

## Sarcoidose, 1 Caso Clínico, 3 Associações Raras *Sarcoidosis, 1 Case Report, 3 Rare Associations*

Pedro Mota, Luís Duarte Costa, Filipa Malheiro, João Sá

### Resumo

Os autores descrevem o caso de uma mulher de 78 anos com queixas de astenia, dorsalgia, xerostomia e tumefacção parotídea bilateral de agravamento progressivo nos últimos três meses. Analiticamente salientava-se hiponatremia (127 mmol/L) e elevação dos D-dímeros (3x normal). A angio-tomografia computadorizada de tórax revelou múltiplas adenopatias hilares e trombose intraluminal aórtica. A citologia aspirativa parotídea e biópsia de gânglio mediastínico demonstraram lesões granulomatosas compatíveis com sarcoidose. O diagnóstico de síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética foi suportado por osmolaridades sérica e urinária de 251 mosm/L e 264 mosm/L respectivamente, associado a natriurese de 119 mmol/24h. A ressonância magnética craniana não revelou envolvimento hipofisário. Iniciou corticoterapia sistémica com franca melhoria sintomática e diminuição do volume parotídeo. Este caso salienta-se pela raridade da associação de uma apresentação atípica, com uma manifestação neuro-endócrina pouco frequente e trombose intraluminal aórtica, fenómeno raro, cuja patogénese não se encontra totalmente esclarecida.

**Palavras-chave:** Glândula Parótida; Hiponatremia; Trombose; Sarcoidose

### Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica de causa desconhecida que tipicamente envolve o pulmão, gânglios, pele, articulações e olho. O envolvimento das glândulas exócrinas e do sistema nervoso representa cerca de 5% dos casos descritos.

### Caso Clínico

Mulher de 78 anos, caucasiana, recorreu ao serviço de urgência em Outubro de 2013 por astenia, xerostomia, tumefacção parotídea bilateral, perda ponderal não planeada e dorsalgia com 3 meses de evolução. Negava febre, hipersudorese nocturna, xeroftalmia, tosse ou outras alterações. Da história pessoal salientava-se hipertensão arterial, síndrome vertiginosa periférica e défice cognitivo ligeiro de diagnóstico recente. Medicada com atenolol, clortalidona, trimetazidina e beta-histina. À admissão encontrava-se vigil, orientada no espaço e no tempo, apirética, hipertensa (tensão arterial 184/94 mmHg),

### Abstract

The authors present the case of a 78-year-old woman who was admitted with a 3-month history of weakness, dorsalgia, xerostomia and bilateral parotid swelling. Laboratory evaluation showed hyponatremia (127 mmol/L) and D-dimer elevation (3x normal). A contrast enhanced computed tomography revealed multiple hilar adenopathy and intraluminal aortic thrombosis. Fine needle aspiration cytology of parotid gland and mediastinic lymph node biopsy showed granulomatous lesions compatible with sarcoidosis. The diagnosis of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion was supported by a serum and urine osmolality of 251 mosm/L and 264 mosm/L respectively, associated with a natriuresis of 119 mmol/24h. A cranial magnetic resonance image revealed no pituitary involvement. Systemic corticotherapy was initiated with symptoms relief and a significant volume reduction of the parotid glands. This case report describes a rare association of an atypical presentation, an unusual neuroendocrine manifestation and aortic intraluminal thrombosis, a rare phenomenon whose pathogenesis is not fully clarified.

**Keywords:** Hyponatremia; Parotid Gland; Sarcoidosis; Thrombosis

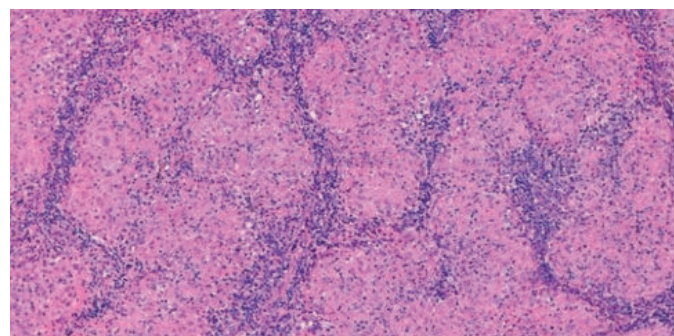
salientando-se tumefacção parotídea bilateral, sem outras alterações ao exame objectivo. Analiticamente destacava-se hiponatremia (127 mmol/L) e elevação dos D-dímeros (3x limite superior do normal). Realizou angio-tomografia computadorizada (TC) do tórax que revelou a presença de múltiplas adenopatias hilares bilaterais e trombos intraluminais aórticos excêntricos e pediculados, no arco aórtico, aorta torácica descendente e transição toraco-abdominal, com calcificações ateromatosas aorto-iliacas extensas.

