

Sarcoidose – caso clínico[§]

Sarcoidosis – case report

S Magalhães*, I Bessa*, F Guedes*

Resumo

A sarcoidose é uma doença multissistémica granulomatosa de causa desconhecida, que ocorre frequentemente em adultos jovens e que se apresenta habitualmente com adenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares. Apesar de a doença resolver espontaneamente em muitos doentes, pode também assumir uma forma progressiva e severa. A ausência de marcadores de atividade e de prognóstico, bem como a inexistência de protocolos de tratamento suscitam muitas dúvidas na decisão de tratar e na terapêutica óptima a oferecer ao doente.

Apresenta-se o caso clínico de uma doente do sexo feminino, de 32 anos de idade, que é seguida em consulta de Medicina há 10 anos, com o diagnóstico de sarcoidose, inicialmente com envolvimento pulmonar e ganglionar. Apesar da boa resposta inicial à terapêutica com corticóides, a doença revela-se corticodependente e progressiva, com atingimento multissistémico. A iatrogenia dos esteróides e a ineficácia da azatioprina como *steroid sparing agent* contribuem paralelamente para a dificuldade no controlo da progressão da doença.

Dada a progressão desfavorável da sarcoidose e ao desejo de gravidez manifestado pela doente, apresentamos este caso clínico como reflexão dos desafios colocados por esta patologia.

Palavras chave: sarcoidose, fibrose pulmonar, gravidez.

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disorder of unknown cause that presents most frequently in young adults with bilateral hilar adenopathy and pulmonary infiltrates.

Although the disease spontaneously resolve in many patients, may also take a progressive and severe outcome. The lack of markers of activity and prognosis, and the lack of treatment protocols, raise many doubts on the decision to treat and to provide optimum therapy to the patient.

We present a 32 year old female patient, which is followed for 10 years with the diagnosis of sarcoidosis, initially with lung and lymph node involvement.

Despite the good initial response to steroid therapy, the disease appears to be steroid-dependent and progressive, with multisystemic involvement.

The steroids side-effects and the inefficiency of azathioprine as "steroid sparing agent" contribute to the difficulty in monitoring the progression of the disease.

Given the unfavourable progression of sarcoidosis and the desire expressed by the patient to become pregnant, we present this case as a model of the challenges posed by this disease.

Key words: sarcoidosis, pulmonary fibrosis, pregnancy.

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica de etiologia desconhecida, que afecta principalmente jovens adultos e que se apresenta geralmente com adenopatias hilares bilaterais, infiltrados pulmonares, lesões cutâneas e oculares. Apesar do envolvimento preferencial do pulmão, pode virtualmente atingir

qualquer órgão, pelo que constitui um permanente desafio, sendo uma área de especial interesse do internista.

A etiologia é desconhecida, mas aceita-se que a interacção de dois factores, como a predisposição genética e um "trigger" ambiental, nomeadamente de causa infecciosa ou química, se encontra na génese desta patologia.^{1,2,3}

É ainda motivo de discussão se se trata de uma doença auto-imune. De facto, há aspectos da doença que apontam nesse sentido, como a sobreposição com patologias de carácter auto-imune (eritema nodoso, uveíte, tiroidite, doença de Addison, síndrome de Sjögren) e a resposta à corticoterapia.⁴ No entanto, não foram identificados auto-anticorpos específicos e também não é reconhecida uma verdadeira preponderância desta doença em indivíduos do sexo feminino, como é característico na auto-imunidade.⁵

*Internos do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz, EPE

§1º Prémio Dr. António Marcelino em Caso Clínico

13ª Reunião Nacional do Núcleo de Medicina Interna dos Hospitais Distritais, Novembro de 2006 – Aveiro

Recebido para publicação a 13.05.08

Aceite para publicação a 31.10.08

O diagnóstico de sarcoidose estabelece-se perante achados clínico-imagiológicos compatíveis e evidência histopatológica de granulomas não caseosos nos órgãos lesados, excluindo outras doenças granulomatosas como a tuberculose.

