

**SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL REGIONAL DA ASA SUL
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PEDIATRIA**

JULIANNA MOURA CASTRO DA SILVEIRA

**SARCOIDOSE PULMONAR: RELATO DE CASO E REVISÃO DA
LITERATURA**

**Brasília, DF
2008**

Julianna Moura Castro da Silveira

**SARCOIDOSE PULMONAR: RELATO DE CASO E REVISÃO
DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Supervisor do Programa de Residência em Pediatria da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, como requisito parcial para obtenção do título de especialista em Pediatria sob orientação do preceptor Dr. Bruno Vaz da Costa.

**Brasília, DF
2008**

*Aos meus pais.
Sempre incentivando, sempre ajudando com
carinho e dedicação. Sem o apoio de vocês,
a caminhada seria mais árdua.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai, Vianeck Silveira Castro, pelo seu apoio e confiança incondicionais.

À minha mãe, Anna Angélica de Moura Castro, exemplo de força e determinação, pelo seu imenso amor, base da minha vida.

Ao Dr. Bruno Vaz da Costa, pelo respeito e ensinamentos compartilhados com todo o corpo de residentes.

À todos os médicos e médicas pediatras do HRAS, pela paciência e atenção, responsáveis por tudo que aprendi nestes dois anos de residência.

À Dra. Regina Maria de Araújo Froz e toda equipe da Unidade de Anatomia Patológica e Citologia do HRAS pelo carinho e interesse com que disponibilizaram as fotografias do histopatológico para ilustração deste trabalho.

Sobretudo às nossas crianças, razão de nosso esforço e motivação para sempre melhorar...

RESUMO

Introdução: A primeira descrição da sarcoidose, creditada a Hutchinson, data de 1869 ou 1877. O primeiro caso de sarcoidose cutânea foi descrito por Besnier, em 1889. A história moderna da sarcoidose remonta ao ano de 1899 quando o dermatologista norueguês Caesar Boeck definiu focos de “células epitelióides com grande núcleo pálido e também algumas células gigantes”. Em 1914, Schaumann relatou acometimento sistêmico pela doença.

Objetivo: Relatar um caso de sarcoidose pulmonar diagnosticado em um paciente pediátrico no Hospital Regional da Asa Sul – Brasília – em 2007 e fazer uma revisão literária da patologia em questão.

Metodologia: revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS, SciELO e MD Consult.

Resultado: A sarcoidose é uma doença multissistêmica, de etiologia indefinida, que se caracteriza pela presença de processo inflamatório crônico. Seu principal achado é a presença de granulomas epitelióides não-caseosos e alteração da arquitetura tecidual normal do órgão afetado. A doença ocorre mundialmente, é relativamente comum e afeta pessoas de todas as idades, raças e tanto homens quanto mulheres. A causa da sarcoidose permanece obscura devido a várias razões, incluindo a heterogeneidade das manifestações da doença, a ausência de uma definição precisa da mesma, sobreposição clínica com outras desordens e testes diagnósticos insensíveis e não-específicos. A associação entre a sarcoidose e numerosos agentes potencialmente causadores da doença tem sido investigada. A teoria mais aceita é a de que agentes ambientais infecciosos ou não-infecciosos desencadeiem uma cascata de eventos imunológicos e inflamatórios em pessoas geneticamente suscetíveis. A sarcoidose pode atingir todas as partes do corpo, porém o pulmão é o órgão mais frequentemente afetado. Outros órgãos também acometidos são os linfonodos, a pele, os olhos e o fígado. A sintomatologia da sarcoidose na população pediátrica depende da idade. A evolução e a severidade da doença são altamente variáveis. Pode-se chegar ao diagnóstico da sarcoidose com razoável segurança baseando-se em achados clínicos e radiológicos compatíveis, suportados pela evidência histológica de granulomas epitelióides não-caseosos na ausência de outras causas de doença granulomatosa. A heterogeneidade das manifestações da sarcoidose, seu curso clínico incerto e os potenciais efeitos colaterais do tratamento compõem os desafios do manejo clínico. A sarcoidose pode ter resolução espontânea tornando controversa a questão de quando se deve tratar o paciente. Os glicocorticóides são considerados a primeira opção de tratamento e seu uso objetiva o alívio dos sintomas, o aumento da qualidade de vida, modulação da atividade da doença para prevenir grave morbidade e mortalidade relacionada ao envolvimento de órgãos vitais.

Considerações Finais: Há certa demora até se chegar ao seu diagnóstico, pois além da sintomatologia inespecífica existe uma tendência a se pensar em outras doenças como tuberculose e infecções pulmonares fúngicas, especialmente nos países onde estas são mais prevalentes. Desta forma, diante de um paciente para o qual se pensou e iniciou a terapêutica para tuberculose e que não respondeu ao tratamento, seria interessante abrir o leque de hipóteses diagnósticas abrangendo entre elas a sarcoidose pulmonar.

Palavras-chave: Sarcoidose. Crianças. Granulomas Não-Caseosos.

ABSTRACT

Introduction: The first description of sarcoidosis, credited to Hutchinson, date of 1869 or 1877. The first case of sarcoidosis skin was described by Besnier, in 1889. The modern history of sarcoidosis back to the year of 1899 when the Norwegian dermatologist Caesar Boeck defined foci of "epithelioid cells with great pale nucleus and also some giant cells." In 1914, Schaumann reported involvement by systemic disease.

Objective: To report a case of pulmonary sarcoidosis diagnosed in a pediatric patient in the Hospital Regional da Asa Sul - Brasília - in 2007 and make a literary review of condition in question.

Methodology: review of records and literature search in databases MEDLINE, LILACS, SciELO and MD Consult.

Result: Sarcoidosis is a multisystem disease, of unknown etiology, which is characterized by the presence of chronic inflammatory process. The main finding is the formation of noncaseating epithelioid-cell granulomas and changes in normal tissue architecture of the organ affected. The disease occurs worldwide, is relatively common and affects people of all ages, races and both men and women. The cause of sarcoidosis remains unclear due to various reasons, including the heterogeneity of the manifestations of the disease, the absence of a precise definition of it, overlap with other disorders and insensitive and non-specific diagnostic tests. The association between sarcoidosis and numerous agents potentially causing the disease has been investigated. The most accepted theory is that infectious or non-infectious environmental agents trigger a cascade of immunological and inflammatory events in genetically susceptible people. Sarcoidosis can reach all parts of the body, but the lung is the organ most frequently affected. Other affected organs are lymph nodes, skin, eyes and liver. The symptoms of sarcoidosis in the paediatric population depends on age. The evolution and severity of the disease are highly variable. You can reach the diagnosis of sarcoidosis with reasonable security based on clinical and radiological compatible findings, supported by histological evidence of the noncaseating epithelioid granulomas in the absence of other causes of granulomatous disease. The heterogeneity of the manifestations of sarcoidosis, its uncertain clinical course and potential side effects of treatment comprises the challenges of clinical management. Sarcoidosis can have spontaneous resolution making the controversial question of when should treat the patient. The glucocorticoids are considered the first option of treatment and its use objective the relief of symptoms, increased quality of life, modulating the activity of the disease to prevent serious morbidity and mortality related to the involvement of vital organs.

