

## Bronquiectasias associadas à síndrome de Sjögren\*

SIMONE APARECIDA CÂMARA TECCHIO<sup>1</sup>, JOSÉ ANTÔNIO BADDINI MARTINEZ<sup>2</sup>,  
ADRIANA INÁCIO DE PÁDUA<sup>3</sup>, JOÃO TERRA FILHO<sup>2</sup>

Diversas formas de comprometimento pulmonar têm sido descritas na síndrome de Sjögren, incluindo raros casos em que bronquiectasias foram o achado predominante. Relata-se o caso de uma paciente com história de infecções respiratórias de repetição e dispnéia progressiva de longa evolução, cuja tomografia computadorizada de alta resolução evidenciava inúmeras bronquiectasias. A revisão de uma biópsia pulmonar realizada no início dos sintomas mostrava alterações bronquiolares de natureza inflamatória e fibrótica. Apesar da presença de sintomas de síndrome seca há anos, o diagnóstico de ss foi feito apenas tardiamente. São discutidos os possíveis mecanismos patogênicos que possam ter levado ao desenvolvimento das bronquiectasias e a necessidade de um apurado senso clínico para o diagnóstico precoce de tais condições. (*J Pneumol* 2000;26(4):214-217)

### *Bronchiectasis associated to Sjögren syndrome: case report*

*Different kinds of pulmonary impairment have been described in Sjögren syndrome, including rare cases of bronchiectasis. The authors report a female patient with a history of episodes of respiratory infections and progressive breathlessness whose high resolution computerized tomography revealed bronchiectasis. A former open lung biopsy showed bronchiolar inflammatory and fibrotic changes. The diagnosis of Sjögren syndrome was made only late in the evolution, although sicca syndrome symptoms had been present for years. The authors discuss the potential pathogenic mechanisms involved in the development of the bronchiectasis and the need for a high degree of clinical medical skill for the early diagnosis of such conditions.*

*Descritores* – síndrome de Sjögren; bronquiectasia; bronquiolite  
*Key words* – Sjögren syndrome; bronchiectasis; bronchiolitis

*Síglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho*

SS – Síndrome de Sjögren  
LIP – Pneumonia intersticial linfocítica  
UIP – Pneumonia intersticial usual  
TCAR – Tomografia computadorizada de alta resolução  
CPT – Capacidade pulmonar total  
CVF – Capacidade vital forçada  
VEF<sub>1</sub> – Volume expiratório forçado no primeiro segundo  
FEF<sub>25-75%</sub> – Fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% do volume da CVF

### INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjögren (ss) é uma doença inflamatória auto-imune, crônica e multissistêmica, caracterizada pela presença de infiltrados linfocitários difusos em glândulas exócrinas e em diversos outros órgãos<sup>(1-3)</sup>. Clinicamente, traduz-se por sintomas de xerostomia e xerofthalmia, havendo tanto formas primárias como também quadros as-

sociados a doenças do tecido conectivo, tais como artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico. A incidência do envolvimento pulmonar na ss descrita em diversos estudos tem variado amplamente, provavelmente devido a diferenças de sensibilidade dos diferentes métodos diagnósticos utilizados<sup>(4-6)</sup>. As manifestações mais frequentemente relatadas são as pneumonites intersticiais difusas, incluindo a pneumonia intersticial linfocítica (LIP), pneumonia intersticial usual (UIP), pneumonia intersticial não específica e formas de bronquiolite folicular, constrictiva e proliferativa<sup>(4-6)</sup>. Além disso, há a descrição na literatura de alguns poucos casos de ss nos quais bronquiectasias

\* Trabalho realizado na Divisão de Pneumologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

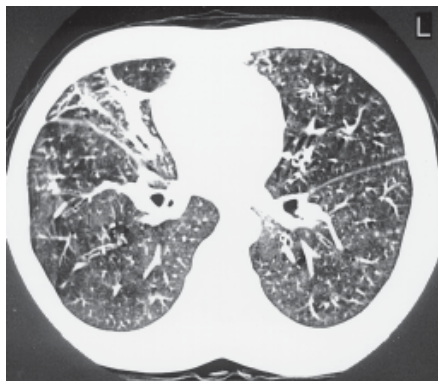
1. Acadêmica de Medicina.
2. Professor Doutor.
3. Residente de terceiro ano.

