

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Giovanna Di Mango Feitoza dos Santos
Letizia Di Mango Feitoza dos Santos

**SÍNDOME DE SJÖGREN INFANTOJUVENIL:
UMA ENFERMIDADE POUCO ABORDADA NA
LITERATURA MÉDICA**

Duque de Caxias

2021

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Giovanna Di Mango Feitoza dos Santos
Letizia Di Mango Feitoza dos Santos

**SÍNDOME DE SJÖGREN INFANTOJUVENIL:
UMA ENFERMIDADE POUCO ABORDADA NA
LITERATURA MÉDICA**

Monografia apresentada à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II como um dos requisitos para a conclusão do Curso de Medicina.

Orientador: Professor Flavio Roberto Sztajnbok

Duque de Caxias

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE

UNIGRANRIO – NÚCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS

S237s Santos, Giovanna Di Mango Feitoza dos.

Síndrome de Sjögren infantojuvenil: uma enfermidade pouco abordada na literatura médica / Giovanna Di Mango Feitoza dos Santos, Letizia Di Mango Feitoza dos Santos. – Duque de Caxias, 2021.

30 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Medicina) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2021.

“Orientador: Prof. Flavio Roberto Sztajnbock”.

Referências: f. 29-30.

UNIVERSIDADE DO GRANDE RIO
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA

Giovanna Di Mango Feitoza dos Santos
Letizia Di Mango Feitoza dos Santos

**SÍNDOME DE SJÖGREN INFANTOJUVENIL:
UMA ENFERMIDADE POUCO ABORDADA NA
LITERATURA MÉDICA**

Aprovado pela banca:

Prof. _____

Prof. _____

Em _____ de _____ 2021

Duque de Caxias

2021

DEDICATÓRIA

À memória de Fernando Ferreira dos Santos, Alpha Feitoza dos Santos e
Giovanni Di Mango, nossos avós.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter nos guiado até o presente momento, iluminando nossas mentes nos momentos de dificuldade, quando achávamos que não daríamos conta de toda responsabilidade que nos foi submetida.

Ao professor Flavio Roberto Sztajnbok, nosso orientador, pelo acolhimento, dedicação, disponibilidade e contribuição intelectual que tornaram possível a realização deste trabalho.

Aos nossos pais, Fernando Antonio Feitoza dos Santos e Anna Maria Di Mango Feitoza dos Santos, por todo o apoio, carinho e consolo, não somente durante a elaboração do trabalho de conclusão de curso, como em todos os momentos em que precisamos. Também por não medirem esforços para tornarem nossos sonhos realidade.

À nossa avó, Maria Carmela Lambruna Di Mango, que nos acolheu em sua casa ao longo da faculdade, fortalecendo ainda mais o nosso laço e o nosso amor por ela.

Aos nossos tios Franco Di Mango e Antônio Di Mango, por toda ajuda fornecida ao longo dessa jornada e por cuidarem de nós como se fossemos suas filhas.

À nossa tia Cássia Maria Feitoza dos Santos Pesca, que mesmo distante, nunca deixou de se fazer presente.

Às nossas amigas de infância e de vida, por entenderem nossa ausência física em certos momentos da graduação e pelo companheirismo de sempre.

Às nossas amigas de faculdade, com as quais compartilhamos inúmeros momentos que jamais serão esquecidos.

EPÍGRAFE

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A síndrome de Sjögren é uma patologia sistêmica e autoimune que raramente acomete crianças e adolescentes. Possui mecanismos fisiopatológicos não completamente elucidados, podendo ser induzida pela associação entre predisposição genética, distúrbios imunológicos e fatores ambientais. Costuma ser frequentemente subdiagnosticada, em decorrência da ausência de critérios diagnósticos específicos. Neste trabalho apresentamos o caso de uma adolescente, a qual se apresentou com artralgia, manifestando um quadro atípico, quando comparada aos adultos, de síndrome de Sjögren, o que nos levou a indagar acerca das infrequentes formas de apresentação dessa síndrome na população infantojuvenil, e também sobre a ausência da validação de critérios diagnósticos específicos para esse mesmo grupo populacional. Ou seja, em termos metodológicos, lançamos mão de um relato de caso, para examiná-lo à luz do referencial teórico consultado. A paciente, uma adolescente do sexo feminino, em processo diagnóstico de um quadro de síndrome de Sjögren infantojuvenil associado a manifestações típicas da faixa etária, procurou, no ano de 2017, o Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente, da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, buscando tratamento para os seus males. Concluímos que a síndrome de Sjögren infantojuvenil acaba muitas vezes sendo subdiagnosticada. Nesse contexto, a criação de critérios diagnósticos específicos para essa faixa etária, e a disseminação das características clínicas dessa patologia no campo pediátrico, facilitariam seu diagnóstico.

Palavras-chave: síndrome de Sjögren, artralgia, xerostomia, xeroftalmia, parotidite de repetição.