Final considerations: There is some delay until the diagnosis of sarcoidosis, because in addition to the nonspecific symptoms there is a tendency to think in other diseases such as tuberculosis and pulmonary fungal infections, especially in countries where they are most prevalent. Thus, before a patient for which thought and began therapy for tuberculosis and that has not responded to treatment, it would be interesting to open the range of diagnostic assumptions covering including pulmonary sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis. Children. Noncaseating Granulomas.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCESS	<i>A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis</i>
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BCG	Bacilo Calmette Guérin
BK	Bacilo de Koch
CHCM	Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média
CVF	Capacidade Vital Forçada
DM	Diabetes Mellitus
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EAS	Elementos Anormais e Sedimento ou Exame Sumário de Urina
EBV	Epstein-Barr Vírus
ECA	Enzima Conversora de Angiotensina
EUA	Estados Unidos da América
GM-CSF	Fator Estimulador de Colônias para Granulócitos
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
<i>H. capsulatum</i>	<i>Histoplasma capsulatum</i>
HCM	Hemoglobina Corpuscular Média
HE	Hematoxilina-Eosina
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
HRAS	Hospital Regional da Asa Sul
IFN- γ	Interferon-gama
IgM	Imunoglobulina M
IL	Interleucina
Kg	Kilograma
LBA	Lavado Broncoalveolar
LDH	Desidrogenase Lática
MCP-1	Proteína-1 Quimiotática para Macrófagos
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
mg	miligramas
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
<i>M. bovis</i>	<i>Mycobacterium bovis</i>
PCR	Proteína C Reativa

<i>P. brasilienses</i>	<i>Paracoccidioides brasilienses</i>
<i>P. jirovesi</i>	<i>Pneumocystis jirovesi</i>
PPD	Derivado Purificado da Proteína do Bacilo da Tuberculose
RIP	Rifampicina + Isoniazida + Pirazinamida
TB	Tuberculose
TC	Tomografia Computadorizada
TGO	Transaminase Glutâmica Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmica Pirúvica
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral-alfa
VCM	Volume Corpuscular Médio
VEF1	Volume Expiratório Forçado no 1º Segundo
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
γ -GT	Gama Glutamil Transferase

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1. Classificação radiológica da sarcoidose, segundo Wurn e Scadding	33
Tabela 2. Avaliações clínicas recomendadas na suspeita de sarcoidose	46
Tabela 3. Seguimento clínico na sarcoidose	63
Quadro 1. Hemograma, eletrólitos, bioquímica, função renal, função hepática, provas de atividade inflamatória	71
Quadro 2. Exame Sumário de Urina	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática dos eventos iniciais na sarcoidose (imunopatogenia)	27
Figura 2. Radiografia de tórax pósterio-anterior demonstrando adenopatia hilar bilateral (tipo I)	33
Figura 3. Radiografia de tórax pósterio-anterior ilustrando infiltrado pulmonar difuso (tipo III)	34
Figura 4. TC de tórax mostrando infiltração retículo-nodular, incluindo áreas de confluência	35
Figura 5. Placa eritêmato-acastanhada, descamativa na região lombossacra	37
Figura 6. Áreas nodulares na conjuntiva que podem indicar envolvimento da mesma	39
Figura 7. Considerações para início do tratamento da sarcoidose	57
Figura 8. Radiografia de tórax em PA do paciente mostrando opacidades nodulares difusas com adenopatias hilares	72
Figura 9. Radiografia de tórax em perfil com os mesmos achados da figura anterior	73
Figura 10. Radiografia de tórax em PA do paciente mostrando hiperinsuflação pulmonar associados a múltiplos micronódulos difusos em ambos os pulmões	74
Figura 11. Radiografia em perfil correspondente à figura anterior	74
Figura 12. Cortes histológicos de biópsia pulmonar mostrando granulomas não caseosos	75

SUMÁRIO

RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vi
LISTA DE QUADROS E TABELAS	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	14
3 METODOLOGIA	15
3.1 LOCAL DO ESTUDO	15
3.2 MÉTODO	15
3.2.1 Revisão de Prontuário	15
3.2.2 Pesquisa Bibliográfica	15
3.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão	16
3.3 ASPECTOS ÉTICOS	16
3.4 NORMAS ADOTADAS	16
4 REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 DEFINIÇÃO	17
4.2 HISTÓRICO	17
4.3 EPIDEMIOLOGIA	18
4.4 ETIOLOGIA	20
4.4.1 Agentes Infecciosos	21
4.4.2 Exposição Ambiental e Ocupacional	22
4.4.3 Predisposição Genética, Doença Auto-Imune (Hipótese Auto-Imune)	23
4.5 FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOGENIA	25
4.6 QUADRO CLÍNICO	29
4.6.1 Sintomas Constitucionais	31
4.6.2 Pulmão e Pleura	31
4.6.3 Linfonodos	36
4.6.4 Pele	37
4.6.5 Olhos	39
4.6.6 Coração	40
4.6.7 Sistema Nervoso e Eixo Hipotálamo-Hipófise	40

4.6.8 Fígado e Pâncreas	42
4.6.9 Medula Óssea e Baço	43
4.6.10 Rins e Metabolismo do Cálcio	43
4.6.11 Sistema Músculo-Esquelético e Manifestações Reumatológicas	44
4.7 DIAGNÓSTICO	45
4.7.1 Radiografia de Tórax e TC de Tórax	47
4.7.2 Broncoscopia e Lavado Broncoalveolar	50
4.7.3 Achados Laboratoriais	50
4.7.4 Biópsia Tecidual e Anatomopatológico	52
4.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	53
4.9 OPÇÕES TERAPÊUTICAS	56
4.9.1 Indicações de Tratamento	56
4.9.2 Terapêutica Utilizada	58
4.10 PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO	60
4.10.1 História Natural e Prognóstico	60
4.10.2 Seguimento Clínico	62
5 RELATO DE CASO	65
6 DISCUSSÃO SOBRE O CASO	78
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
REFERÊNCIAS	83

1 INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma desordem sistêmica de etiologia desconhecida caracterizada por inflamação granulomatosa não-caseosa que pode afetar virtualmente todos os órgãos.^{1,2} Porém, os pulmões e os linfonodos hilares e mediastinais são os locais mais comuns de envolvimento.² A palavra sarcoidose deriva do grego *sarco*, que significa “carne”; *eidos*, que significa “como, igual a” e *osis*, significando “condição”. Em 1877, o Dr. Jonathan Hutchinson descreveu o primeiro caso de sarcoidose no King’s College Hospital em Londres.¹

De sua imunopatogênese parecem participar fatores genéticos, imunológicos, ambientais e infecciosos.³ O granuloma epitelióide não-caseoso é a marca histológica da sarcoidose, sendo formado por meio de uma série de eventos.¹ Sua causa ainda é desconhecida, entretanto vários estudos têm relatado associações com alguns agentes infecciosos e fatores de risco como exposição ambiental e ocupacional.¹

É uma doença cuja incidência varia conforme a idade, sexo, raça e origem geográfica.⁴ A doença afeta principalmente adultos jovens e de meia idade. Crianças de ambos os sexos podem desenvolver a doença e normalmente têm resolução espontânea da mesma, mas algumas podem sofrer complicações residuais.¹

Como vários órgãos podem ser afetados, o espectro de manifestações clínicas é muito amplo, podendo variar de uma radiografia torácica anormal em um indivíduo assintomático até ao envolvimento severo de múltiplos órgãos levando a uma doença progressiva com falência orgânica e eventualmente, morte.^{1,2,3} Evidências clínicas indicam que a apresentação e severidade da sarcoidose variam conforme a raça e a etnia.¹

Sarcoidose é um diagnóstico clínico-patológico e de exclusão. Como não há testes específicos para a doença, o diagnóstico é estabelecido quando achados clínicos e radiológicos bem documentados são respaldados pela evidência histológica de granulomas epitelióides em mais de um órgão.¹ Deve ser ressaltado que a identificação de granulomas epitelióides não-caseosos em uma biópsia é a chave para o diagnóstico da enfermidade, mas estes mesmos granulomas podem ser vistos em muitos outros transtornos. Somente após o descarte de outras etiologias por uma avaliação rigorosa, o clínico pode seguramente fazer o diagnóstico da doença.⁵

