Luca Maciel⁴
Daniel Medeiros Moreira⁵

RESUMO

A Esclerose Sistêmica é uma doença multissistêmica rara caracterizada pelo Fenômeno de Raynaud, vasculopatias, fibrose de pele, entre outros. É uma doença devastadora de alta mortalidade, custo e impacto na qualidade de vida. Ademais, é uma doença autoimune heterogênea de grande complexidade diagnóstica, principalmente quando associada a outras síndromes autoimunes. O relato a seguir tem como objetivo demonstrar a complexidade diagnóstica de uma provável associação entre Esclerose Sistêmica e Síndrome de Sjogren, com múltiplos achados clínicos e em exames complementares.

Palavras-chave: Escleroderma Sistêmico; Doenças Autoimunes; Síndrome de Sjogren; Diagnóstico.

ABSTRACT

Systemic Sclerosis is a rare multisystem disease characterized by Raynaud's Phenomenon, vasculopathies, skin fibrosis, among others. It is a devastating disease with high mortality, cost and impact on quality of life. Furthermore, it is a heterogeneous autoimmune disease of great diagnostic complexity, especially when associated with other autoimmune syndromes. The

¹Estudante de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca. Palhoça. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1592-6669>.

²Estudante de Medicina da Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca. Palhoça. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5650-4564>

³Médica residente de cardiologia do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina – ICSC. São José. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3359-9940?lang=en>

⁴Médico reumatologista do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes - HRSJ. São José. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7515-4483>

⁵Professor de Medicina na Universidade do Sul de Santa Catarina - UNISUL - Campus Pedra Branca. Palhoça. Santa Catarina. Brasil; Médico cardiologista do Instituto de Cardiologia de Santa Catarina – ICSC. São José. Santa Catarina. Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0605-8003>

following report aims to demonstrate the diagnosis of a probable association between Systemic Sclerosis and Sjogren's Syndrome, with multiple clinical findings and in complementary exams.

Keywords: Scleroderma, Systemic; Autoimmune Disease; Sjogren's Syndrome; Diagnosis.

Artigo recebido em: 03/03/2023

Artigo aceito em: 17/04/2023

Artigo publicado em: 08/05/2023

INTRODUÇÃO

A Esclerose Sistêmica (ES) é uma doença multissistêmica caracterizada pelo Fenômeno de Raynaud, vasculopatias, fibrose de pele, entre outros¹, e é resultado da alteração do sistema imune pela ativação de autoanticorpos específicos e distúrbios na função dos fibroblastos². É uma doença devastadora de alta mortalidade, custo e impacto na qualidade de vida³. Ademais, é uma doença autoimune heterogênea de grande complexidade diagnóstica², principalmente quando associada a outras síndromes autoimunes⁴, o que resulta em diagnóstico tardio e danos teciduais irreversíveis².

A ES pode surgir como doença primária ou estar associada a outras síndromes autoimunes, como a Síndrome de Sjogren (SS)⁴. Estudos recentes mostram elevada incidência de ES e SS em um mesmo indivíduo, que pode apresentar-se como um fator confundidor importante no diagnóstico da ES pela sobreposição dos achados clínicos⁵.

Historicamente, uma série de tentativas de definir critérios de classificação e diagnóstico para a ES foram realizadas². Diante do avanço do conhecimento a respeito de ES, o Colégio Americano de Reumatologia (ACR), junto à Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR) estabeleceram os Critérios de Classificação para Esclerose Sistêmica da ACR-EULAR em 1980, com atualização em 2013. Os critérios consideram a presença dos autoanticorpos anticentrômero, anti-topoisomerase I (anti-Scl-70), anti-RNA polimerase III, além de vasculopatia de pequenos vasos, fibrose pulmonar e anormalidades da circulação pulmonar. Pacientes com pontuação ≥ 9 são classificados como definitivos para ES1.

As opções terapêuticas preventivas à falência de órgãos envolvem inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos canais de cálcio. O manejo de pacientes com ES, incluindo a detecção precisa do envolvimento de órgãos melhorou com as diretrizes

de organizações nacionais/internacionais criadas, porém os impactos na mortalidade ainda são pouco conhecidos⁶.

O presente relato apresenta a complexidade diagnóstica de uma provável associação entre ES e SS com múltiplos achados clínicos e em exames complementares.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 50 anos, negra, em investigação de hipertensão arterial sistêmica (HAS) secundária e refratária com insuficiência renal (IR) de início recente, procura a emergência em abril de 2021 com dor precordial, em repouso, em pontada, crescente, sem irradiação, sem fator de melhora ou piora, negando vômitos e náuseas. Evoluiu com cefaléia súbita, holocraniana, de forte intensidade e perda da acuidade visual. Foi confirmado acidente vascular cerebral hemorrágico pela tomografia de crânio e optado por tratamento conservador. Apesar da melhora completa do quadro neurológico, permaneceu internada para investigação da IR aguda.