ABSTRACT

Sjögren's syndrome is a systemic and autoimmune pathology that rarely affects children and adolescents. It has pathophysiological mechanisms that are not completely elucidated, and it can be induced by the association between genetic predisposition, immunological disorders and environmental factors. It is often underdiagnosed due to the absence of specific diagnostic criteria. In this paper, we present the case of an adolescent, who presented with arthralgia, manifesting an atypical condition, when compared to adults, of Sjögren's syndrome, which led us to inquire about the infrequent forms of presentation of this syndrome in children and adolescents, and also about the lack of validation of specific diagnostic criteria for this same population group. In other words, in methodological terms, we make use of a case report, to examine it in the light of the consulted theoretical framework. The patient, a female teenager, undergoing a diagnostic process of a child-juvenile Sjögren syndrome associated with typical manifestations of the age group, sought, in 2017, the Adolescent Health Studies Center, of the State University of Rio de Janeiro, seeking treatment for her ailments. We conclude that Sjögren's syndrome for children and adolescents is often underdiagnosed. In this context, the creation of specific diagnostic criteria for this age group, and the dissemination of the clinical characteristics of this pathology in the pediatric field, would facilitate its diagnosis.

Keywords: Sjögren's syndrome, arthralgia, xerostomia, xerophthalmia, recurrent parotid swelling.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACR/EULAR: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism

AINES: Anti-Inflamatórios Não Esteroidais

AR: Artrite Reumatoide

BUT: Breakup time

CMV: Citomegalovírus

EBV: Vírus Epstein- Barr

ES: Esclerose Sistêmica

FAN: Fator Antinuclear

FR: Fator Reumatóide

HCV: Vírus da Hepatite C

HHV6: Herpes Vírus Humano Tipo 6

HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV1: Vírus Linfotrópico de Células T Humanas

HUPE: Hospital Universitário Pedro Ernesto

LES: Lúpus Eritematoso Sistêmico

MTX: Metotrexato

NESA: Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente

SS: Síndrome de Sjögren

VHS: Velocidade de Hemossedimentação

UERJ: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

SUMÁRIO

1 – INTRODUÇÃO	13
2 – REFERENCIAL TEÓRICO	15
3 – OBJETIVOS	19
4 – MATERIAL E MÉTODOS	20
5 – RELATO DE CASO	21
6 – DISCUSSÃO	25
7 – CONCLUSÃO.....	28
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29



The doctor. Samuel Luke Fildes, 1891

Galeria Tate, Londres

1 – INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença multisistêmica, crônica e autoimune, que pode se manifestar de forma primária, quando ocorre isoladamente, ou de forma secundária, quando surge em conjunto a outras doenças autoimunes, como a artrite reumatoide (AR) e o lúpus eritematoso sistêmico (LES).⁽¹⁾ Caracteriza-se pela infiltração de linfócitos nas glândulas exócrinas, levando a sua disfunção⁽²⁾ e acomete, predominantemente, as glândulas lacrimais e salivares, tendo como principais manifestações a xeroftalmia e a xerostomia, respectivamente, caracterizando a síndrome seca.

No que diz respeito à patogênese, a SS é marcada pela associação entre predisposição genética, distúrbios imunológicos e fatores ambientais.⁽²⁾ A presença do antígeno leucocitário HLA-DR e do polimorfismo de genes específicos, no contexto da predisposição genética, assim como a exposição a infecções virais, no contexto dos fatores ambientais, tornam o indivíduo mais suscetível a desenvolver a doença.

A SS é marcada laboratorialmente pelos altos títulos de autoanticorpos anti-Ro (anti-SSA) e anti-La (anti-SSB), bem como pela presença do fator reumatóide (FR),⁽³⁾ que frequentemente levam-na a ter manifestações sistêmicas extra-glandulares associadas, tais como erupção cutânea, artrite, fadiga profunda, nefrite e linfoma. Essas manifestações, associadas à síndrome seca, são capazes de desencadear grave morbidade e diminuição da qualidade de vida, de acordo com sua gravidade.⁽⁴⁾ Outras características laboratoriais também podem estar presentes, como fator antinuclear (FAN) positivo, hipergamaglobulinemia e o aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS).

Epidemiologicamente falando, a SS é cerca de 9 a 20 vezes mais comum no sexo feminino do que no masculino⁽⁵⁾ e tende a surgir entre a quarta e a quinta décadas de vida.⁽¹⁾ A SS é rara na infância, sendo, assim, constantemente subdiagnosticada. Analisando a SS na população pediátrica, observou-se que a predominância feminina habitual entre os adultos também é normalmente verificada entre as crianças.

Em relação às manifestações clínicas da SS, enquanto nos adultos os sintomas orais surgem como o primeiro achado da doença, nas crianças tais manifestações tendem a ocorrer de forma mais tardia. O edema recorrente de parótidas, por sua vez, tende a ser a primeira manifestação clínica da doença em crianças, seguida pelo acometimento ocular. Embora o surgimento das manifestações clínicas ocorra de forma diferente a nível temporal, os achados patológicos e laboratoriais tendem a ser similares àqueles encontrados em adultos. Desse modo, também podem ser observados em crianças portadoras de SS a positividade dos autoanticorpos anti-Ro (anti-SSA), anti-La (anti-SSB), FAN e FR, pela hipergamaglobulinemia e pelos elevados índices de VHS.