Iniciou anticoagulação em dose terapêutica com heparina não fraccionada e foi transferida para a Unidade de Cuidados Intermédios. Realizou ecografia das glândulas parotídeas que revelou hipertrofia do lobo superficial de ambas as parótidas, de contornos bosselados e ecoestrutura heterogénea, com vários nódulos hipocogénicos dispersos. A citologia aspirativa demonstrou a presença de células ductais, linfócitos e granulomas de células epitelióides sem evidência de necrose caseosa, compatíveis com lesão granulomatosa. Para esclarecimento etiológico realizou mediastinoscopia com excisão

Departamento de Medicina Interna e Medicina Intensiva, Hospital da Luz, Lisboa, Portugal



**Figura 1:** Tumefacção parotídea bilateral



**Figura 3:** Gânglio mediastínico com Linfadenite do tipo sarcoide (corado com hematoxilina-eosina, ampliação 4x).

ganglionar hilar que demonstrou “gânglio linfático totalmente ocupado por padrão inflamatório crónico de padrão granulomatoso, sem necrose, compatível com linfadenite do tipo sarcoide”.

Realizou uma TC abdomino-pélvica que não evidenciou a existência de neoplasia. Este estudo foi complementado com uma tomografia por emissão de positrões (PET) que revelou alta actividade metabólica ganglionar mediastínica e hilar bilateral, sem outras lesões suspeitas ou hipercaptação da aorta.

O estudo de auto-imunidade revelou anticorpos anti-nucleares positivos com um baixo título (1/320), com anticorpos anti-SSA (Ro), anti-SSB (La), anti-cardiolipina (IgM e IgG), anti- $\beta$ 2 glicoproteína (IgM e IgG) e anticoagulante lúpico negativos. O estudo hormonal do eixo hipotálamo-hipofisário mostrou níveis séricos de cortisol e hormona estimuladora da tiroide dentro dos valores de referência. Analiticamente com velocidade de sedimentação (VS) de 16 mm/h, sem evidência de dislipidémia. O doseamento sérico da enzima conversora da angiotensina (ECA) foi de 115 U/L (valor referência < 52 U/L), corroborando o diagnóstico de sarcoidose.

Após discussão multidisciplinar com colegas de Cirurgia Vascular decidiu-se ao 4º dia de internamento por atitude conservadora, sendo transferida para a enfermaria sob heparina de baixo peso molecular em dose terapêutica (enoxaparina 1 mg/kg de 12/12 horas)

Ao 5º dia de suspensão da terapêutica diurética a doente mantinha hiponatremia (126 mmol/L), com osmolaridade sérica baixa (251 mosmol/L), osmolaridade urinária elevada (264 mosmol/L) com valor superior à sérica e natriurese elevada (71 mmol/L). Estes

valores eram compatíveis com síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH).

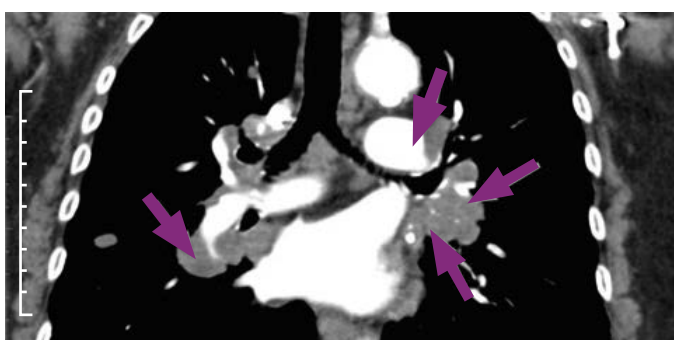
Iniciou restrição hídrica (750 mL/dia), com progressiva correção da natremia. Teve alta ao 14º dia de internamento, mantendo enoxaparina subcutânea em dose terapêutica.