A doença pode ser autolimitada com cura espontânea, ou crónica com recidivas e remissões episódicas, podendo, nestes casos, evoluir para fibrose pulmonar e doença sistémica grave, desconhecendo-se ainda a razão para a diversidade destas manifestações.⁶ No entanto, o curso e prognóstico da sarcoidose correlacionam-se com a gravidade e extensão da doença no momento da apresentação clínica, associando-se geralmente uma evolução autolimitada a um início agudo, e a fibrose progressiva ao início mais insidioso.^{4,5} Cerca de dois terços dos doentes apresentam resolução espontânea e um terço apresentará uma evolução desfavorável. A limitação funcional desenvolve-se em 15 a 20% dos doentes com sarcoidose.⁶

Não existindo um marcador de actividade da doença ideal, várias modalidades de monitorização têm sido adiantadas, como a evolução clínica, aspecto imagiológico, provas ventilatórias, doseamento do enzima conversor da angiotensina sérica (SACE), cintigrafia com gálio e lavado broncoalveolar.⁶ No entanto, a utilização judiciosa destes exames deve ser uma preocupação do clínico, não só pelos custos associados, mas também pela invasividade e utilidade dos mesmos no acompanhamento da evolução do doente. O doseamento do SACE, produzido pelas células epitelióides dos granulomas, tem utilidade clínica, tanto como suporte do diagnóstico, monitorização da resposta ao tratamento e detecção de recidivas.⁷ No entanto, não é útil nos casos em que o seu valor inicial não é elevado (cerca de 30% dos casos).⁶

Nem todos os doentes com sarcoidose necessitam de tratamento. Este deve ser reservado para os casos com doença pulmonar sintomática e progressiva, hipercalcemia e envolvimento extrapulmonar (cardíaco, neurológico, ocular, vias aéreas superiores).⁸ A corticoterapia tem sido utilizada desde há longo tempo; no entanto, os estudos controlados são limitados pelo reduzido número de doentes e pela variabilidade de dose e duração do tratamento.^{8,9} Apesar da consistente resposta clínica, radiológica e ventilatória durante o período de tratamento com corticóides, não se demonstrou que estes alteram a evolução a longo termo.¹⁰

Não há protocolos definidos, se a opção for a do

tratamento. É razoável iniciar com prednisolona, na dose 30-40 mg/dia, reduzindo posteriormente consoante os sintomas, função respiratória e evolução radiológica. O tratamento deve ser mantido no mínimo 1 ano, mas pode ser prolongado se a redução da dose for acompanhada pela recidiva da actividade da doença.^{10,11} Doses mais elevadas (60-80 mg/dia) podem ser utilizadas no envolvimento cardíaco, neurológico, ocular e das vias aéreas superiores.

Diversas alternativas têm sido propostas à corticoterapia, nomeadamente na tentativa de limitar os seus efeitos secundários, como metotrexato, cloroquina, azatioprina e ciclofosfamida. A azatioprina reserva-se para os casos refractários, e ocasionalmente é eficaz.¹² O metotrexato apresenta toxicidade hepática e a sua utilização pode implicar a realização de biopsia. Também a toxicidade pulmonar deste agente pode contribuir para dúvida diagnóstica em doentes com envolvimento pulmonar da sarcoidose.⁵ A cloroquina é eficaz na forma cutânea, mas de pouco interesse na sarcoidose sistémica. Outros agentes, como pentoxifilina, talidomida, infliximab, ciclosporina, minociclina e leflunomida, têm sido alvo de uso clínico limitado.

Actualmente, a limitada experiência, a inexistência de estudos controlados e os resultados pouco satisfatórios destes novos agentes, implicam que os esteróides permaneçam o pilar do tratamento médico.¹⁰ Por fim, o transplante de órgão pode ser alternativa em doentes com doença cardíaca, hepática e pulmonar evoluída.

Caso clínico

Sexo feminino, de 32 anos de idade, seguida desde 1996 na consulta de Medicina do Hospital Distrital da Figueira da Foz, referenciada a partir do serviço de Urgência, devido ao aparecimento de múltiplas adenopatias cervicais e supraclaviculares. Na anamnese, referia início do quadro cerca de 2 meses antes, com identificação de uma adenopatia submaxilar direita, que não sofreu alteração após medicação anti-inflamatória não-esteróide sugerida pelo médico assistente. O agravamento clínico, com o surgimento de múltiplas adenopatias cervicais e supraclaviculares, implicou que a doente recorresse à urgência e, posteriormente, à consulta de Medicina.