Quanto ao diagnóstico da SS em adultos, utiliza-se o critério da American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) do ano de 2016.⁽⁶⁾ Em se tratando de SSP em crianças, não existem critérios diagnósticos específicos, visto que os que são utilizados para diagnóstico em adultos não foram validados para serem utilizados na população pediátrica, devido à diferença quanto ao surgimento das manifestações clínicas. Por esse motivo, o diagnóstico da SS em crianças torna-se ainda mais difícil, culminando para o subdiagnóstico da doença.⁽⁷⁾

Neste trabalho planejamos relatar o caso de uma paciente, adolescente, que procurou atendimento médico no Núcleo de Estudos da Saúde do Adolescente (NESA) do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), com queixa de artralgia e aumento das parótidas recorrentes desde a infância, em associação à positividade dos autoanticorpos anti-Ro, anti-La, FR e FAN, bem como hipergamaglobulinemia, sendo posteriormente diagnosticada com SS infantojuvenil. Associado a este relato de caso, abordaremos as peculiaridades relacionadas a essa patologia, com um viés voltado ao seu acometimento em crianças e adolescentes.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

A SS foi descrita pela primeira vez, por Gougerot, no final do século XIX, como “síndrome seca”. Contudo, foi apenas no ano de 1933 que o oftalmologista sueco Henrik Sjögren sugeriu que as manifestações da síndrome seca poderiam ser atribuídas a uma doença de caráter sistêmico, que se estende para além de um envolvimento glandular restrito. Em meados no século XX, novos estudos acerca da doença confirmaram a associação da síndrome seca com outras doenças autoimunes sistêmicas, tais como LES, AR e esclerose sistêmica (ES), bem como doenças hematológicas.⁽⁸⁾ Na população pediátrica, embora na década de 1930 tenha sido descrito um caso de ceratoconjuntivite seca com inchaço recorrente da glândula salivar em uma paciente de 17 anos, foi apenas na década de 1960 que foi publicado o primeiro caso formal de uma criança com diagnóstico de SS infantojuvenil.⁽⁷⁾

Tipicamente definida como sendo uma doença autoimune sistêmica, a SS é caracterizada pela presença de infiltrados linfocíticos e inflamação linfocítica crônica nas glândulas exócrinas, levando à perda progressiva de sua função secretora.⁽⁹⁾ Com isso, ocorre o desenvolvimento da síndrome seca. Embora seja uma patologia rara na população pediátrica, a SS tende a acometer predominantemente pacientes do sexo feminino, assim como ocorre em adultos, na faixa etária entre os 9 e 10 anos de idade.⁽¹⁰⁾

Apesar de a patogênese da doença ser pouco esclarecida, sabe-se que existe uma associação entre fatores autoimunes e ambientais além de uma pré-disposição genética para que ocorra o desenvolvimento da síndrome. Tendo em vista que os estudos relacionados a SS infantojuvenil são poucos, realizaremos uma interferência dos dados referentes à fisiopatologia em adultos. Ainda que as células T já tenham sido consideradas as de maior relevância no processo autoimune da doença, atualmente os estudos destacam a maior importância das células B. As células T secretam interleucinas e interferon, estão associadas às lesões teciduais e foram encontradas nas glândulas salivares dos pacientes com SS.⁽⁸⁾ As células B, por outro lado, são hiper estimuladas, formando um arranjo de agregados linfoides nas glândulas salivares e nos rins dos pacientes com SS. Observa-se também que a ativação das células B culmina para a hipergamaglobulinemia e para a produção de autoanticorpos.⁽¹¹⁾

Além da importância da autoimunidade para o desenvolvimento da doença, infecções virais são destacadas como um dos fatores ambientais de maior relevância na patogenia da SS, tendo em vista que as glândulas salivares são potentes sítios para infecções virais latentes. Dentre os principais agentes virais envolvidos destacam-se o vírus Epstein-Barr (EBV), o herpes vírus humano tipo 6 (HHV6), o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV1) e o vírus da hepatite C (HCV), que desencadeiam a resposta autoimune anos antes da manifestação da doença, podendo ainda possibilitar que autoanticorpos sejam encontrados no organismo do paciente décadas antes do diagnóstico de SS. No que diz respeito ao HTLV1, sabe-se que ele é capaz de acometer diretamente as células epiteliais das glândulas salivares.⁽⁸⁾

No que concerne à predisposição genética, há uma relação entre SS e as regiões HLA classes I, II e III, com especial destaque para as regiões HLA classe II, HLA-DR e loci HLADQ. Determinados alelos de HLA classe II são capazes de produzir autoanticorpos sem levar a manifestações clínicas da patologia. Estudos indicam que variantes genéticas como IFN tipo 1 e IFN tipo 2 também auxiliam no surgimento da doença. Contudo, a associação dessas variantes genéticas com a doença ainda é obscura, já que não se sabe ao certo como elas são capazes de modificar o funcionamento biológico das células. Nesse contexto, faz-se necessário o entendimento pleno dos efeitos genéticos e da funcionalidade das variantes de risco genético, para esclarecer, de fato, os mecanismos causais da doença.⁽⁸⁾