*Endereço para correspondência* – José Antônio Baddini Martinez, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Av. Bandeirantes, 3.900 – 14048-900 – Ribeirão Preto, SP. Tel.: (16) 602-2531; Fax: (16) 633-6695; E-mail: jabmarti@fmrp.usp.br

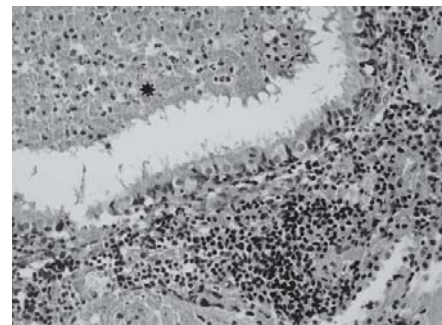
Recebido para publicação em 5/10/99. Reapresentado em 3/12/99. Aprovado, após revisão, em 18/4/00.



**Figura 1** – Radiografia simples de tórax com infiltrado reticular grosseiro e áreas de faveolamento



**Figura 2** – TCAR mostrando nódulos centrilobulares, áreas de hipertransparência e bronquiectasias



**Figura 3** – Biópsia pulmonar: área de bronquiectasia exibindo infiltrado inflamatório peribronquiolar, predominante linfocitário e material fibrinoleucocitário intraluminal (\*). (HE, 400x)

foram um achado predominante<sup>(7-9)</sup>. Nesta comunicação os autores relatam o caso de uma paciente com queixas respiratórias e bronquiectasias de longa duração, em que o reconhecimento da associação etiológica com ss foi feito apenas tardiamente na evolução.

## RELATO DO CASO

Uma mulher de 50 anos, branca, casada, do lar, foi admitida em nosso hospital com quadro de rouquidão e tosse produtiva com expectoração amarelada há aproximadamente dez anos. Há oito anos havia iniciado dispnéia aos esforços de caráter progressivo, com piora acentuada nos últimos meses, no momento surgindo para pequenas atividades, tais como banhar-se ou vestir-se. Ao longo desses anos apresentou diversos episódios de exacerbação dos sintomas, às vezes acompanhados de febre, e que cediam com o uso de antibióticos. Referia ainda perda de 15 quilos desde o início da doença. A paciente negava dores articulares, lesões cutâneas ou perda de cabelo e nunca havia sido fumante. De antecedentes profissionais referia ter trabalhado como lixadeira de cerâmica entre os 41 e os 46 anos de idade, tendo abandonado a ocupação há quatro anos. Devido a sua sintomatologia procurou auxílio em diferentes serviços médicos, tendo sido submetida a inúmeros exames subsidiários, inclusive a uma biópsia pulmonar a céu aberto há cinco anos. Vinha sendo medicada com antibióticos, corticosteróides em baixas doses e broncodilatadores, apresentando, entretanto, apenas curtos períodos de melhora. Uma história clínica detalhada, nessa internação, obteve queixas de ressecamento nasal, bucal e ocular há pelo menos seis anos, com piora acentuada nos últimos meses. Ao exame físico encontrava-se em regular estado geral, emagrecida, taquipnéica (frequência respiratória = 36ipm), cianótica e com baqueteamento digital. A inspeção do tórax mostrava cicatriz de toracotomia em campo médio direito. A ausculta

pulmonar revelava murmúrio vesicular simétrico com rôncos esparsos e estertores grossos e finos em bases. O restante do exame físico não mostrava anormalidades.

A radiografia de tórax revelou volumes pulmonares preservados e a presença de infiltrado reticular grosseiro, com tendência a concentrar-se nas regiões peri-hilares e basais, contendo de permeio áreas de aspecto areolar (Figura 1). A tomografia de tórax de alta resolução (TCAR) evidenciou doença centrada em vias aéreas, com a presença de nódulos centrilobulares, espessamento septal e bronquiectasias difusas (Figura 2).

