

Sarcoidose: desafios na prática clínica

Sarcoidosis: challenges in clinical practice

José Galvão-Alves

Membro Titular da Academia Nacional de Medicina
Professor Titular de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Fundação Técnico-Educacional Souza Marques
Professor Titular de Pós-Graduação em Gastroenterologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro
Chefe da 18ª Enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do Rio de Janeiro

Bruna Cerbino de Souza

Médica do Staff do Hospital Pró-Cardíaco (RJ)
Membro Titular da Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG)
Membro Titular da Sociedade Brasileira de Clínica Médica (SBCM)
Médica da 18ª enfermaria da Santa Casa da Misericórdia do RJ – Serviço do Prof. José Galvão-Alves

Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Professor Emérito. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)
Professor Titular. Anatomia Patológica. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)
Membro Titular da Academia Nacional de Medicina

Correspondência

Prof. José Galvão-Alves

Rua Sorocaba, 477 / sala 202 - Botafogo
Rio de Janeiro - RJ - CEP 22271-110
e-mail: jgalvaorj2014@gmail.com

RESUMO

Sarcoidose é uma desordem granulomatosa rara, multissistêmica, de etiologia desconhecida e prevalência mundial. Os pulmões representam o local mais comumente atingido, no entanto, virtualmente, qualquer órgão pode ser acometido. Tal condição possui um amplo espectro de manifestações e curso clínico variado, tornando-a um desafio diagnóstico, haja vista sua capacidade de mimetizar diferentes condições. Seu diagnóstico se baseia em achados clinicopatológicos e na exclusão de outras doenças granulomatosas. Sua principal característica histopatológica é a presença de granulomas não caseosos. A corticoterapia representa a terapêutica adotada na sarcoidose, e está indicada diante da presença de sintomas, risco de progressão da doença e falência orgânica.

Palavras-chave: sarcoidose; lombalgia; investigação adenomegalia; nefrolitíase

ABSTRACT

Sarcoidosis is a rare multisystemic granulomatous disorder of unknown origin that affects individuals worldwide. The lungs are most commonly affected but any organ can be involved. It has a wide range of manifestations and clinical course, which makes this condition easily confused with other diagnoses. Diagnosis of sarcoidosis is based on clinicopathologic findings and the exclusion of other causes of granulomatous disease. Its hallmark is the presence of noncaseating granulomas in affected organs. Immunosuppressive therapy is the cornerstone of the management of sarcoidosis and is indicated when there is evidence of symptomatic or progressive disease.

Keywords: sarcoidosis; low back pain; surprising adenomegaly; nephrolithiasis

RELATO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 29 anos, branco, solteiro, médico, natural do Rio de Janeiro, se apresenta à Unidade de Emergência queixando-se, há cerca de seis horas, de dor intensa em flanco direito, refratária ao uso de analgésico oral. Negava outros sintomas. Sua história patológica pregressa mencionava apenas dois episódios de artrite gotosa em primeiro pododáctilo esquerdo, há cerca de dois anos. Tabagista de 20 cigarros/dia, durante um período de 12 anos. Etilista social. Negava uso de drogas ilícitas.

Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, vigil, lúcido e orientado, preocupado com sua condição, eupneico em ar ambiente, anictérico, acianótico, corado, hidratado, afebril.

Sua pressão arterial era de 120 x 80 mmHg, a frequência respiratória registrava 16 incursões respiratórias por minuto (irpm), sua frequência cardíaca mantinha-se em torno de 76 batimentos por minuto e a temperatura axilar encontrava-se em 36,8°C.

À ausculta, o ritmo cardíaco era regular em dois tempos, com bulhas normofonéticas e sem sopros. Pulmões limpos. Abdome era normal à inspeção, sendo a palpação superficial/profunda dolorosa em flanco direito. O fígado era palpável a 2cm do rebordo costal, indolor, superfície lisa e borda fina. Baço palpável à inspiração profunda. Traube obscuro. Timpanismo habitual, assim como a peristalse. À palpação, não se identificavam adenomegalias nas cadeias periféricas. Os membros inferiores exibiam pulsos bilateralmente palpáveis, sem edemas, além de reflexos tendinosos sem anormalidades.