Quanto às manifestações clínicas da SS, sabe-se que a mesma pode apresentar-se tanto como uma doença específica de um órgão quanto como uma doença sistêmica autoimune. No adulto, a síndrome seca, presente na maioria dos pacientes, é o grande marcador da doença, sendo representada principalmente pela xerostomia, xeroftalmia, ressecamento da mucosa laríngea e/ou faríngea e, em mulheres, da mucosa vaginal. A xerostomia pode cursar, além de outras manifestações, com o desenvolvimento de disfagia, candidíase oral, cáries dentárias, dificuldade de falar de forma contínua e necessidade de acordar durante a noite para se hidratar. A xeroftalmia, por sua vez, vem acompanhada de prurido intenso e vermelhidão ocular, com necessidade de uso contínuo de lágrimas artificiais.^(8,12) Na criança, contudo, as manifestações da síndrome seca aparecem de forma mais tardia, não estando presentes ao diagnóstico, mas tendendo a surgir mais tardiamente, no curso da evolução da doença, expressando-se de forma moderada. Ainda no que diz respeito à população pediátrica, a parotidite de repetição encontra-

se presente em aproximadamente 75% dos casos,⁽¹³⁾ caracterizando-se pelo acometimento unilateral ou bilateral e recidivante desta glândula. Associada a isso, a presença de cáries dentárias como consequência da xerostomia pode ser um forte indicador da SS em crianças.

Acometimentos extra glandulares dos sistemas pulmonar, cutâneo, articular, cardiovascular, nefro-urológico, nervoso e hematológico são frequentemente observados no curso da SS em adultos.⁽⁸⁾ Em crianças, por sua vez, as manifestações extra glandulares são raras e tendem a se restringirem mais ao sistema articular, através de artrites e/ou artralguas.⁽¹³⁾ Além das manifestações glandulares e extra glandulares, sintomas gerais como febre, perda de peso e fadiga costumam estar presentes, tanto na população adulta quanto na população pediátrica, embora sejam mais prevalentes em crianças.⁽⁵⁾

O diagnóstico em adultos se baseia na aplicação dos critérios da American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) do ano de 2016. Esse consiste na análise de 5 itens:

- Glândula salivar labial com sialadenite linfocítica focal e escore focal ≥ 1 focos/4 mm² (3 pontos),
- Anti-SSA/Ro-positivo (3 pontos),
- Escore coloração ocular ≥ 5 (ou escore de van Bijsterveld ≥ 4) em pelo menos um olho (1 ponto),
- Teste de Schirmer ≤ 5 mm/5 min. em pelo menos um olho (1 ponto),
- Taxa do fluxo salivar total não estimulado $\leq 0,1$ mL/min (1 ponto).

Faz-se necessária, pelo menos, uma pontuação maior ou igual a 4.⁽⁶⁾

Embora tais critérios sejam de extrema eficácia para o diagnóstico de SS em adultos, é sabido que os mesmos apresentam limitações que dificultam seu uso em meio à população pediátrica, em decorrência da diferente forma de apresentação clínica dessa patologia nesses dois grupos. Nesse sentido, não existe um conjunto específico de critérios diagnósticos voltados para a população infantojuvenil e, acabam sendo utilizados dados de forma isolada.⁽⁵⁾ Dessa forma, para o diagnóstico em crianças, valoriza-se a positividade do FAN, presente em mais de 78% dos casos, a positividade do anti-Ro (anti-SSA), presente em mais de 74% dos casos, a positividade do anti-La (anti-SSB), presente em cerca de 65% dos casos, e a positividade do

FR, também presente em cerca de 65% dos casos.⁽¹⁰⁾ Além disso, a hipergamaglobulinemia também é um dado relevante que contribui para o diagnóstico em crianças, estando presente entre 60 e 100% dos casos.^(13,14) Entretanto, é válido ressaltar que além dos marcadores sorológicos, a presença de biópsia de glândulas salivares evidenciando infiltração linfocítica e sialectasia em crianças tornam o diagnóstico mais preciso.⁽⁵⁾

Quanto aos principais diagnósticos diferenciais da SS infantojuvenil destacam-se a sarcoidose e as leucemias e linfomas infantis, que podem apresentar-se de forma similar ao acometimento autoimune da SS. A sarcoidose, assim como a síndrome em questão, pode cursar com adenopatia, sialoadenite e artrites.⁽¹⁵⁾ Além disso, como grande parte dos pacientes pediátricos abre o quadro com episódios de parotidite de repetição, doenças que cursam com tal manifestação também devem entrar na gama de diagnósticos diferenciais da SS. Entre elas destacam-se a parotidite recorrente juvenil, as infecções por *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, Citomegalovírus (CMV), EBV e a síndrome linfocitária infiltrativa pela infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).⁽¹³⁾

A abordagem multidisciplinar incluindo pediatra, reumatologista, oftalmologista, otorrinolaringologista e dentista é indispensável para o adequado tratamento de pacientes diagnosticados com SS. Embora os sintomas de síndrome seca nas crianças não sejam comuns ao diagnóstico, tendem a surgir no decorrer dos anos de evolução da doença. Nesse contexto, a utilização de lágrimas artificiais e ciclosporina tópica para o tratamento da xeroftalmia, bem como a utilização de agentes tópicos para promover a saliva e flúor para prevenir cáries no tratamento da xerostomia tornam-se necessários. Ademais, a utilização da hidroxycloquina reduz a fadiga e o mal-estar além de auxiliar no tratamento das dores musculoesqueléticas que podem eventualmente surgir. Em associação, o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e o uso do Metotrexato (MTX) são importantes no controle da artrite/artralgia. Por fim, os glicocorticóides também podem ser usados para esse propósito, em doses baixas e por curtos períodos. Ainda que o tratamento auxilie no controle clínico da doença, a SS é uma doença idiopática e incurável, que não pode ser prevenida.⁽¹⁵⁾