Várias outras doenças podem resultar em padrão clínico e histopatológico semelhante à sarcoidose. A tuberculose, a histoplasmose, a paracoccidioidomicose, beriliose crônica, granulomatose de Wegener entre outras devem ser investigadas previamente ao diagnóstico definitivo de sarcoidose.¹

Como a causa da doença é desconhecida, a terapia é empírica.¹ Embora nem sempre necessário, o principal tratamento para a sarcoidose é a corticoterapia sistêmica. Os corticóides impedem a formação dos granulomas e, como resultado, são em grande parte eficientes contra as manifestações clínicas da doença ativa.⁴ Uma variedade de outras medicações têm sido testadas para reduzir a dependência aos esteróides orais e em pacientes que não respondem ou têm efeitos colaterais intoleráveis.¹

A história natural da doença não tratada é difícil de prever em um único indivíduo. A maioria dos pacientes (60%) mostra remissão espontânea, com um adicional de 10 a 20% que respondem à terapia com corticóide. Entretanto, em 10 a 30% o curso é crônico.¹ A mortalidade atribuída à sarcoidose é estimada entre 0,5 e 5% e resulta da doença pulmonar, cardíaca e neurológica, principalmente.⁴

A sarcoidose é menos comum nas crianças do que nos adultos. Nas crianças mais velhas a apresentação clínica é similar a dos adultos, enquanto que nas crianças mais jovens ocorrem predominantemente lesões cutâneas, uveíte, artrite e estágio I na radiografia torácica. Um quadro clínico assim deve ser diferenciado, por exemplo, da síndrome de Blau, uma doença rara autossômica dominante, que se mostra como uma artrite granulomatosa envolvendo olhos e pele. Entretanto, nesta síndrome os pulmões não são afetados.^{1,6}

Diante disso, propõe-se neste trabalho relatar um caso de sarcoidose pulmonar diagnosticada em um paciente pediátrico no HRAS e fazer uma revisão bibliográfica desta patologia.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é relatar um caso de sarcoidose pulmonar diagnosticado em um paciente pediátrico no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) – Brasília – em 2007 e fazer uma revisão literária da patologia em questão.

3 METODOLOGIA

3.1 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) localizado na avenida L2 Sul Quadra 608, Brasília – DF.

3.2 MÉTODO

3.2.1 Revisão de Prontuário

Em um primeiro momento, foi feita uma revisão de prontuário do paciente para relato de caso. O prontuário foi resgatado no Serviço de Arquivos Médicos do Hospital Regional da Asa Sul (HRAS) onde o paciente permaneceu internado até o seu diagnóstico final.

3.2.2 Pesquisa Bibliográfica

Em seguida, iniciou-se uma pesquisa bibliográfica da literatura nacional e internacional, abrangendo relatos de caso, estudo de casos, artigos de revisão, artigos originais e metanálise publicados nos últimos catorze anos (de 1994 a 2007) e escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola.

A pesquisa foi realizada entre os meses de março e julho de 2008, nos sítios da BIREME/OPAS/OMS - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (<http://www.bireme.br>), do PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>), MD CONSULT (<http://mdconsult.com>) e BIBLIOTECA COCHRANE (www.thecochranelibrary.com). Os artigos foram obtidos nas bases de dados: SciELO - Scientific Electronic Library Online (<http://www.scielo.org>), LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e MEDLINE - Literatura Internacional em Ciências da Saúde.

Os descritores utilizados foram: “Sarcoidosis”, “Pulmonary Sarcoidosis”, “Children”, “Sarcoidose”, “Sarcoidose Pulmonar” e “Crianças”.

3.2.3 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram selecionados tendo como critérios sua relevância, atualidade, publicação em revistas conhecidas e confiáveis. Foram descartados após a leitura os artigos que não apresentavam metodologia adequada ou não abordavam a área de interesse.

3.3 ASPECTOS ÉTICOS

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal foi consultado a respeito da necessidade de aprovação ou de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para relato de caso e a instituição referiu que não eram necessários.

3.4 NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado segundo as normas do International Committee of Medical Journal Editors (Normas de Vancouver) para apresentação de manuscritos.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 DEFINIÇÃO

A sarcoidose é uma doença multissistêmica, de etiologia indefinida, que se caracteriza pela presença de processo inflamatório crônico. Seu principal achado, mas não específico, é um acúmulo de linfócitos T e fagócitos mononucleares em órgãos acometidos, com granulomas epitelióides não-caseosos e alterações da arquitetura tecidual normal. Embora em geral ocorram anergia cutânea e depressão dos processos celulares imunes no sangue, a sarcoidose caracteriza-se, no local da doença, por exacerbação dos processos imunes dos linfócitos T auxiliares 1 (Th1).^{2,4,7,8,9,10,11}

Enquanto a sarcoidose pode atingir virtualmente todas as partes do corpo, o pulmão é o órgão mais frequentemente afetado (mais de 90% dos pacientes^{10,12}). Outros órgãos também acometidos são os linfonodos, a pele, os olhos e o fígado. A evolução e a severidade da doença são altamente variáveis. Com frequência é aguda ou subaguda e auto-limitada em mais da metade dos pacientes; mas em muitos indivíduos ela é crônica, com períodos de remissão e recorrência no decorrer dos anos.^{2,4,7,9,10,11}

4.2 HISTÓRICO

A primeira descrição da sarcoidose, creditada a Jonathan Hutchinson, segundo alguns autores data de 1869 ou 1877 (conforme a fonte bibliográfica^{3,9}). Hutchinson relatou o caso de um paciente europeu com múltiplas lesões cutâneas, elevadas e purpúricas.⁹ Mas a ausência de estudo histopatológico torna este diagnóstico duvidoso. O primeiro caso de sarcoidose cutânea foi descrito por Besnier, em 1889.³ A história moderna da sarcoidose remonta ao ano de 1899 quando o dermatologista norueguês Caesar Boeck definiu focos de “células epitelióides com grande núcleo pálido e também algumas células gigantes”. Pensando que este achado parecia-se com sarcoma, ele chamou esta condição de “múltiplos sarcóides benignos de pele”.^{3,6} Em 1914, Schaumann relatou acometimento sistêmico pela doença. Desta forma, a sarcoidose é também denominada doença de Besnier-Boeck-Schaumann em homenagem a estes autores.³

4.3 EPIDEMIOLOGIA

A sarcoidose, doença de ocorrência mundial, é relativamente comum e afeta pessoas de todas as idades, raças e tanto homens quanto mulheres.^{7,10,11} Algumas variáveis têm sido investigadas em muitos levantamentos epidemiológicos desde 1950.¹³ As mais freqüentemente estudadas são: idade, sexo, etnia, grupos familiares, estilo de vida, exposição ambiental e ocupacional, região geográfica, sazonalidade e migração.^{3,4,6,8,13} A maioria das estatísticas encontradas na literatura são americana, européia e, em menos citações, japonesa (locais onde há uma prevalência maior da doença). A sarcoidose é menos relatada na Espanha, Portugal, Índia, Arábia Saudita ou América Latina devido à ausência de programas de screening da população e por serem locais onde outras doenças granulomatosas como a tuberculose, infecções fúngicas ou a hanseníase são mais reconhecidas.¹⁰

A sarcoidose, consistentemente, mostra uma predileção por adultos abaixo de 40 anos, principalmente entre 20 e 29 anos, mas também pode ocorrer em crianças e idosos.^{9,11,13} A incidência da sarcoidose é notadamente baixa antes dos 15 anos (1/100.000 casos) e excepcionalmente antes dos quatro anos (0,06/100.000 casos).⁴ Nos Estados Unidos da América (EUA), a freqüência estimada da doença em crianças é de 1/20 da encontrada em adultos (3-5% dos casos). Entretanto, em países onde estudos radiológicos em massa da população são realizados, como a Hungria e o Japão, a prevalência em crianças parece ser a mesma que nos adultos. Embora a incidência da sarcoidose em crianças seja difícil de avaliar, em termos gerais acredita-se ser mais baixa que nos adultos.^{6,14} A sarcoidose, na população pediátrica, é mais freqüentemente diagnosticada em adolescentes do que em crianças menores (normalmente, maiores de 10 anos com pico entre 13 e 15 anos).^{14,15}

