

Atualização em Síndrome de Sjögren

Update on Sjögren's Syndrome

Seleção de artigos feita por

Claudia Tereza Lobato Borges⁽¹⁾, Romy Christmann de Sousa⁽²⁾

Zhang M, Chen J, Luo L, et al: *Altered Corneal Nerves in Aqueous Tear Deficiency Viewed by In Vivo Confocal Microscopy* (Alteração dos nervos corneanos na deficiência da porção aquosa da lágrima através da microscopia focal). *Cornea* 24: 818-24, 2005. Instituições: Centro Oftalmológico Zhongshan e Centro de Superfície Ocular, Universidade de Sun Yat-sen, Guangzhou e Centro Oftalmológico do Segundo Hospital Afiliado Second, Universidade de Nanhua, Hengyang, China.

Neste trabalho os autores avaliaram, por meio de microscopia focal, os nervos da camada do epitélio sub-basal da porção central da córnea de 38 pacientes com deficiência aquosa da lágrima (oito com síndrome de Sjögren [SS] e 30 sem SS) e compararam com 30 controles normais pareados por sexo e idade. Os resultados mostraram que na SS há aumento do número e da tortuosidade dos nervos mantendo uma correlação com os testes de fluoresceína e com a colora-

ção de Rosa bengala. Estes achados são menos intensos naqueles pacientes com olho seco sem SS. Nos controles normais foi observada diminuição do número de nervos e não existiu correlação com os testes de deficiência da lágrima. Os autores sugerem que o aumento dos nervos é uma tentativa de regeneração e tem uma relação com o grau e sensação de olho seco. Em nossa opinião este trabalho pode ajudar na identificação de etiopatogenia, ainda desconhecida da SS.

Haga HJ, Gjesdal CG, Koksvik HS, Skomsvoll JF, Irgens LM, Ostensen M: *Pregnancy outcome in patients with primary Sjögren's syndrome. a case-control study* (Desfecho da gravidez em pacientes com síndrome de Sjögren primária, estudo de caso controle) *J Rheumatol* 32: 1734-6, 2005. Instituição: Departamento de Reumatologia, Esbjerg Central Hospital, Esbjerg, Dinamarca.

Para estudar a gravidez de 58 pacientes com SS primária foi aplicado um questionário para estes pacientes e 158 controles normais. Trinta e seis pacientes com SS e 93 controles normais tiveram uma análise detalhada da gravidez e do parto dos três primeiros filhos. Trinta e duas das 36 pacientes receberam o diagnóstico de SS após a última gravidez. Os resultados mostraram que na SS a gravidez não foi diferente quando em comparação aos controles. Dois pacientes com SS (3,4%) tiveram filhos com bloqueio cardíaco congênito relacionado ao anticorpo anti-Ro/SSA.

Este trabalho é interessante por confirmar que a gravidez é possível e evolui de maneira semelhante àquelas sem doença auto-imune. Além disso, ressalta-se a síndrome do lúpus neonatal, que pode ocorrer nos filhos de mães com anti-Ro/SSA e anti-La/SSB. A lesão fotossensível é a manifestação mais comum do neonato e é reversível após seis meses de vida. Já o bloqueio cardíaco congênito (BCC) relacionado à síndrome é irreversível, mas raro, com incidência estimada em 1% a 2%, podendo aumentar nas gestações posteriores.

1. Assistente doutora do Serviço de Reumatologia da FMUSP.

2. Pós-graduanda em Reumatologia pela FMUSP.

Pijpe J, Van Imhoff GW, Spijkervet FK, et al: *Rituximab treatment in patients with primary Sjögren's syndrome: An open-label phase II study* (Tratamento com rituximabe em pacientes com SS primária: estudo aberto de fase II). *Arthritis Rheum* 52: 2740-50, 2005. Instituição: Departamento de Cirurgia Oral e Maxilofacial do Centro Médico da Universidade de Groningen, Holanda.

