

Síndrome de Sjögren Primária com Vasculite Cutânea Manifestada por Úlceras em Membro Inferior^(*)

Primary Sjögren's Syndrome with Cutaneous Vasculitis Manifested as Leg Ulcerations

Sonia Cristina de Magalhães Souza⁽¹⁾, Katia Akemi Miyazato Kuruma⁽²⁾, Danieli Castro Oliveira de Andrade⁽¹⁾, Pedro Ming Azevedo⁽¹⁾, Camille Pinto Figueiredo⁽¹⁾, Eduardo Ferreira Borba⁽³⁾, Célio Rodrigues Gonçalves⁽³⁾ e Cláudia Teresa Lobato Borges⁽³⁾

RESUMO

A síndrome de Sjögren (SS) primária é uma doença autoimune cujo espectro de manifestação clínica estende-se desde um acometimento órgão-específico (exocrinopatia auto-imune) até um processo sistêmico. O envolvimento da pele é bastante comum, e a frequência de doença vascular inflamatória é estimada entre 20% e 30%. Duas formas clínicas específicas de vasculite cutânea, a púrpura palpável e urticária crônica são predominantes, mas eritema multiforme, eritema perstans, eritema nodoso, mácula eritematosa e nódulo subcutâneo também já foram descritos. Os autores descrevem o caso de uma paciente de 46 anos, que desenvolveu quadro de síndrome de Sjögren primária, com manifestações oculares, orais, articulares e alterações laboratoriais (FAN, anti-Ro, fator reumatóide positivos, e hipergamaglobulinemia). Após dez anos do diagnóstico, apresentou úlceras em membro inferior, cuja biópsia confirmou tratar-se de lesão tipo vasculítica, com excelente resposta ao tratamento com ciclofosmida endovenosa. Foram descritos na literatura apenas dois relatos de caso de pacientes com úlceras em membros inferiores, como acometimento cutâneo da SS. Os autores ressaltam a importância do diferencial de úlceras em membros inferiores como acometimento cutâneo da SS primária.

Palavras-chave: síndrome de Sjögren primária, vasculite cutânea, úlcera de membros inferiores.

ABSTRACT

Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is an autoimmune disease with a large spectrum of clinical manifestations extending from an organ-specific involvement to a systemic process. The skin is affected quite commonly and the estimated frequency of inflammatory vascular lesions is from 20% to 30%. Two specific, clinically recognizable forms of cutaneous vasculitis predominate, palpable purpura and chronic urticaria, but erythema multiforme, erythema perstans, erythema nodosum, erythematous macules and subcutaneous nodules have also been described. The authors report the case of a 46-year-old female patient, diagnosed as primary SS, who presented ocular and oral symptoms, polyarthritis and laboratory alterations (with a positive ANA, anti-SSA, rheumatoid factor, and hypergamaglobulinemia). Ten years after the diagnosis, she presented leg ulcers. The biopsy confirmed the presence of vasculitic process, and the ulcers improved rapidly after the treatment with endovenous cyclophosphamide. There are only two reports of chronic ulceration of the legs as cutaneous manifestation of SS. The authors stress the importance of considering ulcers in the differential diagnosis of cutaneous involvement of primary SS.

Keywords: primary Sjögren's syndrome, cutaneous vasculitis, leg ulcerations.

* Disciplina de reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC-USP). Recebido em 5/6/2003. Aprovado, após revisão, em 6/11/2003.

1. Médico residente da disciplina de reumatologia do HC-USP.
2. Médica preceptora da disciplina de reumatologia do HC-USP.
3. Médico assistente da disciplina de reumatologia do HC-USP.

Endereço para correspondência: Sonia Cristina de Magalhães Souza. Av. Dr. Arnaldo 455 sala 3133, Cerqueira César, São Paulo, SP, CEP 01246-903.
E-mail: ninha76@ig.com.br

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) primária é uma doença autoimune que acomete predominantemente as glândulas exócrinas, em especial as glândulas salivares e lacrimais. Afeta 2% a 5% dos adultos, sendo nove vezes mais freqüente na mulher, e embora ocorra predominantemente entre a quarta e quinta décadas de vida, parece haver maior freqüência da doença no idoso⁽¹⁾. O espectro da moléstia estende-se desde o acometimento órgão-específico (exocrinopatia auto-imune) até o processo sistêmico (envolvendo os sistemas músculo-esquelético, pulmonar, gástrico, hematológico, vascular, dermatológico, renal e nervoso). O envolvimento da pele é bastante comum. Manifestações cutâneas relacionadas com deficiência glandular incluem xerose (23% a 67%), hipohidrose e infecções por *Candida albicans*⁽²⁾. Raynaud e livedo reticular também podem ser encontrados⁽³⁾. No entanto, as lesões da pele são em sua maioria por doença vascular inflamatória, e ocorrem em 20% a 30% dos pacientes com síndrome de Sjögren⁽²⁾. Essas lesões manifestam-se como vasculites, púrpura, urticária e menos freqüentemente como eritema nodoso e formação de úlcera^(1,4,5,6).