A doente negava qualquer alteração ao interrogatório sistémico e, nos seus antecedentes pessoais, havia a referir apenas uma amigdalectomia na infância.

Referia hábitos tabágicos de 5 UMA e a toma regular de anticonceptivo oral. Para além de uma avó com doença pulmonar obstrutiva crónica, os restantes antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo, apresentava-se consciente, colaborante, orientada no tempo/espaço, com idade aparente coincidente com idade real. Encontrava-se apirética e eupneica, não evidenciando alterações da pele e mucosas, bem como dos sinais vitais. Apresentava 62 kg de peso e índice de massa corporal de 21 kg/m². A tiróide era impalpável e não se registaram alterações à auscultação cardiopulmonar, palpação abdominal e exame neurológico sumário. A observação e palpação mamária não encontraram alterações. A palpação das cadeias ganglionares identificou: duas adenopatias cervicais direitas e outra supraclavicular esquerda, todas pericentimétricas, duas adenopatias axilares à direita, com 1,5 cm de diâmetro. Não se palpam adenopatias inguinais. Todas as adenopatias identificadas apresentavam consistência elástica, mobilidade normal e eram indolores.

Foram colocadas diversas hipóteses de diagnóstico, nomeadamente uma síndrome mononucleósida a citomegalovírus ou Epstein-Barr vírus, uma síndrome retroviral aguda a vírus de imunodeficiência humana, a tuberculose, a toxoplasmose, neoplasias de origem hematológica (doença de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e leucemia), cancro do pulmão e sarcoidose.

O hemograma inicial revelou leucopenia e monocitose relativa; o esfregaço de sangue periférico permitiu a identificação de células mononucleares vacuolizadas e algumas de núcleo clivado. A velocidade de sedimentação foi de 18 mm na 1ª hora. A bioquímica sanguínea não demonstrou alterações das provas de função hepática e função renal, glicemia, desidrogenase láctica e proteína C-reativa e registava um aumento do cálcio sérico de 2,7 mmol/l. A calciúria foi de 9 mmol/24h (intervalos normais respectivamente: 2,2 – 2.6 mmol/l, no sangue e 2,5 a 8,8 mmol/24 h, na urina). O Paul-Bunnell foi negativo e as serologias evidenciaram imunidade para grupo TORCH e hepatite B, e negatividade para hepatite A e C e HIV₁ e HIV₂. O doseamento das imunoglobulinas Ig G, A e M, bem como o proteinograma electroforético não registaram alterações. A radiografia torácica demonstrou adenopatias hilares e infiltrados parenquimatosos difusos bilaterais, estes mais evidentes nos campos inferiores (Fig 1).



Radiografia torácica inicial.

FIG. 1

A doente foi submetida a exérese de gânglio axilar direito, que identificou uma linfadenite granulomatosa, podendo tratar-se de tuberculose ou sarcoidose. A primeira hipótese foi eliminada após intradermoreacção tuberculínica e exame bacteriológico de expectoração, ambos negativos.

O doseamento do SACE foi de 76 U/l (limite superior: 52U/l) e o estudo do líquido do lavado broncoalveolar, obtido na broncofibroscopia, demonstrou leve aumento da celularidade (180/mm³), com macrófagos 80%, linfócitos 20%, neutrófilos 0%, com relação T helper/supressor 14,83, compatível com sarcoidose sem actividade fibrótica.

Feito o diagnóstico de sarcoidose com envolvimento pulmonar em estágio II, ganglionar, hematológico, a doente foi submetida a rastreio oftalmológico, que não evidenciou alterações, e a provas ventilatórias com ligeiro padrão restritivo e ligeira diminuição da difusão alveolocapilar.

Seguiu-se, durante 2 anos, um período de vigilância da actividade da doença, em que se verificou o crescimento das adenopatias, agora com expressão dolorosa, dispneia para pequenos esforços e astenia, sintomas associados a uma titulação crescente dos níveis de SACE, com máximo de 213 U/l. O lavado broncoalveolar (*Quadro 1*) realizado nesta altura demonstrou um forte aumento da celularidade