3 – OBJETIVOS

3.1 GERAL

Analisar, na literatura atual, os poucos estudos já disponibilizados a respeito da SS na população infantojuvenil, para, a partir daí, compreender sua apresentação, suas manifestações clínicas, seus métodos diagnósticos e suas formas de tratamento. Assim, será possível identificar e reconhecer as especificidades da patologia em questão em crianças e adolescentes.

3.2 ESPECÍFICOS

3.2.1. Especificar as características clínicas da doença na população infantojuvenil.

3.2.2. Enfatizar a importância de se considerar a SS como um diagnóstico diferencial em casos de parotidite de repetição.

3.2.3. Explicar a necessidade do diagnóstico precoce e do manejo terapêutico adequado da SS a fim de fornecer ao paciente uma adequada qualidade de vida.

3.2.4. Ampliar os conhecimentos sobre a SS para que ela não permaneça subdiagnosticada entre crianças e adolescentes.

4 – MATERIAIS E METÓDOS

Na presente monografia, vamos lançar mão de um relato de caso clínico de uma adolescente atendida no ambulatório de Reumatologia Pediátrica da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), e associá-lo a uma revisão da literatura sobre o tema. Além de utilizarmos o prontuário da paciente, o qual nos foi disponibilizado pelo orientador, a pesquisa bibliográfica foi realizada na biblioteca virtual online National Library of Medicine (PubMed®), a qual nos possibilitou selecionarmos textos que consideramos importantes para o tema que nos propusemos investigar. Os descritores utilizados na busca foram “Sjögren’s Syndrome”, “Pediatric Sjögren’s Syndrome”, “Sjögren’s Syndrome and JIA”, “Sjogren's Syndrome in child”, “overview of Sjogren's Syndrome” e “primary Sjogren's Syndrome in child”, com filtros para limitação de idade (“Child: birth-18 years” e “Adolescent: 13-18 years”) e tipo de artigos (“Review”). Após a seleção dos artigos, 28 no total, foi realizada uma leitura inicial dos resumos obtidos. Buscou-se verificar a aproximação com o tema a ser pesquisado, e, nesse caso, foram utilizados 16 artigos que foram considerados pertinentes.

5 – RELATO DE CASO

G.F.A.F, 15 anos, sexo feminino, branca, natural do Rio de Janeiro, estudante, deu entrada no NESA, HUPE, da UERJ, referindo dores articulares, em 06 de janeiro de 2017.

A paciente relatou ter iniciado, em outubro de 2016, quadro de artralgia em ombros, de caráter incapacitante, que migrava para grandes e pequenas articulações, sem melhora com o uso de analgésicos e AINEs, cessando de forma espontânea. Em associação, a paciente alegou também edema em articulações dos dedos das mãos e fadiga progressiva.

Em novembro de 2016, evoluiu com artralgia em quadril esquerdo, apresentando dificuldade de deambulação e mobilização, em concomitância à artralgia em outras articulações, com edema, rigidez matinal e sem a presença de sinais flogísticos. Diante desse cenário, a paciente procurou atendimento em uma emergência, tendo sido levantada a hipótese diagnóstica de dor do crescimento com indicação do uso de AINEs. Como não houve melhora efetiva dos sintomas, buscou novamente atendimento médico, dessa vez na emergência do Hospital das Forças Aéreas do Galeão (HFAG), onde levantou-se a suspeita de febre reumática. Nessa ocasião, foi encaminhada para o serviço de reumatologia, onde foi medicada com Penicilina G Benzatina e orientada a realizar exames laboratoriais. Tais exames evidenciaram a positividade de FAN e FR, tendo sido associado ao esquema terapêutico o uso de MTX, Ácido Fólico, Sulfato Ferroso e Prednisona. O uso desses medicamentos culminou com a melhora dos sintomas de artralgia, ainda sem um diagnóstico definido.

Ademais, a paciente mencionou refluxo vesico-ureteral, diagnosticado aos 3 anos de idade, caxumba em 2011 e aumento recorrente da glândula parótida desde a infância. O último episódio de parotidite ocorreu próximo ao momento da consulta, em 2017, tendo evoluído com edema e dor em parótida esquerda, com duração de aproximadamente duas semanas.

Ao exame físico, a paciente, pesando 48,850 quilos, com estatura de 160,5 centímetros e Tanner M4P4, encontrava-se em bom estado geral, hidratada, normocorada, anictérica, acianótica, com boa perfusão capilar periférica e pulsos amplos. Apresentava discreta hiperemia conjuntival em esclera esquerda, discreto aumento da glândula parótida à esquerda e úlcera em

cavidade oral e na língua. O exame do aparelho respiratório, cardiovascular e do abdômen encontrava-se sem alterações. Por outro lado, a avaliação músculo esquelética evidenciava dor em articulação interfalângiana proximal do 4º dedo da mão direita, em punho direito, em ombro direito e esquerdo, cotovelo esquerdo e joelhos direito e esquerdo.