Submetido à tomografia computadorizada de abdome e pelve (Figuras 1 a 4), a qual revelou a presença de cálculo renal radiopaco, de 2mm, localizado na junção ureterovesical direita, com dilatação do sistema pielocalicial, além de linfonodomegalias no hilo hepático, pericelíacas e retroperitoneais, com esplenomegalia concomitante.

Paciente foi medicado, mantido sob analgesia regular e, diante destes achados, internado para melhor elucidação diagnóstica. Foi solicitada tomografia de tórax (Figuras 5 a 8), que identificou múltiplas adenomegalias mediastinais/paratraqueais, junto ao tronco da artéria pulmonar e aos hilos, infracarinais, bem como espessamento intersticial periférico no lobo superior direito. Realizou exames laboratoriais, os quais se encontram na Tabela 1.

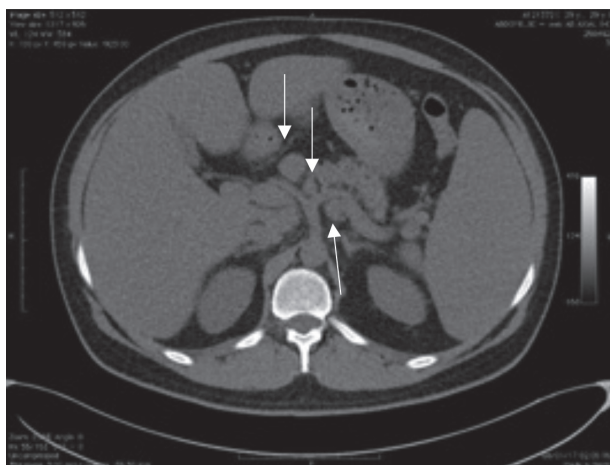


Figura 1

Presença de múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, a maior pericelíaca, além de esplenomegalia.

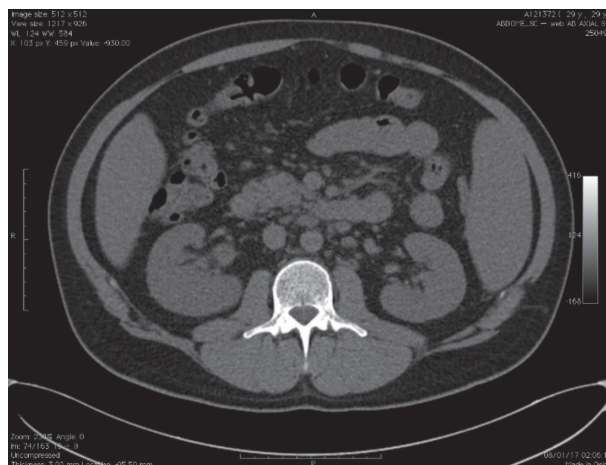
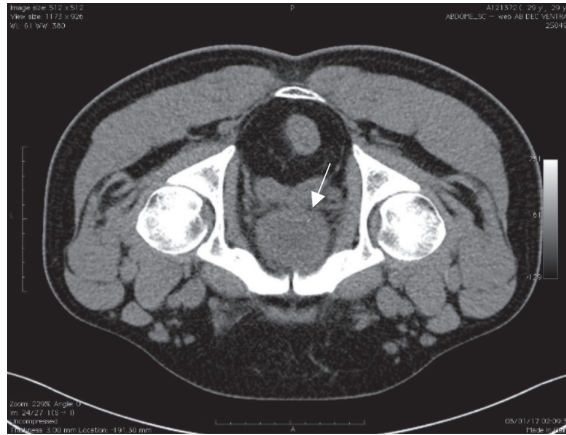
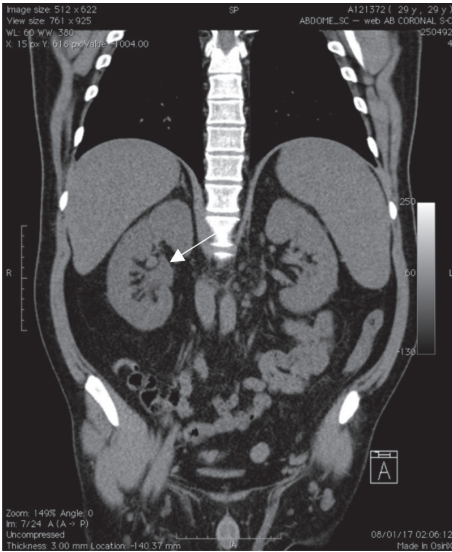


Figura 2

Presença de múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, a maior pericelíaca, além de esplenomegalia.