A incidência global é estimada em torno de 16,5 casos/100.000 entre os homens e 19 casos/100.000 entre as mulheres.⁴ As mulheres parecem ser ligeiramente mais suscetíveis do que os homens.^{3,4,6,7,13} Na Escandinávia, a incidência no sexo feminino parece ser bimodal com um segundo pico ocorrendo na faixa etária de 45 a 65 anos (ou 65 a 69 anos, conforme a referência).^{3,4,6} Entre as crianças não parece haver uma diferença na prevalência entre os sexos.¹⁶

Casos de sarcoidose foram descritos em todas as raças, entretanto há uma diferença marcante da incidência entre certos grupos étnicos e raciais.^{7,9,11} Nos EUA a incidência é maior entre os negros, enquanto na Europa a doença tem afetado principalmente os caucasianos.^{6,7,10,13} A incidência entre os negros americanos é aproximadamente três vezes maior que entre os brancos (35,5 casos/100.000 contra 10,9 casos/100.000 habitantes).^{2,6,9,11}

Talvez, mais importante que variações na incidência são as diferenças no padrão de envolvimento orgânico e a severidade da doença de acordo com a raça e etnia. Estudos indicam que a sarcoidose afeta negros mais agudamente e mais severamente que pessoas de outras raças. Brancos tendem a apresentar-se com doença assintomática e crônica. As taxas de mortalidade são similares entre as raças.^{6,8,9,11} A diferença racial é geralmente interpretada por fatores genéticos.¹³

A doença é normalmente esporádica, mas agregação familiar foi observada em aproximadamente 1,7 a 17% dos casos.⁴ A sarcoidose familiar tem sido registrada desde 1920 e a doença foi mais observada em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos. Possivelmente pode estar relacionada a casamentos restritos a uma pequena área geográfica. Alguns estudos mostraram um aumento na incidência em parentes de afetados¹⁷ e teorizam que um determinante compartilhado (que pode ser tanto genético quanto ambiental) está operando na sarcoidose familiar e sugere que este determinante é similar para todos os grupos étnicos.^{4,7,11,13}

Associações de sarcoidose com estilo de vida foram investigadas por meio de vários estudos caso-controle, mas nenhuma relação significativa tem sido encontrada. Uma exceção foi quanto ao hábito de fumar que um estudo mostrou uma baixa taxa de fumantes entre os casos de sarcoidose.¹³ O status sócio-econômico não afeta o risco de se ter a doença, mas baixo rendimento e outras dificuldades financeiras que dificultem os cuidados com a saúde parecem estar relacionados a um quadro mais grave à época de apresentação da doença;^{6,9} segundo outros autores¹¹ esta relação não foi observada.

Nos EUA, estudos têm mostrado um aumento na incidência da doença entre marinheiros e bombeiros e, entre eles, de negros sobre brancos. Há relato de aumento na incidência entre os profissionais de saúde; porém um possível viés nesta informação deve ser considerado, pois estes profissionais têm mais acesso aos serviços de saúde (favorecendo o diagnóstico).^{11,13,18}

A incidência da sarcoidose varia muito por todo o mundo, provavelmente por diferenças na exposição ambiental, metodologia utilizada na vigilância epidemiológica, alelos HLA predisponentes e outros fatores genéticos.⁶ A variação geográfica mostra uma tendência geral à “quanto mais longe do equador, mais pacientes”. Na Europa, os países nórdicos (anualmente cerca de 5 a 40 casos/100.000 pessoas) têm mostrado maiores taxas de incidência do que em outros países europeus.^{6,13} A Suécia detém a maior incidência mundial (64 casos/100.000 habitantes).³ No Japão, a incidência anual varia de 1 a 2 casos/100.000 habitantes e o pico

ocorre na terceira década de vida. No Brasil, estimou-se a incidência em torno de 10 casos/100.000 habitantes em 1985.³

A sarcoidose tem uma preferência pelo final dos meses mais frios do ano, quando há uma tendência a elevação das temperaturas. De forma semelhante, a tuberculose tem mostrado uma predileção pelo inverno e primavera, segundo alguns relatos.¹⁹

A migração é uma importante variável em epidemiologia, principalmente no que se refere a um novo ambiente e estilo de vida. Um estudo londrino mostrou uma maior prevalência da doença em mulheres imigrantes (irlandesas, caribenhas) do que em cidadãs daquela cidade. Este trabalho sugere efeitos da migração sobre a incidência, assim como suscetibilidade étnica.¹³

No sul do Brasil, um estudo realizado por da Silva *et al.*²⁰ propôs traçar um perfil epidemiológico da doença naquela região e os resultados mostraram que as características dos pacientes deste estudo não diferem significativamente das encontradas na literatura. A doença foi mais prevalente entre as mulheres, porém homens e mulheres não diferiram significativamente quanto à idade. A doença foi mais prevalente entre os pacientes de origem caucasiana e a maioria deles não eram fumantes. As manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes foram manifestações torácicas, extratorácicas e sistêmicas.²⁰

4.4 ETIOLOGIA

A causa da sarcoidose permanece obscura devido a várias razões, incluindo a heterogeneidade das manifestações da doença, a ausência de uma definição precisa da mesma, sobreposição clínica com outras desordens e testes diagnósticos insensíveis e não-específicos.^{9,11} Curiosamente, quando casos de sarcoidose são investigados, os médicos às vezes encontram uma causa conhecida de inflamação granulomatosa, como a doença crônica pelo berílio, pneumonite por hipersensibilidade, infecção micobacteriana ou fúngica ou eles detectam grupos de sarcoidose relacionados no tempo e espaço que merecem mais investigação.¹¹

A associação entre a sarcoidose e numerosos agentes potencialmente causadores da doença tem sido investigada, incluindo microorganismos, metais, poeira orgânica e inorgânica e auto-antígenos.⁹

Atualmente a teoria mais aceita é a de que agentes ambientais infecciosos ou não-infecciosos desencadeiem uma cascata de eventos imunológicos e inflamatórios, que

caracterizam a doença, em pessoas geneticamente suscetíveis.^{2,18} A natureza heterogênea da doença levou alguns pesquisadores a acreditar que a sarcoidose não é causada por um único agente, mas sim por múltiplos agentes que podem resultar em padrões diferentes da doença. Um enfoque interessante na etiologia da sarcoidose é o que correlaciona a exposição ambiental a marcadores genéticos. Estes estudos sustentam a idéia de que a predisposição genética é o fator chave no desenvolvimento da doença.^{3,7,11,21,22}

A seguir, algumas hipóteses levantadas na literatura, mas nenhuma ainda confirmada.