Este trabalho tem o objetivo de avaliar a segurança da depleção de células B com o uso do rituximabe em 15 pacientes com SS primária. As pacientes tinham menos de quatro anos de evolução e em atividade de doença e em 7 pacientes existia linfoma associado à mucosa (MALT) em glândula parótida. O rituximabe foi administrado em quatro infusões semanais de 375mg por m² de superfície corporal, precedidas de 25mg de prednisona e anti-alérgico. A avaliação imunológica, as funções salivar e lacrimal e as queixas subjetivas foram feitas na primeira aplicação e nas semanas 5 e 12 após a primeira infusão. Os resultados mostraram melhora significativa dos sintomas subjetivos e aumento da função das glândulas

salivares. A análise imunológica mostrou rápida depleção das células B periféricas e nível estável de IgG. Anticorpos anti-células quiméricas ocorreu em 4/15 pacientes (27%), todos com SS primária. Três destes pacientes desenvolveram uma doença do soro. Dos 7 pacientes com SS e MALT, em 3 ocorreu completa remissão, 3 ficaram estáveis e 1 progrediu. Estes achados de estudo de Fase II mostram que o rituximabe é eficaz no tratamento da SS. A alta incidência de anticorpos contra a droga e os efeitos colaterais associados necessitam ser mais bem estudados. Talvez, semelhante ao que ocorre na artrite reumatóide, a associação com metotrexato possa diminuir a incidência desses anticorpos.

Vander Cruyssen B, Peene I, Cantaert T, et al: *Anti-citrullinated protein/peptide antibodies (ACPA) in rheumatoid arthritis: specificity and relation with rheumatoid factor* (Anticorpos anti-peptídeo citrulinado na artrite reumatóide e a relação com fator reumatóide). *Autoimmun Rev* 4: 468-74, 2005. Instituição: Corporación para Investigaciones Biológicas, Clínica Universitaria Bolivariana, Medellín, Colombia.

O anticorpo anti-peptídeo citrulinado (ACPA) é um marcador com alta especificidade e sensibilidade no diagnóstico de artrite reumatóide. Apesar da alta especificidade, este anticorpo tem sido relatado em outras patologias reumatológicas auto-imunes, tais como: artrite psoriática, lúpus eritematoso sistêmico e síndrome de Sjögren. A com-

plementação com o fator reumatóide pode ajudar na maior probabilidade de aparecimento de manifestações extra-articulares e resposta ao tratamento com o anticorpo contra o fator de necrose tumoral (anti-TNF). É interessante essa relação do anticorpo com manifestações extra-articulares na SS.

De Santi L, Costantini MC, Annunziata P: *Long time interval between multiple sclerosis onset and occurrence of primary Sjögren's syndrome in a woman treated with interferon-beta* (Intervalo longo entre o início de esclerose múltipla e a ocorrência da SS primária em mulher tratada com interferon beta). *Acta Neurol Scand* 112: 194-6, 2005. Instituição: Departamento de Neurologia e Ciências Comportamentais, Universidade de Siena, Siena, Itália.

Os autores relatam o caso de uma paciente de 48 anos que desenvolveu SS após 29 anos do diagnóstico de esclerose múltipla (EM) e 5 anos após o tratamento com interferon beta com boa resposta. Eles discutem que manifestações semelhantes à EM foram descritas na SS. Entretanto, parece ser o primeiro caso em que a SS pode ter sido desencadeado

tantos anos após o tratamento com interferon beta. Lesões desmielinizantes como EM são descritas em pacientes com SS primária; no entanto, na prática, o diagnóstico preciso é difícil e muitas vezes a boa resposta ao tratamento imunossupressor é um parâmetro para o diagnóstico etiológico das manifestações do sistema nervoso central em pacientes com SS primária.

Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Yague J, et al: *Hypocomplementaemia as an immunological marker of morbidity and mortality in patients with primary Sjögren's syndrome* (Hipocomplementemia como um marcador de morbidade e mortalidade em pacientes com SS primária). *Rheumatology (Oxford)* 44: 89-94, 2005. Instituição: Departamento de Doenças Autoimunes, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, Faculdade de Medicina, Universidade de Barcelona, Barcelona, Espanha.

Foi analisada a dosagem de C3, C4 e CH50 em mais de 300 pacientes com SS, 46 pacientes com SS-HCV e em 184 pacientes com HCV e crioglobulinemia. Vinte e quatro por cento dos pacientes com SS apresentaram hipocomplementenemia. Na análise multivariada, pacientes com baixa dosagem de C4 tiveram maior prevalência de neuropatia periférica, vasculite cutânea, fenômeno de Raynaud,

crioglobulinemia e linfoma em relação aos pacientes com níveis séricos normais. Pouco mais de 200 pacientes com SS tiveram acompanhamento desde 1994, sendo evidenciada a pior sobrevida em pacientes com evidência de consumo de complemento. Os autores sugerem que a dosagem do complemento (C3, C4 e CH50) deve ser rotina no seguimento dos pacientes com SS.