Figuras 3 e 4

Esplenomegalia/dilatação pielocalicial direita. Presença de cálculo de 2mm na junção ureterovesical direita.

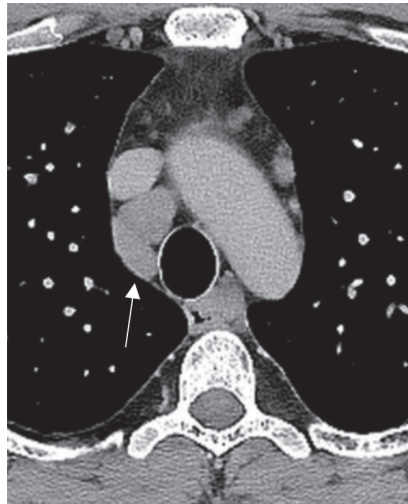
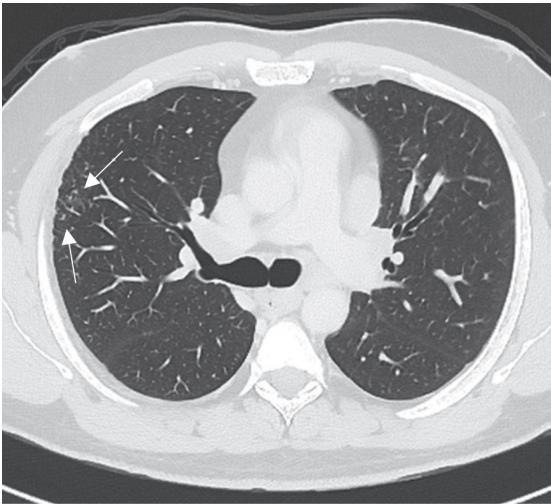


Figura 5

Espessamento
intersticial periférico
em LSD.

Figura 6

Múltiplas
adenomegalias
mediastinais /
paratraqueais, junto ao
tronco da pulmonar e
nos hilos.



Figuras 7 e 8

Múltiplas
adenomegalias
mediastinais /
paratraqueais, junto ao
tronco da pulmonar e
nos hilos.

Tabela 1

Exames laboratoriais da admissão

Hemácias	4.83 milhões/mm ³
Hemoglobina	13,5g/dL
Hematócrito	41,4%
VCM	85,9fl
Leucócitos	6,5 mil/mm ³
Basófilos	0%
Eosinófilos	5%
Mielócitos	0%
Metamielócitos	0%
Bastões	3%
Linfócitos	18%
Monócitos	13%
Plaquetas	204 mil/mm ³
VHS	44mm (VR: até 15mm)
FAN	não reagente
Proteínas totais	9,1 g/dL
Albumina	4,6 g/dL
Globulina	4,5 g/dL
AST	42 U/L
ALT	149 U/L
GGT	827 U/L
FA	203 U/L
Eletroforese de imunoglobulinas	IgG1 e IgG3: normais IgG2: 640 mg/dL (VR: até 640) IgG4: 279 mg/dL (VR: até 140)
PCR	1,61 mg/dL (VR: < 0,5)
Angiotensina convertase	251,4 U/L (VR: até 70)
IGRA	não reagente
Sorologias: herpes simples, citomegalovírus, toxoplasmose, mononucleose e HIV	não reagentes

Levando em consideração tais achados e a suspeita diagnóstica de sarcoidose, foi solicitada biópsia de gânglio retroperitoneal, cuja análise histopatológica confirmou nossa hipótese, ao demonstrar os típicos granulomas não caseosos, produtivos, sem necrose (Figuras 9 a 11).

Realizados eletrocardiograma e exame oftalmológico, os quais foram normais.