Há apenas dois relatos de úlcera como manifestação cutânea na SS primária^(1,4). Neste trabalho descrevemos o caso de uma paciente com síndrome de Sjögren primária que apresentou púrpura recorrente e episódio de formação de úlceras em membros inferiores.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 46 anos, branca, natural e residente em São Paulo. Iniciou acompanhamento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-USP) em abril de 1991 com história de poliartrite simétrica envolvendo pequenas e grandes articulações, xerofthalmia e xerostomia há dois anos. Na ocasião, apresentava Schirmer < 5 mm em ambos os olhos, e Rosa Bengala positivo, além de hipergamaglobulinemia com mielograma normal, FAN 1/200 com anti-Ro positivo, FR 320UI/ml (normal até 25UI/ml), WR 1/160 (normal até 1/20), CH100 280U/ml (normal de 150-350U/ml), VHS 40 mm/1.^a hora. Radiografia das mãos mostrava osteopenia periarticular das articulações acometidas. Feito diagnóstico de síndrome de Sjögren primária de acordo com os critérios de classificação do ACR⁽⁷⁾. Iniciado tratamento com prednisona 10 mg/dia associado a difosfato de cloroquina e AINH. Entre abril de 1992 e janeiro de 1997 fez uso de prednisona 10mg/dia, difosfato de cloroquina 250 mg/dia, além de ter sido associado metotrexate na

dose média de 10 mg/semana (dose máxima de 12,5mg/semana) pela persistência do quadro articular. Em 1997, substituído o difosfato de cloroquina por sulfassalazina também em virtude do quadro articular. Em janeiro de 2000, como a paciente mantinha artrite apesar do uso de metotrexate 20mg/semana e sulfassalazina 2g/dia, a sulfassalazina foi substituída por azatioprina 100 mg/dia. Em março de 2000 a paciente evoluiu com púrpura de membros inferiores. A biópsia de pele mostrou vasculite leucocitoclástica, pesquisa de crioglobulinas negativa, imunocomplexos de 156 mcg/ml (normal até 35mcg/ml); anti HCV, anti-Hbc total e anti-HIV negativos; CH100 280U/ml (normal de 150-350U/ml), gama-globulinas 2,56g/dl (monoclonal) e VHS 85 mm/1.^a hora. Instituído tratamento com prednisona 1mg/kg/dia e suspensa azatioprina com regressão completa das lesões em um mês. Em dezembro de 2000 reintroduziu-se sulfassalazina em associação com metotrexate por persistência da artrite. De dezembro de 2000 a fevereiro de 2002 permaneceu em uso de metotrexate associado a sulfassalazina e corticóide em dose baixa. Em fevereiro de 2002 a paciente apresentou novo episódio de púrpura em membros inferiores, introduzido prednisona 10mg/dia e azatioprina 100mg/dia com suspensão do metotrexate. Evoluiu com regressão completa da púrpura em um mês. Em setembro de 2002 voltou a apresentar púrpura discreta em terço distal da perna direita, quando foi introduzido prednisona 30 mg/dia e aumentada azatioprina para 150 mg/dia. A paciente retorna duas semanas após com cinco úlceras na perna direita, a maior com 10cm de diâmetro com bordas eritemato-violáceas e fundo necrótico com áreas ainda sem delimitação (Figura 1). Imunocomplexos e CH100 sem alterações, ANCA e crioglobulinas negativas. Biópsia da lesão mostrou vasculite hialinizante de pequenos vasos. Aumentado prednisona para 40mg/dia e iniciado pulso de ciclofosfamida na dose de 1g mensal. Após quatro pulsos de ciclofosfamida a paciente evoluiu com cicatrização quase completa das lesões cutâneas (Figura 2).

DISCUSSÃO

A freqüência de lesões da pele de origem inflamatória vascular na SS é estimada em 20% a 30%⁽²⁾. Duas formas clínicas específicas de vasculite cutânea, a púrpura palpável e urticária crônica são predominantes^(4,6). Dois tipos histológicos de vasculite cutânea foram descritos, um leucocitoclástico (ou neutrofílico) e o outro mononuclear. Ambos estão associados com o mesmo espectro de apresentação clínica cutânea, entretanto têm sido associados a sorologias distintas. A leucocitoclástica está associada à presença de



FIGURA 1 – Úlceras em perna com bordas eritemato-violáceas e fundo necrótico com áreas ainda sem delimitação.