Mariette X, Ravaut P, Steinfeld S, et al: *Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS)* (Ineficácia do infliximabe na SS primária; resultados do trabalho randomizado controlado do uso do remicade na SS primária). *Arthritis Rheum* 50: 1270-6, 2004. Instituição: Serviço de Reumatologia do Hospital Bicêtre, Lê Kremlin Bicêtre, França.

Esse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego placebo controlado foi realizado para analisar a efetividade do infliximabe em pacientes com SS primária. Cento e três pacientes com SS foram randomizados para receber infliximabe (5mg/kg) ou placebo nas semanas 0, 2 e 5 e seguidos por 22 semanas. Todos tinham doença ativa com escala visual analógica mostrando valores acima de 50mm (VAS 0-100) em avaliação de dor articular, fadiga e secura bucal, ocular, pele, vaginal e brônquica. A melhora foi

definida como resposta positiva maior que 30% destes mesmos parâmetros. Não houve diferença na resposta terapêutica entre os dois grupos com resposta positiva em menos de 30% em ambos os grupos na 10ª semana e em média 20% em ambos os grupos na 20ª semana ($p>0,05$). Além disso, os efeitos adversos do infliximabe não diferiram dos estudos prévios. Os autores concluíram que este estudo não demonstrou nenhuma eficácia do uso de infliximabe em SS primário.

Pillemer SR, Brennan MT, Sankar V, et al: *Pilot clinical trial of dehydroepiandrosterone (DHEA) versus placebo for Sjögren's syndrome* (Estudo piloto da dehidroepiandrosterona contra placebo para SS). *Arthritis Rheum* 51: 601-4, 2004. Instituição: Sjögren's Syndrome Clinic, Gene Therapy and Therapeutics Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda, EUA.

Trata-se de um estudo piloto duplo-cego, randomizado, avaliando o uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) em pacientes com SS. A duração do estudo foi de 24 semanas, período em que os pacientes receberam 200mg/dia de DHEA versus placebo. A análise de resposta incluiu escala analógica para boca e olho seco, teste de Schirmer, corante ocular de verde lissamina, estímulo do fluxo salivar e VHS.

Ao final das 24 semanas, nenhuma diferença estatística foi observada entre os dois grupos, sendo que 4 pacientes do grupo DHEA e 1 do grupo placebo saíram do estudo por efeito colateral. Os autores concluíram que não há evidência de melhora clínica em pacientes com SS e esta suplementação hormonal deve ser evitada já que não há conhecimento de efeitos em longo prazo desta medicação.

Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N, et al: *Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjögren syndrome: prevalence and clinical significance in 237 patients* (Imunoglobulina monoclonal circulante em SS: prevalência e significado em 237 pacientes). *Medicine (Baltimore)* 84: 90-7, 2005. Instituição: Departamento de Doenças Autoimunes, Institut d'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, Faculdade de Medicina, Universidade de Barcelona, Barcelona, Espanha.

Os autores conduziram um estudo para analisar a prevalência e significância clínica de imunoglobulinas monoclonais circulantes em pacientes com SS, focando principalmente em sintomas extraglandulares, marcadores imunológicos, neoplasias hematológicas e infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Foi realizada imunoeletroforese em 200 pacientes com SS e em 37 pacientes com SS relacionada à HCV. Pacientes com SS-HCV apresentaram maior frequência de imunoglobulinas monoclonais quando comparados a pacientes com SS primário (43% vs. 18%, $p=0,001$), sendo a IgM kappa a banda monoclonal mais freqüente. Dos 51 pacientes com SS primária com

imunoglobulinas monoclonais, 6 (12%) apresentavam neoplasia hematológica comparados com apenas 3 (1,6%) dos pacientes sem o pico monoclonal ($p=0,004$; odds ratio= 8,13; IC95%, 1,64-51,54). Em dois destes pacientes com imunoglobulina monoclonal associado à neoplasia, o pico monoclonal estava presente antes do desenvolvimento da neoplasia. Os autores concluíram que a presença de gamopatia monoclonal é relativamente freqüente em pacientes com SS, principalmente em pacientes com infecção pelo HCV. Pacientes com SS e gamopatia monoclonal do tipo IgM têm maior risco de desenvolvimento de complicação neoplásica.