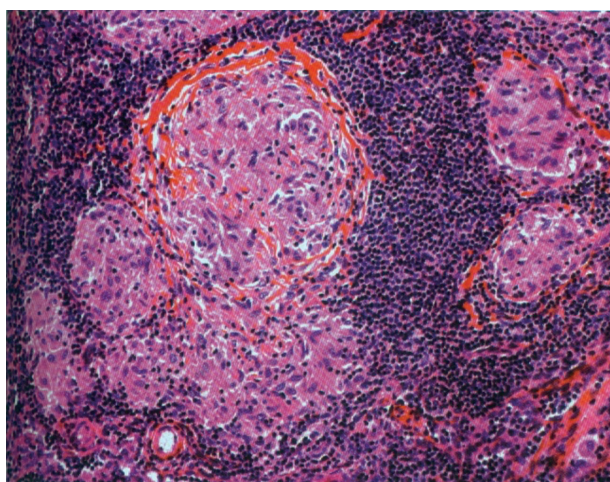


Figura 9

Linfonodo apresenta formação de granuloma epitelióide, sem necrose.

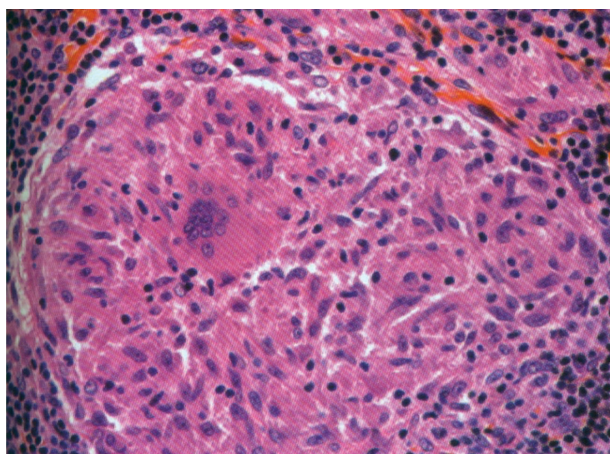


Figura 10

Linfonodo apresenta formação de granuloma epitelióide, sem necrose.

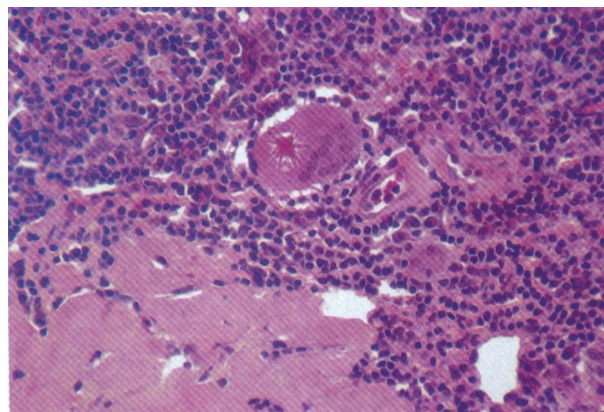


Figura 11

Verifica-se corpúsculo asteroide no interior do citoplasma de células gigantes.

Iniciada então terapia com prednisona, 60mg/dia, tendo o paciente recebido alta hospitalar para seguimento ambulatorial. Na consulta, encontrava-se assintomático e trouxe consigo resultado de nova tomografia de abdome contrastada, a qual assinalava a redução dos múltiplos linfonodos nas diversas estações abdominais, intra e retroperitoneais, inclusive da maior, perice-líaca, e ainda a diminuição da esplenomegalia. Ademais, tomografia de tórax corroborava a melhora do quadro, com redução significativa das múltiplas adenomegalias mediastinais e do espessamento intersticial, outrora bastante evidente. Foi instituído o desmame da prednisona, cuja dose agora encontrava-se em 40mg. O paciente manteve-se sem sintomas durante todo o tempo, tendo sido o corticoide progressivamente reduzido. Melhora laboratorial evidente com a terapêutica preconizada também pode ser vista, conforme mostra a Tabela 2.

Tabela 2

Follow-up laboratorial corroborando a resposta ao tratamento instituído.