Foi reinternada 2 semanas depois por dor abdominal e recidiva da hiponatremia (121 mmol/L) com densidade urinária 1020, osmolaridade urinária 274 mosmol/L e natriurese 119 mmol/L/24h. A hiponatremia revelou-se refractária à restrição hídrica, tendo-se decidido pelo início de furosemida e corticoterapia sistémica 20 mg/dia.

No contexto do diagnóstico de sarcoidose e SIADH refractária à restrição hídrica foi colocada a hipótese de neurosarcoidose. Para a sua investigação foi efectuada uma ressonância magnética (RM) do crânio que não demonstrou alterações estruturais hipotálamo-hipofisárias. A avaliação do líquido revelou glicorráquia normal, sem proteinorráquia elevada ou pleocitose. O doseamento da ECA no líquido foi inferior a 5 UI/L.

Ao 3º dia de corticoterapia objectivou-se melhoria clínica e analítica com normalização da natremia e redução significativa da tumefacção parotídea, tendo alta ao 8º dia de terapêutica.

Reavaliada em consulta a doente mantém-se assintomática, sem recidiva da hiponatremia. Realizou reavaliação neuro-imagiológica 6 meses após o internamento onde se salientava significativa redução do volume parotídeo, sem alterações de novo no eixo hipotálamo-hipofisário. Mantém corticoterapia sistémica em baixa dose (10 mg/dia) e anticoagulação oral com varfarina.



**Figura 2:** Múltiplas adenopatias hilares bilaterais.

## Discussão

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia pouco esclarecida. Com uma prevalência estimada de 10-20 por 100 mil habitantes, atinge maioritariamente jovens adultos e caracteriza-se pela presença histológica de granulomas não caseosos no órgão envolvido pela doença.<sup>1</sup>

O envolvimento extrapulmonar pode ocorrer em mais de 30% dos doentes, atingindo principalmente a pele, olho, sistema reticuloendotelial, sistema músculo-esquelético, glândulas exócrinas, coração, rim e sistema nervoso central (SNC).<sup>2,3</sup>

O caso apresentado descreve uma manifestação extrapulmonar rara, com atingimento das glândulas parotídeas, descrita em cerca de 6% dos doentes com sarcoidose.<sup>4</sup> À admissão apresentava tumefacção parotídea bilateral e xerostomia o que implicava o diagnóstico diferencial com doença de Sjögren. Contudo a ausência de xeroflâmia e os anticorpos anti-SSA e anti-SSB negativos tornavam esta hipótese menos provável. A citologia aspirativa da glândula parotídea revelou infiltração granulomatosa. Pela existência de múltiplas adenopatias hilares bilaterais e na suspeita clínica de sarcoidose realizou excisão de uma adenopatia hilar que revelou linfadenite do tipo sarcoide confirmando o diagnóstico de sarcoidose. Encontra-se descrito na literatura um aumento significativo do número de doentes com infiltração parotídea por granulomas não caseosos na presença de linfadenopatia hilar, podendo atingir os 20%.<sup>5</sup>

A angio-TC tórax revelou igualmente a presença de trombos intra-aórticos. Habitualmente associados a doença aterosclerótica grave da parede aórtica, a maioria é identificada acidentalmente em exames complementares pedidos por outro motivo. Com o desenvolvimento e aperfeiçoamento dos métodos complementares de diagnóstico, a identificação de trombos intra-aórticos assintomáticos sem evidência de lesões ateroscleróticas concomitantes tem sido cada vez mais frequente.<sup>6</sup> Estes trombos são considerados responsáveis por 5% dos casos de tromboembolismo arterial periférico.<sup>7</sup>

Embora associado a calcificações ateromatosas da parede aórtica e sendo esta a hipótese etiológica mais provável, a localização extensa e atípica no caso apresentado, com atingimento do arco aórtico, aorta torácica e transição toracoabdominal implicou a exclusão de outra etiologia, nomeadamente neoplasia oculta, estados de procoagulabilidade, infecções sistémicas, trauma, dissecação ou doença aneurismática.