Os dados funcionais respiratórios evolutivos da paciente, obtidos todos no mesmo laboratório, encontram-se na Tabela 1. Ao longo de quatro anos observou-se a ocorrência de alterações obstrutivas, seguidas pelo desenvolvimento de um padrão ventilatório misto. A acentuada redução do FEF<sub>25-75%</sub> sugere grave comprometimento das vias aéreas periféricas. Observou-se ainda a deterioração progressiva das trocas gasosas, instituindo-se ao final hipoxemia e hipercapnia de grau acentuado.

**TABELA 1**  
Evolução longitudinal das provas de função pulmonar e gases arteriais obtidos em ar ambiente

	Admissão	17 meses	4 anos
CPT (% prev.)	94,4	109,4	87,5
VR (% prev.)	91,7	130	180
CVF (% prev.)	88	86,4	36,3
VEF <sub>1</sub> (% prev.)	77,3	55,0	30,0
VEF <sub>1</sub> /CVF (%)	77,3	57,9	75,0
FEF <sub>25-75%</sub> (% prev.)	60,7	23,1	12,0
pH	7,35	7,38	7,42
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	75,2	63,0	46,3
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	41,3	40,2	52,8

Uma fibroscopia das vias aéreas superiores revelou a presença de grande quantidade de secreção amarelada na glote e traquéia, proveniente dos brônquios. Havia ainda edema e hiperemia das pregas vocais, com a presença de lesões verrucosas em toda a região supraglótica. O estudo anatomopatológico de tais lesões revelou apenas processo inflamatório crônico inespecífico.

O exame oftalmológico especializado mostrou diminuição do filme lacrimal, ulcerações de córnea e teste rosabengala positivo. Uma biópsia labial evidenciou infiltração linfocitária de glândulas salivares. A pesquisa de autoimunidade foi positiva para anticorpos anti-Sm e fator reumatóide. Os títulos de anti-Ro, anti-La e fator antinúcleo foram negativos.

A biópsia pulmonar a céu aberto realizada há cinco anos foi obtida e revista por patologista com especial interesse na área da pneumologia. Foram observadas alterações de distribuição axial comprometendo estruturas brônquicas de médio e pequeno calibre, com infiltrado linfoplasmocitário e áreas de deformação mural (Figura 3). Em diversos pontos havia a formação de traves fibróticas comprometendo bronquíolos e, por extensão, a rede arteriolar, deformando-a igualmente. O interstício septal estava pouco acometido por infiltrado inflamatório crônico discreto.

Diagnóstico final: 1) síndrome de Sjögren; 2) bronquiectasias.

## DISCUSSÃO

A paciente apresentada procurou diversos serviços médicos com queixas respiratórias progressivas de longa evolução. Embora não soubesse determinar a época do seu início com precisão, também apresentava sintomas crônicos compatíveis com uma síndrome seca. Porém, ao que tudo indica, os últimos sintomas não foram adequadamente investigados ou interpretados como possivelmente relacionados ao seu quadro respiratório.

Como é bem sabido, as principais manifestações clínicas da ss são a ceratoconjuntivite seca e a xerostomia<sup>(1-3)</sup>. Entretanto, até hoje não existem critérios claramente definidos para sua definição. De acordo com Fox *et al.*<sup>(2)</sup>, o diagnóstico da síndrome se fará quando estiverem presentes os seguintes critérios: 1) ceratoconjuntivite seca confirmada pelo teste de Schirmer ou pela coloração excessiva do epitélio corneal com rosa bengala; 2) xerostomia sintomática; 3) infiltração linfocitária periglandular demonstrada em biópsia labial ou da glândula parótida; e 4) evidência laboratorial de autoimunidade demonstrada por fator reumatóide, FAN, anti-Ro ou anti-La positivos. Já para Vitali *et al.*<sup>(3)</sup>, a ausência de auto-anticorpos não afasta a doença.