4.4.1 Agentes Infecciosos

Uma causa infecciosa para sarcoidose tem sido especulada desde a primeira descrição da doença devido a similaridades clínica e histológica com doenças provocadas por micobactérias e fungos. Esta ligação com agentes infecciosos tem sido sustentada pelo aumento da frequência de anticorpos séricos contra muitos patógenos e semelhanças entre o padrão de citocinas induzidas por microorganismos e o padrão de citocinas na sarcoidose.²¹

Entre os antígenos infecciosos mais investigados está o *Mycobacterium tuberculosis*. Antigas descrições da sarcoidose propunham a micobactéria como origem da doença. Hoje esta ligação é controversa. Alguns estudos recentes demonstraram a presença de proteína de micobactéria (*Mycobacterium tuberculosis* catalase-peroxidase) nos granulomas de alguns pacientes com sarcoidose. Esta proteína é muito resistente à degradação e pode representar o antígeno persistente na sarcoidose.^{3,4,6,7,21} Porém outras pesquisas têm procurado pela presença de DNA de micobactéria, por meio da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), em tecidos sarcoidóticos com resultados muito divergentes. O DNA de micobactéria foi detectado em 0 a 80% destes tecidos. A inabilidade em detectar a presença do DNA de micobactéria nas amostras de tecidos não a exclui como causa da sarcoidose, pois o limite para detecção do microorganismo é determinado pelo número de genomas por massa de tecido.^{11,19,21}

Moller *et al.*²¹ encontraram evidências de peptídeos de micobactéria em tecidos de biópsia analisados.²¹ Em estudos preliminares, eles também encontraram evidências de resposta imune a antígenos de micobactéria. Estes achados os levaram a propor que proteínas insolúveis derivadas de micobactérias (ou outro microorganismo) induzem uma resposta imunológica Th1 associada a uma resposta humoral patogênica na sarcoidose.²¹

A propionibactéria tem surgido como um agente suspeito em uma série de pesquisas japonesas. Alguns estudos têm mostrado uma alta incidência de *Propionibacter acnes* (ou *Propionibacter granulosum*) nos tecidos e linfonodos de pacientes com sarcoidose

comparados aos controles. Estes investigadores também relataram uma resposta humoral e linfocitária a uma proteína da propionibactéria nos pacientes com sarcoidose. Um modelo animal mostrou que *Propionibacter acnes* pode induzir uma resposta inflamatória granulomatosa em ratos e regular para cima a expressão da MCP-1, uma citocina que tem uma importante função na formação de granulomas na tuberculose, sarcoidose e outras doenças granulomatosas.^{4,6,19,21}

Semelhantemente a controvérsia da micobactéria, a proporção de casos de sarcoidose que podem ser ligados a propionibactéria é incerta. Estes organismos são comumente encontrados na pele, intestinos, linfonodos e tecido pulmonar de pacientes controles saudáveis.²¹

Outros antígenos infecciosos que foram relacionados à sarcoidose são: *Rhodococcus equi*, espécies de *Nocardia*, *Corynebacterium*, de espiroquetas, espécies fúngicas, o *Tropheryma whipplei* e linhagens de vírus.^{3,9,21} Epstein-Barr vírus (EBV) e outros vírus linfotróficos “herpes-like” são associados a sarcoidose e anticorpos contra estes vírus tendem a ser elevados nestes pacientes se comparados com a população controle.^{9,21}

4.4.2 Exposição Ambiental e Ocupacional

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que determinadas exposições ambientais ou ocupacionais podem estar associadas à sarcoidose e, dependendo do tipo de exposição, determinados órgãos podem ser afetados ou não.^{11,18}

A hipótese de que agentes ambientais provoquem a doença foi baseada na variação sazonal da doença e por sua ocorrência em grupos fechados de profissionais ou grupos isolados geograficamente.^{3,6}

Como a sarcoidose comumente envolve os pulmões, olhos e pele, a pesquisa por causas ambientais concentrou-se em poeiras orgânicas e inorgânicas (pinho, pólen, talco, por exemplo). Alguns estudos mais antigos sobre a sarcoidose relataram a associação com exposição a irritantes encontrados em sítios rurais, assim como emissões de fogão-a-lenha e pólen de plantas. Mais recentemente a exposição a uma variedade de agentes ambientais orgânicos e inorgânicos (por exemplo, mofo, solo de barro, pó de pinheiro, talco e fibra mineral) e inseticidas têm sido investigados como possíveis agentes etiológicos da sarcoidose porque eles podem causar granulomas localizados.^{3,6,9,21} Sabe-se que o berílio, o zircônio e o alumínio produzem granulomas idênticos aos da sarcoidose.³

Entre novembro de 1996 e junho de 1999 um estudo caso-controle, multicêntrico, chamado “*A Case Controlled Etiologic Study of Sarcoidosis*” (ACCESS)²³ foi conduzido nos EUA por 10 centros médicos e um centro coordenador. Este estudo explorou as características clínicas da doença em sua população, as possibilidades etiológicas e comparou casos e controles em relação a diversas exposições.^{10,18}

Entre os apontamentos deste estudo podemos citar, em relação à etiologia, que os pacientes com doença pulmonar estavam expostos à poeira orgânica agrícola ou, por exemplo, a madeira queimando. As ocupações mais associadas à doença foram o trabalho rural, trabalho em indústrias de material agrícola, criação de pássaros, marinheiros, bombeiros e professores.^{9,18} Agentes que foram positivamente relacionados a sarcoidose: inseticidas e pesticidas, mofo ou aerossol de mofo.¹⁸

O estudo ACCESS encontrou algumas interessantes associações negativas com a doença. Por exemplo, a forte associação negativa com o cigarro (ativo ou passivo).¹⁸ Esta observação confirma os achados de outros estudos prévios. Um importante resultado deste estudo foi a ausência de associação de agentes que anteriormente eram ligados a doença tais como pó inorgânico ou de madeira, metais, sílica, pó de pinheiros ou argila. Outros achados negativos foram com gatos, poeira orgânica (de animais) e penas.¹⁸

Todos estes agentes têm em comum o fato de estarem associados com doenças alérgicas (resposta Th2 dominante). Estes achados levantam a possibilidade de que alergenos que desencadeiem uma resposta Th2 podem reduzir o risco de desenvolver sarcoidose. O cigarro está associado a uma redução da resposta imune das células-T nos pulmões, reduzindo a resposta antígeno-específica, e promovendo a resposta Th2.^{6,18,21}

Deve-se levar em consideração que este estudo não prova que estes fatores ambientais causem a doença e que, freqüentemente, os casos de sarcoidose estavam também expostos a fatores associados a outras doenças pulmonares granulomatosas.¹⁸

Para alguns autores, a falta de evidência da presença de um agente dominante ou o pequeno número de agentes ambientais que significativamente aumentem o risco de desenvolver sarcoidose sugere que esta patologia não é uma desordem ambiental.^{6,21,22}

4.4.3 Predisposição Genética, Doença Auto-Imune (Hipótese Auto-Imune)

Mecanismos genéticos parecem exercer um papel a parte na patogênese da sarcoidose. Entretanto, é improvável que qualquer gene isolado seja responsável. Conceitualmente, é provável que grupos geneticamente predispostos sejam expostos a antígenos (ou auto-

antígenos) que servem de gatilho para uma resposta imune celular exagerada e a formação de granulomas. As diferenças genéticas que promovem susceptibilidade podem residir em loci gênicos que influenciam a regulação imune, a função das células T, ou a apresentação e reconhecimento antigênico.^{4,7,9,11}

A genética pode ser importante não somente na definição de riscos para a doença, mas também em determinar o padrão da doença, sua severidade e prognóstico. A relação entre genes da classe HLA e apresentação clínica da doença, juntamente com a presença de imunocomplexos circulantes, hiperatividade de células B e diferenças raciais suportam esta hipótese.^{9,11}

A predisposição genética à doença, para muitos estudos o fator chave no seu desenvolvimento, é sugerida pelos casos familiares de sarcoidose e pela alta prevalência e incidência entre indivíduos de grupos étnicos e raciais diferentes.³

Sarcoidose familiar foi pela primeira vez registrada, no ano de 1923, em duas irmãs afetadas. Nenhum estudo formal com gêmeos foi relatado, mas a concordância parece ser maior em gêmeos monozigóticos do que em dizigóticos.^{6,11}