Embora muito rara, a associação de sarcoidose e vasculite sistémica com atingimento de pequenos e grandes vasos encontra-se descrita. A associação de arterite de Takayasu e sarcoidose, descrita na literatura como “síndrome de Takayasu”, poderia justificar as extensas alterações trombóticas encontradas nesta doente.<sup>8,9</sup> O atingimento de grandes vasos encontra-se descrito predominantemente em indivíduos afro-americanos, enquanto a vasculite de pequenos vasos é mais frequentemente descrita em caucasianos.<sup>7</sup>

O estudo complementar por angio-TC abdomino-pelvica e PET não revelou a existência de neoplasia oculta, dissecação ou doença



Figura 5: Redução de volume parotídeo

aneurismática, excluindo igualmente a existência de aortite com tradução imagiológica. A existência de VS baixa tornou igualmente esta hipótese pouco provável.

A hiponatremia apresentada pela doente revelou-se compatível com um SIADH. A associação de sarcoidose e SIADH embora esteja descrita é muito rara.<sup>10</sup> Sendo as alterações hipotálamo-hipofisárias no contexto de neurosarcoidose uma etiologia possível, o estudo por RM negativo e a ausência de proteinorráquia elevada ou pleocitose no líquido tornaram esta hipótese menos provável. Contudo, apenas a biópsia meníngea ou cerebral pode excluir o diagnóstico.<sup>11</sup> Dada a evolução favorável desta doente sob terapêutica corticoide o estudo histológico não foi efectuado.

As manifestações neurológicas, descritas em 5-10% dos doentes com sarcoidose, estão presentes inicialmente em cerca de 50% dos doentes com neurosarcoidose.<sup>11</sup> O atingimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre habitualmente numa fase precoce, com o atingimento periférico ou músculo-esquelético numa fase mais avançada.<sup>12</sup> O estudo por RM poderá ser útil na avaliação da extensão da doença, demonstrando infiltração meníngea ou parenquimatosa em cerca de 40% dos doentes com neurosarcoidose.<sup>13</sup> Embora não seja patognomónico, no contexto clínico adequado permite o diagnóstico presumptivo de neurosarcoidose.<sup>13</sup>

A maioria dos doentes com sarcoidose pulmonar permanece assintomático, sem progressão da doença, não necessitando de iniciar terapêutica. A progressão com dispneia, insuficiência respiratória, agravamento imagiológico ou das provas de função respiratória (em intervalos de 3-6 meses) são as indicações mais frequentes para início