A degradação da função renal iniciou-se em junho de 2020, com pico durante a internação de abril de 2021 (creatinina sérica de 8,51 mg/dL). Antes do período em questão, sua função renal era normal e sua pressão arterial (PA) mantinha-se controlada com uma única droga. Trouxe tomografia de abdome e pelve sem contraste com sinais de fibrose pulmonar na transição tóraco-abdominal. Estenose de artérias renais, feocromocitoma e hiperaldosteronismo primário foram descartados. O parcial de urina revelou leucocitúria discreta sem hematúria, proteinúria de 24h de 500 mg, metanefrinas e relação renina/aldosterona normais, o que não justificou HAS secundária. A tomografia de tórax mostrou ectasia esofágica com resíduo alimentar e padrão intersticial com bronquiectasias de tração e *the four corners sign*, sugestivos de pneumonia intersticial não específica (PINE).

Apresentou FAN reagente padrão citoplasmático pontilhado fino denso, título 1/320. Durante consulta no ambulatório de reumatologia, a paciente apresentou Fenômeno de Raynaud, que somado às evidências de fibrose pulmonar e ectasia esofágica levaram à suspeição de ES, apesar da ausência de esclerodermia e outros exames laboratoriais específicos. A ressonância magnética de encéfalo realizada evidenciou múltiplas lesões císticas no parênquima parotídeo, que associadas a um anti-SSA/Ro elevado (240 U/mL), confirmaram SS. A soma destes achados sugere uma síndrome de overlap entre a ES e a SS, apesar da recusa da paciente em realizar biópsia renal para confirmação de esclerose sistêmica. Paciente

apresenta doença renal crônica, estágio V, com Clearance de Creatinina de 10 ml/minuto, permanecendo sem vínculo para diálise no momento, apenas com acompanhamento com nefrologia e reumatologia para controle de sintomas.

Figura 1 – Esôfago levemente ectásico com resíduo alimentar

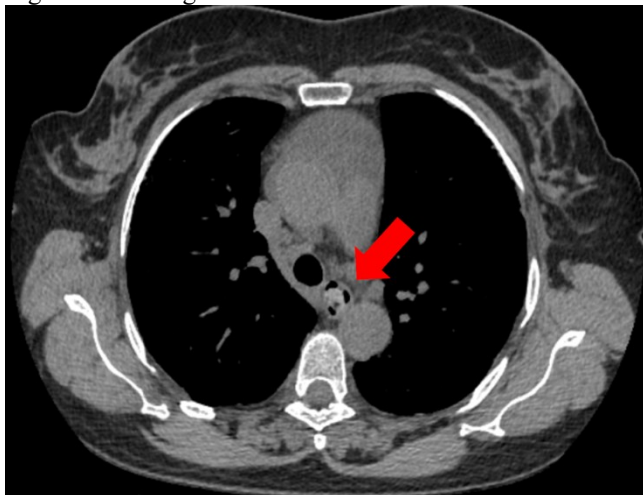


Figura 2 – Pneumonia intersticial não específica.



DISCUSSÃO

A paciente do caso relatado possui diagnóstico de SS, porém nem todas as suas manifestações são explicadas pelo diagnóstico. A ES é uma doença poligênica, manifestada em indivíduos geneticamente predispostos e pouco frequente, com incidência variando de 27,6 e 44,3 casos/100 mil habitantes. Predomina no sexo feminino, sem distinção entre raças, e

costuma aparecer entre a 3^a e 6^a décadas de vida. O Fenômeno de Raynaud é a mais frequente manifestação vascular da ES, ocorrendo em 95 a 98% dos pacientes, e caracteriza-se por isquemia digital episódica provocada pelo frio ou pela emoção⁷. E é também a manifestação cutânea mais frequente da SS (30%), junto com púrpura e vasculite urticariforme⁸.

O acometimento do trato gastrointestinal (TGI) é observado em mais de 90% dos pacientes com ES e o envolvimento esofágico é a manifestação visceral mais frequente. A radiografia contrastada revela 60 a 80% dos casos, e a sintomatologia envolve ectasia esofágica, hipoperistaltismo, esofagite por refluxo e hérnia hiatal⁷. A SS pode acometer qualquer parte do TGI, e a manifestação esofágica característica é a dismotilidade (36 a 90%)⁸.

Apesar das manifestações esofágicas serem as mais comuns, o acometimento pulmonar é o responsável pela maior mortalidade na ES, e manifesta-se a partir de pneumopatia intersticial e hipertensão da artéria pulmonar. A pneumopatia intersticial é mais comum no subtipo difuso da ES, acomete os pulmões bilateralmente, e a tomografia computadorizada de alta resolução é o exame mais sensível para identificação⁷. Na SS, o envolvimento pulmonar é insidioso, e suas manifestações incluem alveolite linfocítica, pneumonite intersticial linfocítica e fibrose pulmonar⁸.