QUADRO I

Evolução dos resultados do lavado broncoalveolar

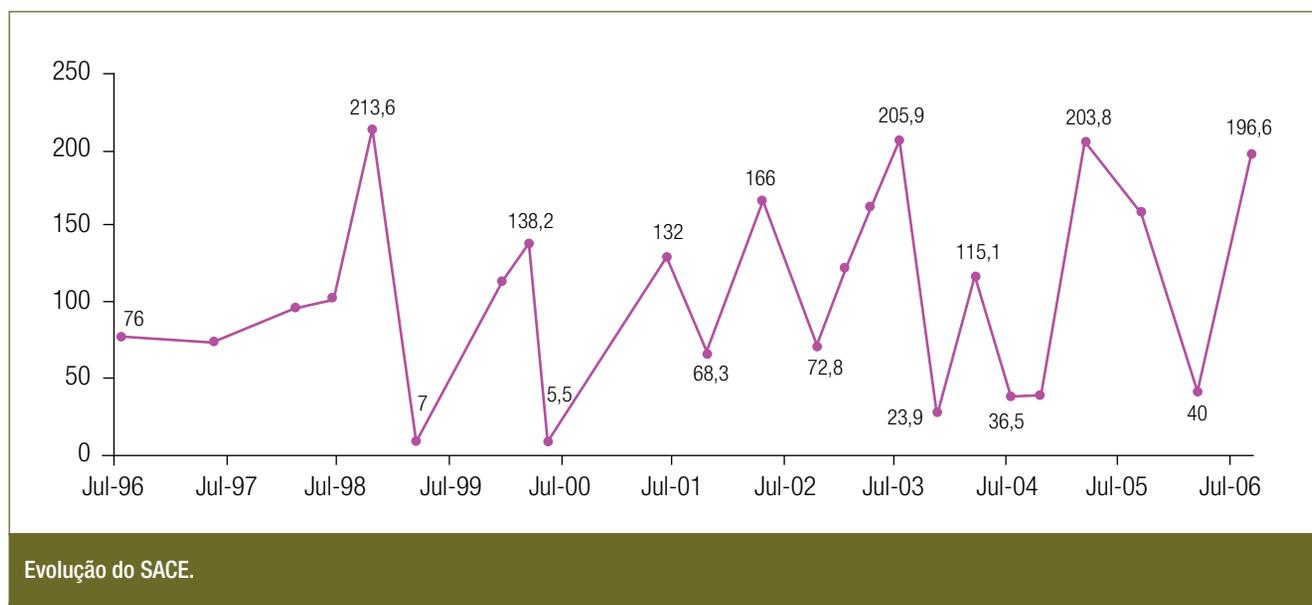
LBA	Jul/96	Dez/98	Mai/99	Unidades
Células	180.000	1.200.000	1.200.000	/mm ³
Neutrófilos	0	5	3	%
Linfócitos	20	47	22	%
Macrófagos	80	48	75	%
Linfócitos totais	36.000	560.000	26.000	/mm ³
Helper/Supressor	14,83	15	3,62	

(1200000/mm³), com macrófagos 48%, linfócitos 47%, neutrófilos 5%, com relação Thelper/supressor 15, ou seja, uma alveolite neutrofilica indicativa de evolução com actividade fibrótica. A doente iniciou tratamento corticoide, com prednisolona em doses convencionais (40 mg/dia), com resposta detectada pela rápida diminuição do SACE para valores normais.

No entanto, foram evidentes os efeitos secundários da corticoterapia, nomeadamente aumento ponderal, fácies cushingóide, dislipidemia e infecções respiratórias recorrentes, associados ao humor depressivo secundário às alterações da estética corporal, que dificultaram a administração de esteróides nos tempos recomendados para o tratamento.