	13/02	26/03	08/04	12/08
VHS	44	7	5	-
PCR	2,3	0,16	0,25	-
IgG4	279	190	103	81,6
ALT		149	82	64
AST		42	24	28
GGT		827	550	534
FA		203	132	92
Globulina	4,5	2,8	2,6	2,9
Angiotensina convertase	251,4	76,7	33,1	58
HIV	não reagente			
ANCA	não reagente			
FAN	não reagente			

DISCUSSÃO

A apresentação clássica da sarcoidose inclui a presença de sintomas respiratórios, como tosse e dispneia, haja vista serem os pulmões os órgãos mais frequentemente acometidos, em até 95% dos casos.⁽¹⁾ O envolvimento coincidente, pulmonar e extrapulmonar, pode ser encontrado em até 1/3 dos pacientes.⁽²⁾ No caso descrito, o paciente não apresentava nenhuma queixa ventilatória, no entanto extenso envolvimento linfonodal, hepático e esplênico foi identificado.

Enquanto a apresentação pulmonar costuma ser exuberante, o acometimento hepatoesplênico/linfonodal é frequentemente

oligossintomático ou acompanhado de manifestações inespecíficas e anormalidades laboratoriais. Ao exame físico, aproximadamente 6% dos pacientes exibem esplenomegalia⁽³⁾ e 20% podem apresentar hepatomegalia,⁽⁴⁾ sendo os típicos granulomas não caseosos vistos na biópsia hepática, com ou sem hepatomegalia, em 50% a 65% dos casos.⁽⁵⁾ Laboratorialmente, pode-se identificar a elevação de transaminases, enzimas canaliculares (fosfatase alcalina e gama-glutamilttransferase – gama-GT), hipergamaglobulinemia e aumento das provas de atividade inflamatória, representadas pela PCR e VHS. Anemia é incomum, porém, quando presente, usualmente é

resultante do quadro crônico, hiperesplenismo ou envolvimento da medula óssea. Hipercaleciúria pode ser frequentemente observada e representa um promotor de cristalização importante na formação de cálculos, sendo a anormalidade metabólica mais prevalente nos pacientes com litíase renal. A dosagem sérica dos níveis da enzima conversora de angiotensina está elevada em até 75% dos casos⁽⁶⁾ não tratados de sarcoidose, entretanto possui valor limitado como teste diagnóstico devido à sua baixa sensibilidade (resultados falsos negativos), insuficiente especificidade (cerca de 10% podem ser falsos positivos), além de ser encontrada em outras condições mais frequentes, como diabetes, hipertireoidismo, tuberculose e linfoma.⁽⁷⁾

Diante da suspeita clínica, deve-se proceder, se acessível, à biópsia do órgão suspeito, sendo esta o padrão ouro para confirmação diagnóstica. Ademais, é fundamental para a exclusão de outras doenças granulomatosas, especialmente as de origem infecciosa, como as causadas por fungos e micobactérias.

O quadro histopatológico é representado por granuloma não caseoso, produtivo, sem necrose. É característico em todos os tecidos. Mostra substituição parcial e total do parênquima linfoide com o desenvolvimento de granulomas bem definidos, que se apresentam muito próximos uns dos outros, constituídos por numerosas células epitelioides espalhadas e células

gigantes, ao lado de linfócitos, plasmócitos e fibroblastos. Estão presentes nesse cenário células dentríticas (CD1 positivo), linfócitos T (CD4 e CD8 positivos) e os linfócitos B (CD20 positivos); esses últimos, menos expressivos, formam nítida disposição em torno dos granulomas epitelioides.

O estudo ultraestrutural dos macrófagos epitelioides reflete sua atividade secretória, ao caracterizar proeminentes corpos de Golgi, vesículas contendo mucoproteínas e abundante retículo endoplasmático. As células gigantes multinucleadas são do tipo Langhans e resultam da fusão de células epitelioides sob a estimulação de linfocinas. Conquanto as áreas de necrose sejam incomuns, focos de necrose fibrinoide não excluem o diagnóstico de sarcoidose. A necrose de forma extensiva, confluyente, não é observada na sarcoidose. As áreas centrais dos granulomas evidenciam depósitos de imunoglobulinas e formação de vários corpos de inclusão, como os corpúsculos asteroides (Figura 12), os corpos de Schaumann e os de Hamazaki-Wesenberg. Todos são formados nas células epitelioides ou gigantes e podem sofrer extrusão para os espaços extracelulares. A fibrose gerada pela sarcoidose mostra-se abundante em vários órgãos, com frequência interferindo com as funções cardíacas e pulmonar. O granuloma sarcoide-símile pode ocorrer nos linfonodos, durante o curso de várias neoplasias, particularmente em casos de linfoma.