A ectasia esofágica com resíduo alimentar e, principalmente, o padrão intersticial com bronquiectasias de tração e *the four corners sign*, visualizados na tomografia de tórax, são muito específicos de ES⁹. SS pode também apresentar PINE, porém não com as características supracitadas. Tais achados levaram-nos à hipótese de ES, mesmo na ausência de espessamento cutâneo e do resultado de anticorpos específicos (anti-Scl-70).

Aproximadamente 95% dos pacientes esclerodérmicos apresentam algum auto anticorpo circulante, e o fator antinuclear (FAN) pode ser positivo em mais de 90%. A ES difusa cursa com comprometimento visceral precoce (fibrose pulmonar e crise renal) e apresenta mais comumente anti-Scl-70 e anticorpo anti-RNA polimerase III, não realizados pela paciente⁷. Em 80% dos casos de SS o FAN é positivo⁸.

A crise renal esclerodérmica ocorre em 20 a 25% dos pacientes com ES difusa, nos primeiros 5 anos de doença. HAS grave, de início súbito, acompanha o quadro de IR rapidamente progressiva, que pode cursar também com hematúria microscópica e microangiopatia⁷. Já na SS, o acometimento mais comum é o tubular, e manifesta-se principalmente através de acidose tubular renal, diabetes insípido nefrogênico e glomerulonefrite⁸.

A IR aguda foi outro aspecto que permaneceu inexplicado pela SS. Diferentes causas de HAS secundária foram descartadas, apesar de ser difícil considerá-la causa da IR, dito que a função renal da paciente antes de junho de 2020 era normal e sua PA mantinha-se controlada. O perfil de urina apenas com discreta leucocitúria e ausência de hematúria descartaram Glomerulonefrite Rapidamente Progressiva¹⁰. Mesmo assim, o laboratório da paciente não era compatível com o padrão tubular de acometimento renal na SS⁸. Assim, a possibilidade de crise renal esclerodérmica no passado passou a ser a principal hipótese, porém sem documentação dos achados típicos de microangiopatia.

De acordo com estudo realizado por Couderc et al (2020)⁵, mais de um quarto dos pacientes com ES, especialmente aqueles com anticorpo anticentrômero positivo, apresentavam heterogeneidade do parênquima parotídeo e submandibular ao ultrassom, sugerindo overlap, na ausência dos marcadores de SS positivos. A sobreposição das patologias é comum⁵, porém as doenças autoimunes associadas tendem a ser de interligação confusa e manifestações complicadas.

Apesar de pontuação oito nos Critérios de Classificação de Esclerose Sistêmica da ACR-EULAR 2013¹, os achados aqui descritos sugerem um quadro de overlap entre SS e ES, e poderia ser mais bem elucidado pela biópsia renal, que confirmaria lesão vascular⁷. Porém, a recomendação foi recusada pela paciente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A paciente descrita apresenta SS e provável ES sem esclerodermia, com grande riqueza de achados clínicos e em exames complementares, que são heterogêneos e de interligação complicada. Em casos de manifestações complexas, as doenças inflamatórias sistêmicas sobrepostas são de difícil diagnóstico e dependem de análise multiprofissional e integrada para um prognóstico favorável.

COMITÊ DE ÉTICA

Comitê de Ética em Pesquisa, Instituto de Cardiologia de Santa Catarina; CAAE: 54349621.0.0000.0113.

REFERÊNCIAS

- Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013 nov; 65(11): 2737-47.
- Hudson M, Fritzler MJ. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2014;48-49:38-41. Doi: 10.1016/j.jaut.2013.11.004
- Bernatsky S, Hudson M, Panopalis P, Clarke AE, Pope J, Leclercq, et al. The cost of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(1):119-123. Doi: 10.1002/art.24086
- Avouac J, Airò P, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Diot E, et al. Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *J Rheumatol*. 2010;37(3):608-614. Doi:10.3899/jrheum.090815
- Couderc M, Tournadre A, Mathieu S, Pereira B, Soubrier M, Dubost JJ. Do the salivary glands of patients with systemic sclerosis show ultrasonographic modifications suggestive of Sjogren-s syndrome? *Ann Rheum Dis*. 2020; 79:e137.
- Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(6):1017-1026. Doi:10.1093/rheumatology/ker269
- Neto JFM, Rio APTD, Barros PDS. Esclerose sistêmica. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 411-32.
- Valim V, Serrano EV, Tanure L. Síndrome de Sjogren. In: Carvalho MAP, Lanna CCD, Bertolo MB, Ferreira GA. *Reumatologia: diagnóstico e tratamento*. São Paulo: AC Farmacêutica; 2014. p. 329-39.
- Walkoff L, White DB, Chung JH, Asante D, Cox CW. The Four Corners Sign: A Specific Imaging Feature in Differentiating Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease From Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *J Thorac Imaging*. 2018 May;33(3):197-203. Doi: 10.1097/RTI.0000000000000319.
- Pimentel PVS, Freitas HC, Leite MDB, Lima RSA, Barreto DMS, Teixeira AC, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis and acute kidney injury associated with cocaine use – Case report. *J Bras Nefrol*. 2021 Jun; 43(2): 283-87.