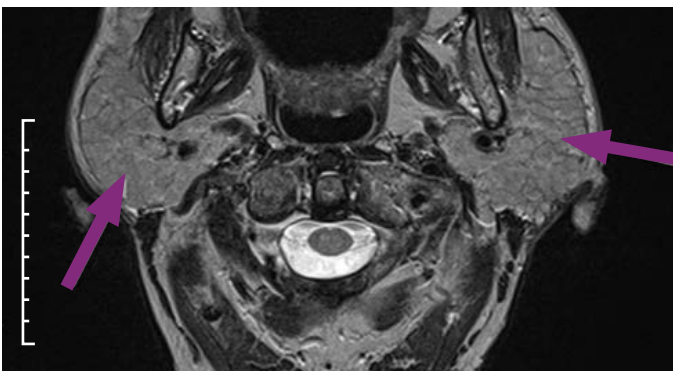


Figura 4: Ressonância magnética craniana à apresentação

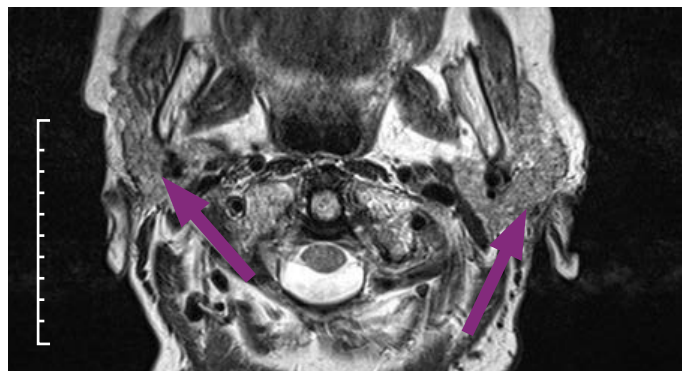


Figura 6: Ressonância magnética craniana aos 6 meses de terapêutica

de terapêutica.<sup>14</sup> Contudo, o atingimento extrapulmonar pode levar à necessidade de iniciar terapêutica precocemente, dependendo do grau de atingimento do respectivo órgão. O atingimento ocular, neurológico, miocárdico, renal ou hipercalcemia tem indicação para início precoce. É recomendado iniciar corticoterapia oral em dose baixa (prednisolona 0,3 a 0,6 mg/kg de peso ideal), recorrendo a doses elevadas no caso de doença rapidamente progressiva ou com insuficiência respiratória aguda. O desmame deve ser iniciado após 4 a 12 semanas de doença controlada, sendo a dose de manutenção habitual os 10-20 mg/dia. A maioria dos doentes tem uma evolução favorável permitindo a suspensão da corticoterapia ao final de 1 ano. A recidiva pode ocorrer em 1/3 dos doentes, necessitando de novo curso de corticoterapia e terapêutica de manutenção prolongada.<sup>15</sup> A sarcoidose permanece uma patologia desafiante cujas manifestações raras e atípicas são pelo seu número de difícil interpretação no contexto da sua doença sistémica. O início de terapêutica corticóide dependerá desta interpretação, devendo a sua decisão permanecer com base na clínica. ■

*Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.*

*Direito à privacidade e consentimento escrito: Os autores declaram que pediram consentimento ao doente para usar as imagens no artigo.*

*Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.*

*Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.*

*Correspondência: Pedro Mota- pedro.mota@hospitaldaluz.pt  
Serviço de Medicina Interna e Intensiva - Hospital da Luz – Lisboa  
- Portugal*

*Recebido: 25-11-2015*

*Aceite: 05-01-2016*

## Referências

- King TEJ Jr. Clinical Manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. UpToDate[Accessed September 16, 2015]. Available from: <http://www.uptodate.com>
- Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration* 2005; 72:3-6.
- Rizzato G, Palmieri G, Agrati AM, Zanussi C. The organ-specific extrapulmonary presentation of sarcoidosis: a frequent occurrence but a challenge to an early diagnosis. A 3-year-long prospective observational study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21:119-26.
- James DG, Sharma OP. Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2000; 17:27-32
- Harvey J, Catoggio L, Gallagher PJ, Maddison PJ. Salivary gland biopsy in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1989; 6:47-50
- Roche-Nagle G, Wooster D, Oeropoulos G. Symptom Thoracic Aorta Mural Thrombus Vasc. 2010; 18:41-4.
- Gagliardi JM, Batt M, Khodja RH, Le Bas P. Mural thrombus of the aorta. *Ann Vasc Surg* 1988; 2:201-4.
- Nadig VR, Freeman LJ. Sarcoidosis, microvascular angina and aortitis: New dimensions of the "Takayasu syndrome" – A case report. *Int J Angiol* 2007; 16: 113-14.
- Weiler V, Redtenbacher S, Bancher C, Fischer MB, Smolen JS. Concurrence of sarcoidosis and aortitis: case report and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000; 850-53.
- Stuart CA, Francis NA, Lebovitz HE. Disorder control of thirst in hypothalamic-pituitary sarcoidosis. *N Engl J Med.* 1980; 303:1078-82.
- Stern BJ. Neurologic sarcoidosis. UpToDate[Accessed September 16, 2015] Available from: <http://www.uptodate.com>
- King TEJ Jr. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. UpToDate[Accessed September 16, 2015] Available from: <http://www.uptodate.com>
- Zajicek JP, Scolding NJ, Foster O, Rovaris M, Evanson J, Moseley IF, et al. Central nervous system sarcoidosis – diagnosis and management. *Q J Med.* 1999; 92:103-17.
- King TE Jr. Treatment of pulmonary sarcoidosis with glucocorticoids. UpToDate[Accessed September 16, 2015] Available from: <http://www.uptodate.com>
- Rizzato G, Montemurro L, Colombo P. The late follow-up of chronic sarcoid patients previously treated with corticosteroids. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1998; 15:52-8.