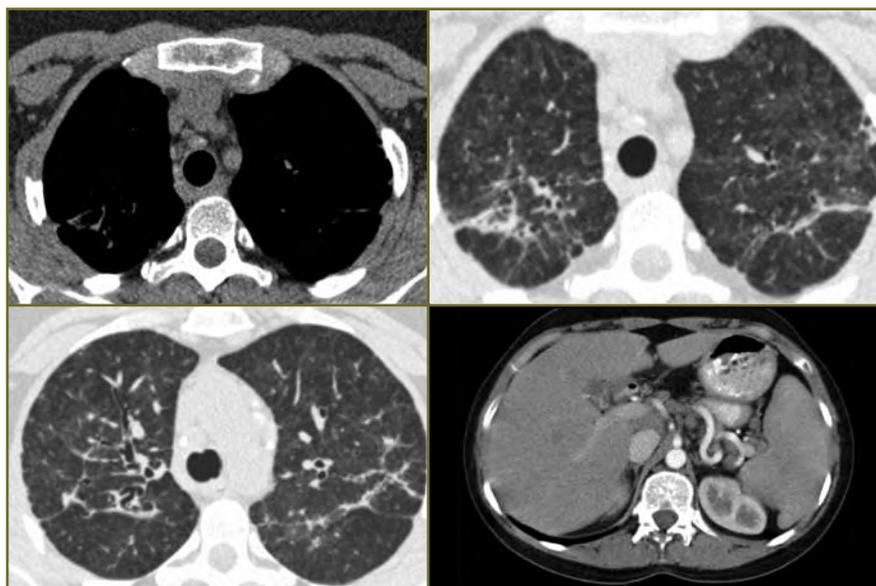
Sendo assim, a doente realizou, ao longo destes últimos 10 anos, diversos ciclos terapêuticos, alternando entre as queixas clínicas associadas a valores elevados de SACE e períodos de remissão clínica e laboratorial associados aos efeitos secundários da corticoterapia (Fig.2). As tentativas de utilizar um *steroid sparing agent*, como a azatioprina na dose de 1 mg/kg/dia, corticóides inalados, um esteróide alternativo como o deflazocort, e prednisolona em dose reduzida mas com intervalos temporais crescentes, não se mostraram eficazes no controlo definitivo da doença, que se mostrou corticodependente em doses elevadas (0,4 mg/kg/dia).

Recentemente, a doente, agora com 32 anos de idade e com 10 anos de evolução da doença, manifestou vontade de engravidar. Submetida a nova reavaliação clínica, verifica-se uma elevação franca do SACE para 196,6 U/l e alteração das provas hepáticas (AST 33 U/l, ALT 66 U/l, γ -glutamyl transferase 306 U/l, fosfatase alcalina 207 U/l). A tomografia computadorizada toraco-abdominal evidencia adenopatias múltiplas nas cadeias mediastínicas e hilares, bronquiectasias cilíndricas em ambos os lobos superiores, aumento difuso da densidade do parênquima pulmonar com múltiplas opacidades nodulares milimétricas e opacidades com aspecto retráctil. Identificam-se também, a nível abdominal, hepatosplenomegalia volumosa e múltiplas adenopatias latero-aórticas (Fig. 3). As provas ventilatórias mantiveram características restritivas



Evolução do SACE.

FIG. 2



Imagens da tomografia axial computadorizada toraco-abdominal.

FIG. 3

com perturbação moderada da difusão alvéolo-capilar e o último lavado broncoalveolar realizado confirma a manutenção da actividade fibrótica do parênquima (celularidade 490000/mm³, macrófagos 66%, linfócitos 32%, neutrófilos 2%, relação Thelper/supressor 3,5) (Quadro I).

A doente iniciou novo ciclo de corticoterapia e foi aconselhada a adiar a gravidez para um período de remissão clínica.

Discussão

Este caso apresenta-nos uma jovem do sexo feminino, em idade fértil, com o diagnóstico de sarcoidose corticodependente com 10 anos de evolução, com atingimento multissistémico, de predomínio pulmonar em estadio IV, com possível envolvimento hepático (não foi realizada biópsia para diagnóstico definitivo), múltiplos efeitos secundários da corticoterapia e ausência de resposta à azatioprina.

Representa, assim, independentemente da atitude terapêutica, a minoria de casos de sarcoidose que evoluem desfavoravelmente com progressão crónica e atingimento multissistémico. Para além desta situação, a corticodependência, a iatrogenia dos esteróides e a consequente dificuldade em cumprir os ciclos terapêuticos recomendados, bem como a ineficácia da azatioprina como *steroid sparing agent*, contribuem

também para a dificuldade no controlo da progressão da doença.