Após a avaliação médica, optou-se pelo desmame de Prednisona, suspensão da Penicilina G Benzatina, continuidade ao uso do MTX e Dipirona, se dor. Em associação, solicitou-se nova leva de exames laboratoriais, cintilografia de glândulas salivares, exame de fundo de olho, biomicroscopia, investigação de olho seco e biópsia labial.

Já na primeira consulta, exames laboratoriais revelaram a positividade dos autoanticorpos anti-Ro (anti-SSA), anti-La (anti-SSB), FR e FAN, bem como a condição de hipergamaglobulinemia. Ao longo das consultas de retorno, evidenciaram-se, ainda, os seguintes resultados:

- Cintilografia das Glândulas Salivares (10/01/2017): dentro dos padrões de normalidade.
- Ecodopplercardiografia (15/02/2017): pequeno prolapso em ambos os folhetos mitrais, sem sinais de degeneração mixomatosa ao exame transtorácico.
- Laboratório (16/02/2017): VHS = 44, HTLV negativo, C3 = 161/90, C4 = 37/10, FR positivo (81,9/15,9), anticorpo anti-Ro 240/10, anticorpo anti-La 78/10, anticorpo anti-DNA negativo, anticorpo anti-SM negativo, anticorpo anti-RNP negativo, LAC negativo.
- Biópsia de Lábio Inferior (29/03/2017): sialoadenite crônica focal (classe II de Chisholm e Mason para SS).
- Biomicroscopia (30/03/2017): olho direito seco breakup time (BUT) < 5 segundos e olho esquerdo com ceratite pontuada superficial inferior.
- Fundoscopia (30/03/2017): sem alterações.
- Conclusão da investigação de olho seco (30/03/2017): olho seco moderado.
- Campimetria Computadorizada (13/04/2017): em ambos os olhos limiar foveal e sensibilidade retiniana dentro dos padrões de normalidade.

- Ressonância Magnética (RM) de Punho Direito (31/01/2018): moderada sinovite associada a erosões periarticulares no semilunar e no escafoíde, devendo ser considerada a possibilidade de artropatia inflamatória.
- Autoanticorpo anti-CCP (20/03/2018): 18 EliA U/mL.
- Ultrassonografia (USG) de Pé Esquerdo (25/06/2018): espessamento sinovial na articulação metatarsofalangeana do 5º dedo, com correção líquida medindo 16 milímetros, com finos ecos no seu interior.
- USG de Pé Direito (25/06/2018): pequena coleção líquida de permeio ao tendão flexor do 5º configurando tenossinovite.
- Exame Oftalmológico (18/07/2018): não há contraindicação ao uso de hidroxicloroquina.
- RM de Punho Direito (26/07/2018): erosões ósseas na face articular distal do escafoíde e do semilunar, com edema ósseo associado neste último, bem como na porção volar da superfície articular do rádio. Diminutos cistos subcorticais no capitato. Derrame articular radiocarpal e unocarpal com discreto espessamento da sinóvia associado por sinovite.
- RM de Punho Direito (21/11/2019): sinovite proliferativa do punho associada a erosões ósseas nas bases do 2º ao 4º metacarpos, extremidade distal do rádio e da ulna e notadamente dos ossos do carpo. Tendinopatia associada a tenossinovite dos extensor ulnar do carpo. Leve tenossinovite dos extensores radiais longo e curto do carpo.
- RM de Punho Esquerdo (21/11/2019): mínimo derrame articular rádio e ulnocarpal, médio-carpal e carpo-metacarpal, associado ao importante espessamento e impregnação de contraste da sinóvia, indicativo de sinovite. Observaram-se erosões ósseas nas bases do 2º ao 4º metacarpos, incipientes na extremidade distal do rádio e da ulna, e mais evidentes nos ossos do carpo, notadamente no capitato e hamato. O aspecto é compatível com sinovite proliferativa. Mínima quantidade de líquido na bainha dos tendões extensores radiais longo e curto do carpo, extensor ulnar do carpo, sugerindo tenossinovite.

Após a análise de todos os resultados, confirmou-se a hipótese diagnóstica de SS, levantada desde a primeira consulta no NESA, pela análise do quadro clínico associada à

positividade dos autoanticorpos. A paciente permaneceu sendo acompanhada pelo NESA até 31 de agosto de 2020, com pequenas queixas associadas à sintomatologia da doença e pontuais modificações terapêuticas no decorrer dos anos.