A nossa paciente preencheu todos os critérios advogados por Fox *et al.*<sup>(2)</sup>. Ainda que a pesquisa para anticor-

pos anti-Sm tenha sido positiva, uma investigação diagnóstica completa e seu seguimento clínico por mais de um ano não evidenciaram manifestações clínicas ou laboratoriais típicas de nenhuma doença específica do tecido conectivo. Portanto, muito embora a paciente ainda possa vir a apresentar manifestações que nos permitam diagnosticá-la como portadora de outra doença vascular do colágeno, tal como lúpus ou artrite reumatóide, no momento acreditamos que o diagnóstico mais adequado seja o de síndrome de Sjögren primária. Vale salientar ainda que, muito embora bronquiectasias venham sendo reconhecidas como uma manifestação freqüente em pacientes com artrite reumatóide, com incidências variando entre 3 e 30% na dependência da metodologia e populações estudadas, o presente caso não preenche critérios da *American Rheumatism Association* para tal diagnóstico<sup>(10,11)</sup>.

As manifestações pulmonares não são achados incomuns em pacientes com ss<sup>(4-6)</sup>. Entretanto, por causa da alta associação com as doenças do tecido conectivo, freqüentemente é difícil determinar com precisão se as manifestações são devidas à síndrome unicamente ou à colagenose de base. A doença intersticial pulmonar é provavelmente a anormalidade respiratória mais comum em pacientes com ss primária. Em nosso meio, Deheinzelin *et al.*<sup>(6)</sup> encontraram anormalidades restritivas em 45% de 20 pacientes estudados. Além disso, 25% desses pacientes mostraram valores de FEF<sub>25-75%</sub> abaixo de 65% do previsto, sugerindo a freqüente presença de disfunção em pequenas vias aéreas. Em 12 pacientes nos quais foram realizadas biópsias pulmonares, diferentes tipos de alterações histológicas foram encontradas, variando desde infiltrados linfocitários peribronquiolares discretos até quadros avançados de fibrose com áreas de faveolamento. Bronquiolite folicular foi caracterizada em dois pacientes (17%) e pneumonia intersticial linfocítica em cinco casos (42%). Vale ainda lembrar que pacientes com ss têm maior propensão para o desenvolvimento de doenças linfoproliferativas<sup>(4,5)</sup>.

Muito embora bronquiectasias sejam reconhecidas como uma potencial complicação pulmonar em pacientes com ss, esta é uma manifestação incomum, poucos casos tendo sido descritos na literatura<sup>(7-9)</sup>. Como bronquiectasias são uma condição relativamente comum na população, essa poderia ser uma associação fortuita. Entretanto, diversas alterações bronquiais e bronquiolares têm sido descritas em ss. Um achado tido como freqüente é a chamada xerotraquéia<sup>(4-7)</sup>. Os pacientes com ss podem desenvolver ressecamento da laringe, traquéia e árvore brônquica central, cujas manifestações principais são rouquidão, secreções espessas e tosse seca de difícil controle. Esse é um diagnóstico predominantemente clínico, muito embora atrofia e infiltração linfocitária das glândulas mu-

cosas brônquicas e traqueais já tenham sido descritas<sup>(4-7)</sup>. Admite-se que essa condição acometa 20% dos pacientes com SS, incluindo aí as formas primárias e secundárias. A esse tipo de alteração é atribuída a ocorrência de episódios recorrentes de pneumonia e o potencial para surgimento de bronquiectasias. Recentemente, estudos histológicos realizados em biópsias de brônquios de grande calibre revelaram que as alterações inflamatórias não se restringem apenas ao nível glandular, mas acometem igualmente o epitélio respiratório com infiltrações por linfócitos CD-4<sup>(12)</sup>.

Outra condição bronquiolar que pode acometer raramente pacientes com doenças do tecido conectivo, assim como pacientes com SS, é a bronquiolite obliterante ou bronquiolite constritiva<sup>(4,5,13)</sup>. As alterações histológicas de natureza fibrótica ocorrem principalmente ao nível dos bronquíolos proximais, levando à obstrução de pequenas vias aéreas e ao desenvolvimento de alterações funcionais obstrutivas e restritivas irreversíveis. De fato, bronquiectasias e infecções pulmonares de repetição são um achado dominante em fases avançadas do distúrbio, como frequentemente observado em casos de rejeição crônica de transplantes pulmonares, e na doença do enxerto contra hospedeiro dos transplantados de medula óssea<sup>(13,14)</sup>.