FIGURA 2 – Aspecto das lesões com cicatrização quase completa, após quatro pulsos de ciclofosfamida.

anticorpos anti-Ro, hipergamaglobulinemia, fator antinúcleo e fator reumatóide, enquanto essas anormalidades sorológicas estão normalmente ausentes na variante mononuclear^(6,8,9).

Neste sentido, Elaine L. *et al.*⁽⁶⁾ avaliaram 22 pacientes com diagnóstico de SS primária com lesões cutâneas, realizaram biópsias da pele e analisaram os principais exames laboratoriais. A apresentação clínica mais comum foi a de púrpura em 10 pacientes (45%), seguido de urticária crônica em 7 (32%). Os outros apresentavam eritema multiforme, eritemas perstans, eritema nodoso, mácula eritematosa, e nódulo subcutâneo.

Vasculite cutânea estava presente em 19 (86%) biópsias, sendo que o achado mais comum foi de vasculite leucocitoclástica (74%), mais associada à púrpura (80%) que à urticária (71%). Vasculite mononuclear ocorreu em 37%, e a combinação dos dois aspectos histológicos em 10%.

Apenas dois relatos de caso foram descritos na literatura mostrando pacientes com úlcera de membros inferiores como acometimento cutâneo de SS^(1,4). Zutniga-Montes e Gonzalez-Buriticá⁽¹⁾ relatam o primeiro caso de ulceração crônica em membros inferiores como manifestação principal da SS primária. Neste caso a paciente apresentava oito anos de história de púrpuras recorrentes em membros

inferiores, que coalesciam para formar úlceras. Biópsia da lesão ulcerada revelou vasculite leucocitoclástica. A paciente em questão apresentava positividade de fator antinuclear, anti-Ro, fator reumatóide, hipergamaglobulinemia policlonal, e complemento normal.

No relato de Guggisberg *et al.*⁽⁴⁾ havia ulcerações difusas em membros inferiores, porém essas lesões não foram biopsiadas.

Até onde sabemos esse é terceiro caso descrito de úlcera em SS primária. Assim como a paciente descrita por Zutniga-Montes e Gonzalez-Buriticá⁽¹⁾, a paciente descrita neste caso também apresentou recorrência de púrpura em membros inferiores; além disso, o surgimento das úlceras também ocorreu no mesmo local onde se desenvolvia o terceiro episódio de aparecimento da púrpura. Do mesmo modo apresentava positividade de fator anti-nuclear, anti-Ro, fator reumatóide, hipergamaglobulinemia (porém monoclonal), e complemento normal.

A SS primária tem um amplo espectro de manifestações. Sinais e sintomas extraglandulares podem muitas vezes dominar a apresentação inicial, causando extensa investigação e considerável atraso diagnóstico^(2,10,11). Sugerimos que pacientes com úlceras recorrentes em membros inferiores sejam avaliadas para o diagnóstico dessa afecção.

REFERÊNCIAS

1. Zutniga-Montes LR, Gonzalez-Buriticá H: Leg ulcers in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheum* 37: 1335-7, 1994.
2. Bjerrum K, Prause JU: Primary Sjögren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 8: 283-8, 1990.
3. Mason MAS, Gumpel JM, Golding PL: Sjögren's syndrome – A clinical review. *Semin Arthritis Rheum* 2: 301-4, 1973.
4. Guggisberg D, Perrenoud D, Frenk E: Severe, chronic anorexia and extensive leg ulcerations as presenting signs of primary Sjögren's syndrome. *Dermatol* 95: 93-5, 1997.
5. Sais G, Admella C, Fantova MJ, Montero JC: Lymphocytic autoimmune hidradenitis, cutaneous leucocytoclastic vasculitis and primary Sjögren's syndrome. *Br J Dermatol* 139: 1073-6, 1998.
6. Elaine L, Alexander MD, Provost TT: Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome: a reflection of vasculitis and association with anti-Ro (SSA) and antibodies. *J Invest Dermatol* 80: 386-91, 1983.

7. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HN, et al: Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 36: 340-7, 1993.
8. Alexander EL, Provost TT, Arnett FC, Steven MB: Sjögren's syndrome: Association of anti-Ro (SSA) antibodies with vasculitis, hematologic abnormalities, and serologic hyperreactivity. *Ann Intern Med* 98: 155-9, 1983.
9. Molina R, Provost TT, Alexander EL: Two types of inflammatory vascular disease in Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheum* 28: 1251-8, 1985.
10. Pavlides NA, Karsh J, Moutsopoulos HM: The clinical picture of primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 9: 685-90, 1982.
11. Markusse HM, Oudkerk M, Vroom ThM, Breedveld FC: Primary Sjögren's syndrome: clinical presentation and mode of presentation based on an analysis of 50 patients selected from a department of Rheumatology. *Neth J Med* 40: 125-34, 1992.