6 – DISCUSSÃO

Com base no caso clínico exposto anteriormente, e levando em conta a análise dos artigos científicos consultados, evidenciamos que a SS é uma condição autoimune rara em crianças. Tendo em vista que os critérios diagnósticos utilizados em adultos diferem daqueles utilizados em crianças, e em decorrência da atipia das manifestações clínicas quando comparadas aos adultos, a identificação de sua presença pode ser difícil de se estabelecer. Nesse contexto, a SS infantojuvenil acaba sendo considerada uma patologia muitas vezes subdiagnosticada. Conforme evidenciado em revisões bibliográficas utilizadas, essa patologia acomete predominantemente crianças do sexo feminino, com idade média entre 9 e 10 anos ao diagnóstico.^(1,10)

No caso clínico em questão, conforme evidenciado pela análise das referências bibliográficas utilizadas, pode-se observar o acometimento da glândula parótida desde a infância, antes mesmo do surgimento de outros sintomas característicos da doença. Em crianças, o aumento recorrente das parótidas é a manifestação clínica mais frequentemente envolvida nos casos de SS, estando presente em aproximadamente 70% dos pacientes.⁽¹⁰⁾ Diante do exposto, destaca-se a importância de que todos os pacientes pediátricos com parotidite de repetição sejam avaliados quanto a um possível diagnóstico de SS, bem como para outras condições que englobem o edema recorrente de parótidas.

O caso clínico de G.F.A.F evidencia, já na primeira consulta, uma discreta hiperemia conjuntival em esclera esquerda, bem como a presença de ulcerações em cavidade oral e na língua. No entanto, segundo a literatura consultada sobre o tema, os sintomas da síndrome seca em crianças são menos observados no momento do diagnóstico quando comparado aos adultos. Revisões bibliográficas evidenciaram que somente 12,5% das crianças apresentavam xerostomia e xeroftalmia no momento do diagnóstico, ao passo que 37,5% das crianças desenvolviam tais sintomas no curso da evolução da SS.⁽¹³⁾ Em decorrência de tais manifestações de síndrome seca no caso clínico da paciente, já desde o princípio foi recomendado à mesma o uso de lágrima artificial e substituto salivar (saliva artificial), assim como acompanhamento regular com um oftalmologista.

Alguns acometimentos extra glandulares podem ser observados no curso clínico da doença. A artralgia e a artrite, observadas no caso clínico examinado, estão presentes em cerca de 10% dos casos de SS infantojuvenil.^(13,14) Embora as referências bibliográficas abordem pouco as características da artralgia e da artrite, na paciente apresentada neste trabalho, tais sintomas se manifestaram de forma migratória e incapacitante, acometendo grandes e pequenas articulações e sendo pouco responsivos ao uso de AINEs. Outra manifestação aqui também encontrada foi a fadiga progressiva, que pode estar presente em até 7,5% dos pacientes com SS infantojuvenil.⁽³⁾ Febre e edema de glândulas submandibulares, embora não evidenciados por esta paciente, podem estar presentes em cerca de 10% e 5% dos casos de SS na população pediátrica, respectivamente.

A nível laboratorial, no presente relato de caso, já desde o princípio a paciente apresentava a positividade de FAN, FR, anti-Ro (anti-SSA), anti-La (anti-SSB), bem como hipergamaglobulinemia, Conforme verificado pela análise do acervo bibliográfico, a positividade do FAN é quase constante, estando presente em 78% dos pacientes pediátricos.^(10,13) Além disso, 74% dos pacientes infantojuvenis apresentam positividade de anti-Ro (anti-SSA), 65% de anti-La (anti-SSB), 65% de FR⁽¹⁰⁾ e 60 a 100% apresentam hipergamaglobulinemia.⁽¹³⁾ A positividade desses autoanticorpos colabora para a identificação da doença, visto que é o principal auxiliador para o diagnóstico em crianças.^(13,14) O caso clínico da paciente G.F.A.F reforçou que a positividade desses autoanticorpos pode ser verificada antes mesmo do surgimento da clínica exuberante da doença, conforme evidenciado na literatura examinada.

A biópsia das glândulas salivares é tão importante quanto a positividade dos autoanticorpos para o diagnóstico da SS infantojuvenil. A biópsia de lábio inferior da paciente descrita no caso clínico evidenciou a presença de sialoadenite crônica focal, com infiltrado linfocítico em grau moderado. O achado histológico de focos linfocíticos é encontrado na maior parte dos pacientes, sendo considerado padrão ouro para o diagnóstico.^(1,10) Assim, embora o diagnóstico da doença seja dificultado em crianças pelas divergentes manifestações clínicas em comparação aos adultos, e pela ausência de critérios diagnósticos específicos para essa faixa etária, o mesmo se torna facilitado pela associação da positividade de autoanticorpos com a positividade da biópsia das glândulas salivares.⁽¹⁰⁾

Embora os critérios ACR/EULAR não sejam validados para serem utilizados em crianças, em decorrência da divergente forma de apresentação clínica quando comparada aos adultos, a ausência de um critério diagnóstico específico para a população infantojuvenil associada aos poucos estudos sobre a SS na pediatria, faz com que esses critérios sejam frequentemente utilizados. O caso da paciente G.F.A.F, analisado sob o viés dos critérios ACR/EULAR fecharia o diagnóstico, uma vez que são necessários 4 ou mais pontos. Nesse caso a paciente completaria 6 pontos, ao se acrescentar a positividade do autoanticorpo anti-Ro (anti-SSA) e ainda a presença de sialoadenite crônica focal com infiltrado linfocítico em grau moderado na biópsia de lábio inferior.