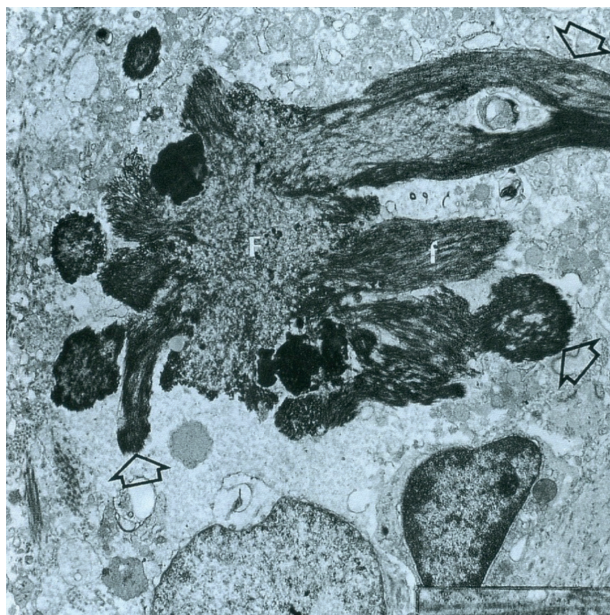


Figura 12

Corpúsculo asteroide no citoplasma de células gigantes multinucleadas. As setas indicam os prolongamentos fibrilares periféricos (x 7.750). Rosen Y., et al. *Pathol. Annu*, 1979; 14 : 405 – 439, com permissão.

A sarcoidose abdominal pode ter sua terapêutica distinta da intratorácica, sendo esta determinada pela gravidade dos sintomas, envolvimento orgânico e viabilidade cirúrgica.⁽⁸⁾ Alguns pacientes com acometimento isolado de baço ou sintomas obstrutivos intestinais podem ser abordados cirurgicamente.⁽⁹⁾ Envolvimento extenso

de outros órgãos abdominais, de mais de um órgão ou sistêmico, são habitualmente manejados com corticoterapia, sendo a prednisona o fármaco de escolha inicial.

CONCLUSÃO

O presente caso clínico traz a apresentação de um tema incomum, porém desafiador, no diagnóstico, na etiologia e nas formas evolutivas. Não existe, ainda, um agente etiológico, como o *Mycobacterium tuberculosis* na tuberculose, com a qual a sarcoidose divide um importante diagnóstico diferencial. Sua correlação com a síndrome da IgG4, condição recente na literatura mundial, não está ainda definida, e nos surpreende a elevação deste marcador no presente caso, bem como sua diminuição e normalização após a corticoterapia. Adenomegalia, infiltrado pulmonar, alterações de enzimas hepáticas e arritmias idiopáticas nos remetem à possibilidade do diagnóstico desta infrequente condição, a sarcoidose.

Devemos, pois, conhecer suas minuciosas formas de apresentação, sua diversidade de órgãos envolvidos e recordá-la sempre, especialmente diante de quadros “idiopáticos” e de difícil diagnóstico.

REFERÊNCIAS

1. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, et al; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1885-1889.
2. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration*. 2005 Jan-Feb;72(1):3-6.
3. Salazar A, Mañá J, Corbella X, Albareda JM, Pujol R. Splenomegaly in sarcoidosis: a report of 16 cases. *Sarcoidosis*. 1995 Sep;12(2):131-4.

4. Warshauer DM, Lee JK. Imaging manifestations of abdominal sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jan;182(1):15-28.
 5. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007 Feb;28(1):83-101.
 6. Studdy PR, Bird R. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis – its value in present clinical practice. *Ann Clin Biochem*. 1989 Jan;26 (Pt 1):13-8.
 7. Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016 Feb;194(1):91-5.
 8. Kataoka M, Nakata Y, Hiramatsu J, et al. Hepatic and splenic sarcoidosis evaluated by multiple imaging modalities. *InternMed*. 1998 May;37(5):449-453.
 9. Tu C, Lin Q, Zhu J, et al. Isolated sarcoidosis of accessory spleen in the greater omentum: a case report. *Exp Ther Med*. 2016 Jun;11(6):2379-2384.
-