Outros estudos levam em conta a possibilidade de uma doença crônica auto-imune. O suporte para esta hipótese vem do fato de, entre os achados da sarcoidose, estarem incluídos eritema nodoso, uveíte, presença de auto-anticorpos e resposta a corticóides e agentes imunossupressores.²¹ Características imunológicas consistentes com auto-imunidade incluem evidências de associação entre o Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), distribuição alterada de receptores para células T, poucos clones de células T nos sítios de inflamação granulomatosa e evidências de desregulação de citocinas na doença.²¹ A etiologia auto-imune pode estar ligada a uma causa infecciosa quando antígenos microbiológicos mimetizam antígenos endógenos levando a uma resposta imune cruzada que induz a auto-imunidade patológica.²¹

Na pesquisa por genes que possam conferir susceptibilidade para a sarcoidose, múltiplos estudos sorológicos identificaram associações com alelos classe I HLA-A1, HLA-B8 e HLA-B27, e classe II HLA-DR3 em indivíduos brancos. Posteriormente os alelos HLA-DRB1 e HLA-DQB1 da classe II foram consistentemente relacionados à sarcoidose.^{6,9}

Alguns registros sugerem que genótipos HLA específicos conferem uma predisposição a um determinado fenótipo da doença em vez de susceptibilidade. Por exemplo, HLA-DQB1*0201 e HLA-DRB1*0301 são fortemente associados com doença aguda e um bom prognóstico.^{6,9} HLA-B27 é mais freqüentemente encontrado nos pacientes com eritema nodoso; o HLA-DRB1*0401 da classe II está relacionado a doença ocular e o HLA-

DPB1*0101 a hipercalcemia.⁹ Alguns alelos HLA são considerados protetores (HLA-DR1, DR4).^{3,11}

A heterogeneidade da associação sarcoidose-polimorfismo HLA reflete a heterogeneidade da doença em relação à raça, etnia, sexo, curso da doença e padrão de envolvimento extratorácico.¹¹

Os resultados de estudos com genes não-HLA têm sido inconsistentes. Genes que codificam fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ) são candidatos lógicos devido a sua função básica, mas a associação com a doença não está confirmada.⁶

Até este momento, dois amplos mapeamentos genéticos a procura de loci associados à sarcoidose foram divulgados: um em alemães brancos que mostrou fortes sinais ligados aos cromossomos 3p e 6p, e outro em americanos negros que, por sua vez, mostrou fortes indícios nos cromossomos 5p e 5q. Entretanto os resultados dos mapeamentos genéticos são sabidamente influenciados pelas populações estudadas.⁶

Partindo do pressuposto que a predisposição a sarcoidose depende da genética e da exposição ambiental, a identificação das interações entre loci específicos de suscetibilidade a sarcoidose e modificadores ambientais provavelmente serão importantes no delineamento da causa (ou das causas) da doença. Atualmente, semelhante interação tem sido identificada: uma associação entre o locus de suscetibilidade a sarcoidose HLA-DQB1 e a exposição à água poluída e alta umidade no local de trabalho.⁶

Nenhuma causa para sarcoidose foi ainda confirmada, a despeito de muitas pesquisas usando ferramentas diagnósticas modernas. Várias razões podem explicar a dificuldade de determinar uma etiologia em tal contexto. Primeiro, a sarcoidose pode não ser uma doença com uma causa única. Segundo, o agente causal pode ser um microorganismo ainda não identificado. E finalmente, o mecanismo por trás da doença pode resultar não somente de um único organismo ou antígeno, mas também estar relacionado à presença de fatores adjuvantes.^{4,9}

4.5 FISIOPATOLOGIA E IMUNOPATOGENIA

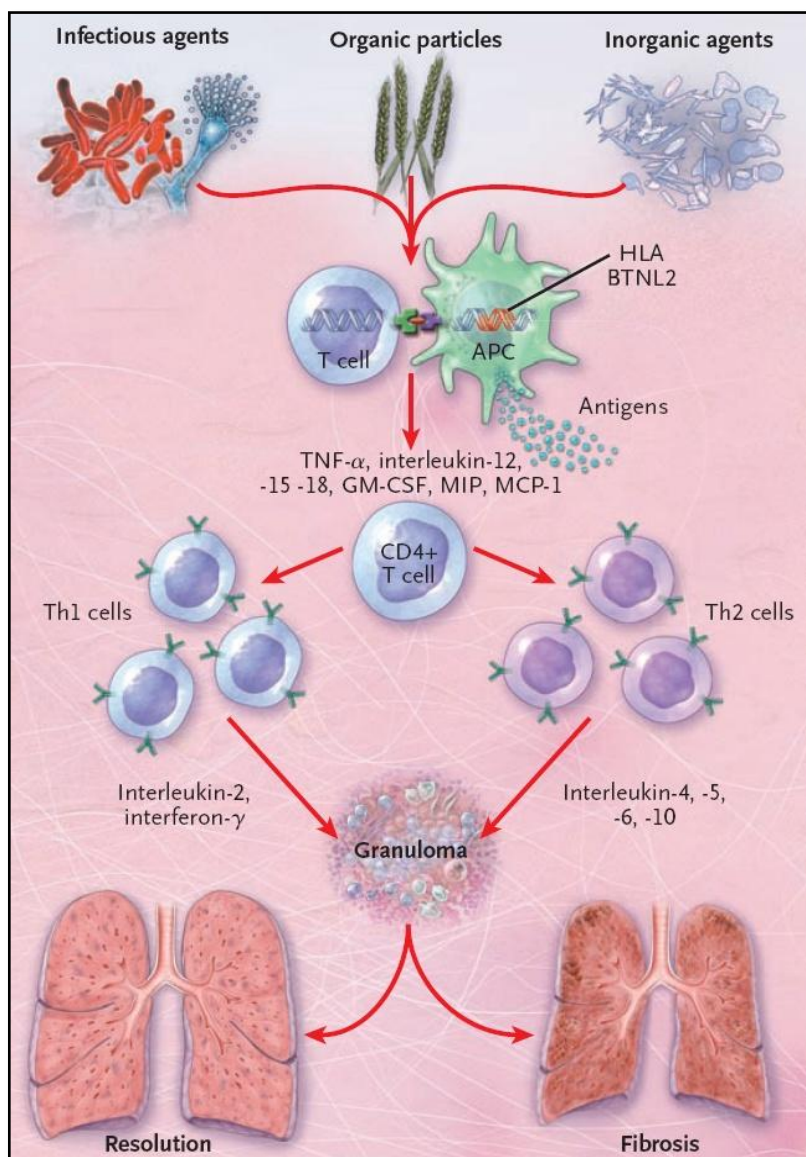
As evidências disponíveis sugerem que a sarcoidose ativa deriva de uma resposta celular imune exagerada a vários antígenos, ou auto-antígenos. É uma desordem imunológica mediada, primariamente, por linfócitos T-helper CD4+ e células derivadas de fagócitos mononucleares, embora outras células inflamatórias como células epiteliais e endoteliais

possam contribuir para uma resposta inflamatória não-específica levando a um aumento da permeabilidade tecidual e migração celular.^{3,6,7,24}

Embora ainda não esteja claro porque a formação dos granulomas é persistente, tem sido proposto que o estímulo de algum antígeno, inadequadamente degradado, apresentado por macrófagos e células dendríticas, obtém uma resposta T CD4⁺ que subsequente induz a uma estimulação crônica dos macrófagos e produção persistente de citocinas inflamatórias.⁹