Em síntese, o caso clínico da paciente G.F.A.F. confirma o que foi descrito nas referências bibliográficas utilizadas neste trabalho. Se por um lado a epidemiologia típica da SS infantojuvenil foi encontrada neste caso clínico, por outro, manifestações clínicas iniciais divergentes das encontradas em adultos, como, por exemplo, a parotidite de repetição, além da positividade de autoanticorpos e da biópsia de glândula salivar sugestiva, também foram observadas. Associado a isso, diante do arsenal de manifestações extraglandulares possíveis de serem encontradas, esta paciente apresentou as mais frequentes delas. A saber, a artralgia e a artrite.

7 – CONCLUSÃO

O presente trabalho procurou dar visibilidade à SS infantojuvenil, por ser uma doença pouco explorada na literatura médica. Através da análise das referências bibliográficas aqui utilizadas, e também do caso clínico em questão, concluiu-se que a SS infantojuvenil é uma doença rica em manifestações clínicas específicas para essa faixa etária populacional. A identificação e o reconhecimento dessa patologia, bem como seus diagnósticos diferenciais, são de suma importância para o manejo clínico e terapêutico dessa doença, a fim de evitar complicações precoces e funcionais.

Um outro aspecto que vale a pena aqui destacar é que embora não existam critérios clínicos específicos para a população pediátrica, a presença de determinados elementos no curso clínico dessa síndrome em crianças, tais como a positividade dos autoanticorpos e da biópsia das glândulas salivares, possibilitam o diagnóstico.

Assim sendo, foi também possível constatar que mais estudos são necessários para elucidar as muitas dúvidas ainda existentes a respeito da SS infantojuvenil. A elaboração de um critério diagnóstico específico para essa faixa etária seria uma ferramenta facilitadora de grande utilidade, a qual tornaria o diagnóstico desta patologia efetivamente universal.

Por conseguinte, embora não tenha pretendido esgotar todas as imprecisões que ainda precisam ser esclarecidas no que diz respeito ao diagnóstico da SS infantojuvenil, este estudo constituiu-se em uma tentativa de reflexão sobre a importância de se ampliarem os conhecimentos a respeito desta patologia, o que certamente possibilitaria que um maior número de profissionais tivesse a SS como uma hipótese diagnóstica, sobretudo nos casos de parotidite de repetição. Em assim sendo, essa síndrome se tornaria menos subdiagnosticada, o que representaria um avanço considerável.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Civilibal M, Canpolat N, Yurt A, Kurugoglu S, Erdamar S, Bagci O, et al. A child with primary Sjögren syndrome and a review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)*. 2007 Oct;46(8):738–42.
2. Wang J, Zhou L, Liu B. Update on disease pathogenesis, diagnosis, and management of primary Sjögren's syndrome. Vol. 23, *International Journal of Rheumatic Diseases*. Blackwell Publishing; 2020. p. 723–7.
3. Longhi BS, Appenzeller S, Centeville M, Gusmão RJ, Marini R. Primary sjögren's syndrome in children: Is a family approach indicated? *Clinics*. 2011;66(11):1991–3.
4. V. Manfrè, G. Cafaro, I. Riccucci, A. Zabotti, C. Perricone, H. Bootsma, et al. One year in review 2020: comorbidities, diagnosis and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 [cited 2021 May 16]; Available from: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16073>
5. Virdee S, Greenan-Barrett J, Ciurtin C. A systematic review of primary Sjögren's syndrome in male and paediatric populations. *Clin Rheumatol*. 2017 Oct 1;36(10):2225–36.
6. Siqueira W, Departamento C, Medicina F De, Paulo UDS. Síndrome de Sjögren primária : aspectos relevantes para os dentistas. 2017;1–11.
7. Basiaga ML, Stern SM, Mehta JJ, Edens C, Randell RL, Pomorska A, et al. Childhood Sjögren syndrome: Features of an international cohort and application of the 2016 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(7):3144–55.
8. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2016;2(July):1–20. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>

9. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary sjögren's syndrome: Beyond exocrine glands. *Reumatismo*. 2017;69(3):93–100.
10. Moy MM, Mandel L. Identifying primary Sjögren syndrome in children: Case report. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(12):2485–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.07.003>
11. Araújo CV de, Silva NM, Souza PGVD de. Fisiopatologia da Síndrome de Sjögren e sua dificuldade diagnóstica. *Res Soc Dev*. 2021;10(7):e41010716989.
12. Both T, Dalm VASH, Martin van Hagen P, Van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: Beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Int J Med Sci*. 2017;14(3):191–200.
13. Hamzaoui A, Harzallah O, Attia S, Njim L, Attig C, Kairallah M, et al. Le syndrome de Goujerot-Sjogren juvénile : À propos de 3 cas. *Arch Pediatr*. 2010;17(11):1531–4.
14. Majdoub I, Kallel S, Hsairi M, Snoussi M, Charfi M, Ben Halima A, et al. Syndrome de Goujerot-Sjögren primitif de l'enfant : à propos d'un cas. *Arch Pediatr*. 2017 Dec 1;24(12):1249–52.
15. Tarvin SE, O'Neil KM. Systemic Lupus Erythematosus, Sjögren Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2018;65(4):711–37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.04.001>
16. P. Woo. Sjögren syndrome: an unexpected disease occurring fourteen years after oligoarticular onset juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Rheumatol* [Internet]. 2002; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/41/10/1190/2912052>