Acrescida a isto, a hipótese de uma gravidez coloca-nos perante novos desafios. Atingindo uma população preferencialmente jovem, a sarcoidose coincide com o período reprodutivo da mulher. Desconhece-se qualquer alteração da fertilidade provocada pela doença. O diagnóstico durante a gravidez é mais difícil, por sobreposição de sintomas na grávida, e os exames radiológicos devem ser evitados.¹³ Os procedimentos habituais durante a gravidez e trabalho de parto não devem ser alterados.¹⁴

É consensual que a gravidez deva ser evitada, como neste caso, em períodos de maior actividade da doença, bem como em situações de insuficiência respiratória, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar e doença do sistema nervoso central.¹⁵ Previamente, deve ser feita

uma avaliação global que defina o risco da gravidez, determinando a cronicidade, capacidade pulmonar, actividade inflamatória, estadiamento imagiológico e resposta ao tratamento. Lesões parenquimatosas pulmonares visíveis na radiografia torácica, estadio radiológico avançado, sarcoidose extrapulmonar, baixa actividade inflamatória, necessidade de outra medicação além da corticoterapia e idade materna avançada constituem os factores de pior prognóstico,¹⁶ estando vários destes representados no caso presente.

Em geral, a gravidez em mulheres com sarcoidose controlada não oferece problemas, nem para a mãe nem para o embrião/feto. A gravidez não altera a progressão da doença, mas é comum uma recidiva 3 a 6 meses após o parto, pelo que as doentes beneficiam de um *follow-up* clínico e radiológico. As indicações para o tratamento são iguais, mantendo-se a corticoterapia como a terapêutica de eleição, dado que o metotrexato, a azatioprina e a cloroquina se encontram contra-indicados na grávida, pelo risco de teratogénese.¹⁷

Os corticosteróides atravessam a barreira placentária, mas, dada a sua rápida metabolização, a concentração sérica fetal é de cerca 10% da concentração materna, sem evidência de risco de teratogénese ou

supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-suprarrenal. Para a gestante, a corticoterapia pode aumentar o risco de complicações relacionadas com a gravidez, como ruptura precoce de membranas, diabetes gestacional e hipertensão arterial. Apesar de pequenas quantidades de glicocorticóides serem transferidas para o leite materno, o aleitamento materno é considerado seguro.¹⁸ ■

Bibliografia

1. Tinetti M, Tinelli C, Kolek V et al. The sarcoidosis map. A joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:557-564.
2. Takemoto Y, Sakatani M, Takami S et al. Association between angiotensin II receptor gene polymorphism and serum angiotensin converting enzyme (SACE) activity in patients with sarcoidosis. *Thorax* 1998;53:459-462.
3. Geraint James D, Zumla A, eds. *The granulomatous disorders*. Cambridge, Cambridge University Press 1999.
4. E D Seinfeld and O P Sharmav. TASS syndrome: unusual association of thyroiditis, Addison's disease, Sjögren's syndrome and sarcoidosis. *J R Soc Med* 1983; 76(10): 883-885.
5. Geraint James D, Sarcoidosis. *Postgrad Med J* 2001;77:177-180.
6. Chesnutt AN. Enigmas in sarcoidosis. *West j Med* 1995; 162:519-526.
7. Ainslie GM, Benatarserum R. Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis: Sensitivity and Specificity in Diagnosis: Correlations with Disease Activity, Duration, Extra-thoracic Involvement, Radiographic Type and Therapy. *Q J Med* 1985; 55: 253-270.
8. Sharma OP. Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1598-1600.
9. Geraint James D, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2:526-528.
10. Gibso GJ. Sarcoidosis: old and new treatments. *Thorax* 2001;56:336-339.
11. Johns CP, Scott PP, Schonfeld SA. Sarcoidosis. *Annu Rev Med* 1989; 40:353-357
12. Pacheco Y, Marechal C, Marechal F et al. Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1985;2:107-113.
13. Miloskovi V. Sarcoidosis in pregnancy-diagnostic, prognostic and therapeutic problems. *Med Pregl* 2005;58(1):51-54.
14. Cohen R, Talwar A, Efferen LS. Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. *Crit Care Clin* 2004;20(4):713-730.
15. Ellafi M, Valeyre D. Sarcoidosis and pregnancy. *Rev Pneumol Clin* 1999;55(5):335-337.
16. Haynes de Regt. Sarcoidosis and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987 ;70 (3 Pt 1):369-372.
17. Chapelon AC, et al. Sarcoidosis and pregnancy. A retrospective study of 11 cases. *Rev Med Int* 1998;19(5):305-312.
18. Janssen NM, Genta MS. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med* 2000;160(5):610-619.