Os monócitos são recrutados do sangue para os tecidos tornando-se macrófagos residentes (histiócitos) com a função de degradar o antígeno da sarcoidose, ainda não estabelecido. Estas células exercem a função de células apresentadoras de antígenos e produzem citocinas pró-inflamatórias como interleucina 12 (IL-12) e interleucina 15 (IL-15). Acredita-se que o antígeno da sarcoidose seja de degradação lenta. A substância antigênica responsável pelo recrutamento dos macrófagos é internalizada, processada e apresentada aos linfócitos T CD4⁺ juntamente com o Complexo Maior de Histocompatibilidade II. A IL-12 induz a diferenciação dos linfócitos T CD4⁺, residentes, em linfócitos T helper 1 (Th1) e promove a liberação de interferon- γ (IFN- γ).^{3,6,7,24}

Os linfócitos Th1 secretam predominantemente interleucina 2 (IL-2) e IFN- γ . Estas citocinas inflamatórias, além de estimular a diferenciação de mais linfócitos Th1 e a liberação de mais IL-2 e IFN- γ , recrutam monócitos circulantes para o órgão afetado onde eles diferenciam-se em macrófagos que produzem fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina 1 (IL-1), ambos com capacidade de promover a formação de granulomas. A IL-1 estimula os macrófagos a produzirem interleucina 8 (IL-8) e fator estimulador de colônias para granulócitos (GM-CSF). O GM-CSF também estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos (**Figura 1**).^{3,6,7,24}



Fonte: Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 22; 357 (21): 2153-2165.

Figura 1. Representação esquemática dos eventos iniciais na sarcoidose (imunopatogenia).

O desenvolvimento e o acúmulo de granulomas não-caseosos constitui a anormalidade fundamental na sarcoidose. Em princípio, os granulomas são formados para confinar um agente agressor, promover uma inflamação restrita e proteger o tecido adjacente. O granuloma sarcóide típico é uma estrutura compacta, composta centralmente de macrófagos e sua progênie, circundados por uma borda de linfócitos T CD4+ e, em uma extensão bem menor, por linfócitos B. A estrutura total é relativamente distinta e entremeada por finas fibras colágenas, presumivelmente remanescentes da matriz do tecido conjuntivo subjacente. As células gigantes no interior do granuloma podem ser das variedades de Langhans e de corpo estranho e, freqüentemente, contêm inclusões como os corpúsculos de Schaumann (estruturas

semelhantes a caramujos), corpúsculos asteróides (estruturas estelares) e corpúsculos residuais (inclusões contendo cálcio refringentes).^{3,5,6,7,24}

Macrófagos, diante de uma estimulação crônica por citocinas, diferenciam-se em células epitelióides com capacidade bactericida e secretora, porém perde algumas capacidades fagocitárias e se fundem para formar células gigantes multinucleadas. As células gigantes multinucleadas do tipo de Langhans são resultantes da fusão de células mononucleares epitelióides. A necrose caseosa, característica dos granulomas tuberculóides, não é observada nos granulomas sarcoídeos.^{3,5,6,7,24}

A maioria dos granulomas sarcoídeos não é necrótica, mas um pequeno foco de necrose central não é incomum. A necrose é fibrinóide, granular ou eosinofílica e quando presente deve alertar para a possibilidade de infecção.⁵

Em casos típicos, os granulomas são perivascularres, peribrônquicos e peribronquiolar, subpleural e interlobular.⁵

Embora os granulomas possam resolver com poucas conseqüências, fibrose pulmonar pode ocorrer em 20 a 25% dos pacientes com sarcoidose (**Figura 1**). A patogênese da fibrose nesta doença permanece incerta. Uma mudança do padrão de citocinas Th1 (principalmente IL-2 e IFN- γ) para o perfil de citocinas dos linfócitos T helper 2 (Th2), principalmente interleucinas 4 (IL-4), 10 (IL-10) e 13 (IL-13), parece ser o evento central no desenvolvimento da fibrose. Existem algumas evidências de que a proliferação fibroblástica é dirigida pelos macrófagos teciduais que espontaneamente liberam sinais de crescimento para os fibroblastos, incluindo o fator de crescimento derivado das plaquetas, a fibronectina e o fator de crescimento semelhante à insulina 1.^{3,6,7,24}

Os granulomas ocupam espaço e suas dimensões modificam a arquitetura local em todos os estágios, exceto nos tardios, porém não há evidências de que as células mononucleares dispersas nos tecidos ou no granuloma provoquem lesão no órgão acometido pela liberação de mediadores que lesem as células parenquimatosas normais ou a matriz extracelular. Ao contrário, a disfunção dos órgãos na sarcoidose resulta principalmente do acúmulo de células inflamatórias distorcendo a arquitetura do tecido acometido; se um número suficiente de estruturas vitais para o funcionamento dos tecidos estiver comprometido. A doença só se manifesta clinicamente em órgãos cuja função ela afeta, como os pulmões e os olhos, ou em órgãos onde ela é observada facilmente (pele ou os linfonodos hilares, nas radiografias).⁷

A sarcoidose é um exemplo marcante de compartimentalização do sistema imune e ilustra por que a atividade mórbida da sarcoidose não pode ser estimada por avaliação do

sistema imune apenas no sangue. Enquanto as células Th1 nos órgãos acometidos estão liberando IL-2 e proliferando a uma maior velocidade, as células T em outros locais, como o sangue, são quiescentes. Enquanto ocorre um aumento marcante do número de células Th1 nos locais da doença, a quantidade de células Th1 no sangue é normal ou discretamente reduzida. Nos órgãos afetados, a razão de células T CD4+ para CD8+ pode ser tão elevada quanto 10:1, em comparação com a razão de 2:1 observada nos tecidos normais ou no sangue dos indivíduos acometidos.⁷ Isto ilustra um “paradoxo imune”: embora haja no local da doença uma intensa resposta inflamatória, anergia cutânea pode se desenvolver, como indicada pela supressão da resposta imune a tuberculina. A expansão de células T CD25, um subgrupo de linfócitos T CD4+, na sarcoidose ativa, pode responder por esta anergia por meio da supressão da produção de IL-2 e inibindo fortemente a proliferação de células T.^{3,6,7,24}

Além de processos imunes celulares exagerados, a sarcoidose ativa também se caracteriza por hiperglobulinemia. Incluídos entre as imunoglobulinas estão anticorpos contra uma variedade de agentes infecciosos, bem como anticorpos IgM anticélulas T. Contudo, não há evidências de que quaisquer desses anticorpos desempenhem um papel na patogenia da doença, e supõe-se que eles resultem da estimulação policlonal de células B por células T ativadas no local da doença.⁷

4.6 QUADRO CLÍNICO

A sarcoidose é raramente diagnosticada em crianças e devido à escassez de bibliografia referente à sarcoidose pediátrica o relato que se segue é baseado, principalmente, nos achados clínicos em adultos, supondo-se que os sinais e sintomas são semelhantes em adultos e crianças (principalmente as maiores).