No presente caso, os achados histológicos da biópsia pulmonar obtida cinco anos antes da internação mostraram um quadro inflamatório crônico bronquiolar de aspecto celular linfomonocitário associado a áreas de obstrução fibrótica. Tais alterações poderiam refletir a ocorrência de inflamação bronquiolar pelo ressecamento das vias aéreas, como também ser manifestação inicial de uma bronquiolite constritiva secundária a agressão imune. Muito

embora os achados tomográficos encontrados não sejam os mais típicos para essa condição, acreditamos que ela não possa ser completamente descartada diante da rápida e grave deterioração da função respiratória observada, especialmente ao longo dos últimos três anos.

Deheinzelin *et al.*<sup>(6)</sup> observaram melhora funcional respiratória em 11 pacientes com SS primário em resposta à azatioprina quando comparados com nove indivíduos não tratados. A paciente agora apresentada procurou serviço médico com um quadro de insuficiência respiratória crônica avançada, em que infecções respiratórias de repetição e a presença de bronquiectasias foram um achado marcante. Suas queixas de síndrome seca datavam de anos, mas até aquele momento não haviam sido adequadamente valorizadas. A nosso ver, a evolução da presente paciente poderia ter sido outra, caso sua condição houvesse sido reconhecida precocemente e tratamento adequado instituído previamente. No momento, um controle adequado da sua doença vem sendo obtido com oxigenoterapia contínua, corticóide oral em baixas doses, gamicina na forma de aerossol profilático e broncodilatadores inalados, quando necessários. Optamos por não introduzir terapia imunossupressora com azatioprina e corticóides em altas doses, devido à fase avançada da doença pulmonar e ao risco da ocorrência de outros episódios de infecções respiratórias

## AGRADECIMENTO

Os autores agradecem à Prof. Dra. Simone Gusmão Ramos, do Departamento de Patologia da FMRP-USP, pela revisão e documentação do material anatomopatológico.

## REFERÊNCIAS

1. Fox RI, Howell FV, Bane RC, Michelson P. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathologic features. *Semin Arthritis Rheum* 1984;14:77-105.
2. Fox RI, Robinson CA, Curd JC, Kozin F, Howell FV. Sjögren's syndrome - Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum* 1986; 29:577-585.
3. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Bencivelli G, Bernstein RM, Bjersum KB, Braga S, Coll J, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993;36:340-347.
4. King TE. Connective tissue disease. In: Schwarz MI, King TE, eds. *Interstitial lung disease*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: BC Decker Inc, 1998; 451-505.
5. Wise RA. Pulmonary complications in collagen vascular disease. In: Lynch JP, DeRemee RA. *Immunologically mediated pulmonary diseases*, 1<sup>st</sup> ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1991;40-88.
6. Deheinzelin D, Capelozzi VA, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PHN, Carvalho CRR. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:794-799.
7. Strimlan C, Rosenow E, Divertie M. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976;70:354-361.
8. Fairfax AJ, Haslam PL, Pavia D, Sheahan NF, Bateman JRM, Agnew JE, Clarke SW, Turner-Warwick M. Pulmonary disorders associated with Sjögren's syndrome. *Q Med J* 1981;199:279-295.
9. Robinson DA, Meyer CF. Primary Sjögren's syndrome associated with recurrent sinopulmonary infections and bronchiectasis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:263-264.
10. Perez T, Remy-Jardin M, Cortet B. Airways involvement in rheumatoid arthritis: clinical, functional and HRCT findings. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1658-1665.
11. Allain J, Saraux A, Guedes C, Valls I, De Vauchelle V, Le Goff P. Prevalence of symptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:531-537.
12. Papiris SA, Saetta M, Turato G, La Corte R, Trevisani L, Mapp CP, Maestrelli P, Fabbri LM, Potena A. CD4-positive T-lymphocytes infiltrate the bronchial mucosa of patients with Sjögren's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:637-641.
13. Colby TV. Bronchiolitis: pathologic considerations. *Am J Clin Pathol* 1998;109:101-109.
14. Martinez JAB. Bronquiolites. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N., eds. *Pneumologia: atualização e reciclagem*. 1<sup>a</sup> ed. São Paulo: Atheneu, 1998;3:378-385.