É uma doença sistêmica e assim suas manifestações clínicas podem ser generalizadas ou podem ser localizadas em um ou mais órgãos. Contudo, devido ao fato de que os pulmões quase sempre são acometidos, a maior parte dos pacientes apresenta sintomas referidos ao sistema respiratório.^{7,11}

Independentemente da localização, as manifestações clínicas da doença estão diretamente relacionadas à presença física dos granulomas nos tecidos, com o próprio processo inflamatório granulomatoso, de exagerada ação de linfócitos Th1-fagócitos mononucleares, ou com as seqüelas resultantes de lesões permanentes causadas por esse processo.⁷

A doença pode apresentar-se de forma assintomática, aguda ou subaguda e insidiosamente. Os pacientes assintomáticos normalmente são diagnosticados por meio de exames de rotina, como a radiografia torácica.^{3,4,7,11} Não se sabe ao certo qual a frequência desta apresentação, estima-se de 10 a 20% de casos assintomáticos em países onde a radiografia de tórax é feita de rotina.⁷

A forma aguda ou subaguda desenvolve-se de maneira abrupta, em um período de poucas semanas, e representa cerca de 20 a 40% do total de casos. Podem ocorrer sintomas inespecíficos, como febre, emagrecimento, sudorese noturna e fadiga. Esses sintomas costumam ser leves, mas em alguns casos estas queixas constitucionais são intensas. Muitos pacientes apresentam sintomas respiratórios, incluindo tosse, dispnéia, desconforto retroesternal vago e/ou articulares como poliartrite.^{3,4,7}

Alguns quadros específicos foram identificados neste grupo. A síndrome de Löfgren, freqüente em mulheres escandinavas, irlandesas e porto-riquenhas, mostra a tríade de eritema nodoso, achados radiográficos de adenopatia hilar bilateral, freqüentemente acompanhados de sintomas articulares, incluindo artrites dos tornozelos, dos joelhos, dos pulsos ou dos cotovelos. Esta é uma forma benigna da doença que pode ser vista em 20 a 50% de todos os casos de doença aguda.^{3,4,6,7,9,11} A síndrome de Heerfordt-Waldenström compreende indivíduos com febre, aumento das parótidas, uveíte anterior e paralisia do nervo facial e a síndrome de Mikulicz, na qual as glândulas parótidas, a submandibular, a sublingual e as lacrimais são acometidas.^{3,7}

A forma insidiosa da sarcoidose desenvolve-se por meses e em geral associa-se a queixas respiratórias sem sintomas constitucionais. Os indivíduos que se apresentam com formas insidiosas da doença são os que mais freqüentemente desenvolvem a sarcoidose crônica, com surgimento de lesões permanentes nos pulmões e em outros órgãos.^{7,11}

Embora seja uma doença sistêmica e apesar do fato de que alguma evidência de inflamação poder ser detectada em vários órgãos na maioria dos pacientes, a sarcoidose é clinicamente importante por causa das anormalidades pulmonares e, em menor extensão, do envolvimento dos linfonodos, da pele, do fígado e dos olhos. Em crianças, os órgãos mais freqüentemente acometidos são os pulmões, linfonodos, olhos, pele, fígado e baço.^{7,15}

A sintomatologia da sarcoidose na população pediátrica depende da idade. Desta forma podem-se dividir as crianças em grupos de acordo com faixa etária: crianças até quatro anos, crianças de quatro a oito anos e crianças maiores do que oito anos de idade. Em crianças menores que quatro anos, o comprometimento pulmonar é menos freqüente (20%) e predomina o comprometimento cutâneo (76-100%), ocular (58-100%), ósseo (<50%) e

articular (48-100%). Nas crianças maiores de oito anos, os sintomas mais freqüentemente encontrados são constitucionais ($\pm 50\%$), tais como perda de peso ou astenia, e pulmonares (28%-50%). Os sintomas respiratórios mais freqüentes são tosse e dispnéia e eventualmente pode haver dor torácica. Nestas, o quadro se assemelha bastante ao de adultos.^{6,15}

Ao exame físico, de maneira geral, os achados mais comuns são linfadenopatia periférica, alterações oculares, lesões cutâneas e hepato ou esplenomegalia. A linfadenopatia periférica é a anormalidade ao exame mais comum em crianças com sarcoidose e tipicamente consiste de nódulos firmes, indolores e móveis. Por sua vez, hepatoesplenomegalia ocorre em até 43% das crianças com sarcoidose em algum momento durante o curso clínico. Outros menos comuns incluem achados respiratórios, alterações músculo-esqueléticas, aumento das parótidas, alterações cardiovasculares e anormalidades neurológicas. A ausculta pulmonar pode evidenciar crepitações, roncosp, sibilos e diminuição do murmúrio vesicular. A hipercalcemia ocorre em cerca de 30% das crianças e é geralmente assintomática, assim como a hipercalciúria associada. Entretanto, o efeito tóxico do cálcio nos túbulos renais pode produzir sintomas de poliúria, polidipsia e desidratação.¹⁵

Embora o enfoque principal seja a sarcoidose pulmonar, segue uma descrição das principais características clínicas da doença por órgãos ou sistemas.

4.6.1 Sintomas Constitucionais

Alguns sintomas e sinais constitucionais e inespecíficos podem ocorrer e ser os únicos achados da sarcoidose. Entre eles podemos citar febre, emagrecimento, anorexia, sudorese noturna e fadiga.^{3,11}

4.6.2 Pulmão e Pleura

O envolvimento pulmonar ocorre em algum momento no curso de quase todos os casos de sarcoidose. Ainda que o quadro clínico seja dominado pela doença extratorácica, um envolvimento pulmonar subclínico está normalmente presente. A prevalência da doença torácica está em torno de mais de 90% dos pacientes com sarcoidose.¹¹

A sarcoidose do pulmão é uma doença intersticial, na qual o processo inflamatório envolve os alvéolos, os pequenos brônquios e pequenos vasos sangüíneos. As queixas respiratórias podem ser muito pobres, não sendo raro o seu diagnóstico por meio de um achado radiológico em pacientes assintomáticos.^{6,7,8,10,12}

Os pacientes geralmente apresentam sintomas de dispnéia e tosse seca e, nas formas mais avançadas de comprometimento pulmonar, a queixa mais comum é a dispnéia relacionada aos esforços. O mecanismo da tosse é multifatorial, sendo que o envolvimento das vias aéreas levando a graus variados de obstrução e a doença pulmonar intersticial podem ser as causas na maioria dos pacientes. Outro sintoma comum é a dor torácica, sendo o seu mecanismo ainda incerto. Alguns pesquisadores acreditam que ela possa ser em decorrência da adenopatia mediastinal. A produção de escarro é rara, assim como a hemoptise (sinal de doença avançada).^{6,7,8,10,12}

A ausculta pulmonar costuma ser pobre, podendo nenhuma anormalidade ser audível. Nos casos agudos e subagudos, o exame pulmonar pode revelar crepitações finas e nos estágios mais avançados que evoluem para fibrose também podem ser notados estertores finos. Sibilância e broncoespasmo podem surgir, quando houver estreitamento brônquico, secundários ao crescimento de granulomas ao nível submucoso. Atelectasia pode resultar da sarcoidose endobrônquica ou da compressão externa de nodos intratorácicos aumentados.^{4,6,7,8}

As provas de função pulmonar mostram primariamente alterações restritivas, com redução da capacidade vital forçada (CVF) e redução do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1). Aproximadamente metade dos pacientes apresenta-se com doença obstrutiva, refletida por uma redução na taxa entre o volume expiratório final no 1º segundo e a capacidade vital forçada (VEF1/CVF).^{6,7,15,25}

O método mais comum utilizado para detectar a doença pulmonar é a radiografia torácica. Radiologicamente, a sarcoidose pode ter apresentação variada. Nas suas fases iniciais, costuma mostrar infiltrados simétricos de predomínio nodular ou micronodular, às vezes associado a um aspecto de opacificação tênue, em vidro despolido. Tais infiltrados têm uma tendência a acometer mais os campos médios e os terços superiores dos pulmões. Adenopatias hilares e mediastinais são achados freqüentes. Em fases mais avançadas, infiltrados reticulares predominam, e imagens em favo de mel também podem ser distinguidas. Nestes casos, o comprometimento pulmonar pode ser difuso, associados a volumes pulmonares pequenos. Alguns casos crônicos de sarcoidose podem mostrar predomínio apical, nódulos confluentes e imagens cavitárias, simulando, assim, tuberculose pulmonar.⁸

Um sistema de estadiamento para o padrão radiológico da sarcoidose foi desenvolvido por Wurm e Scadding há mais de 40 anos atrás.¹² Esta classificação representa apenas um padrão radiológico, não tendo relação com cronicidade ou mudança na função pulmonar.⁶ O

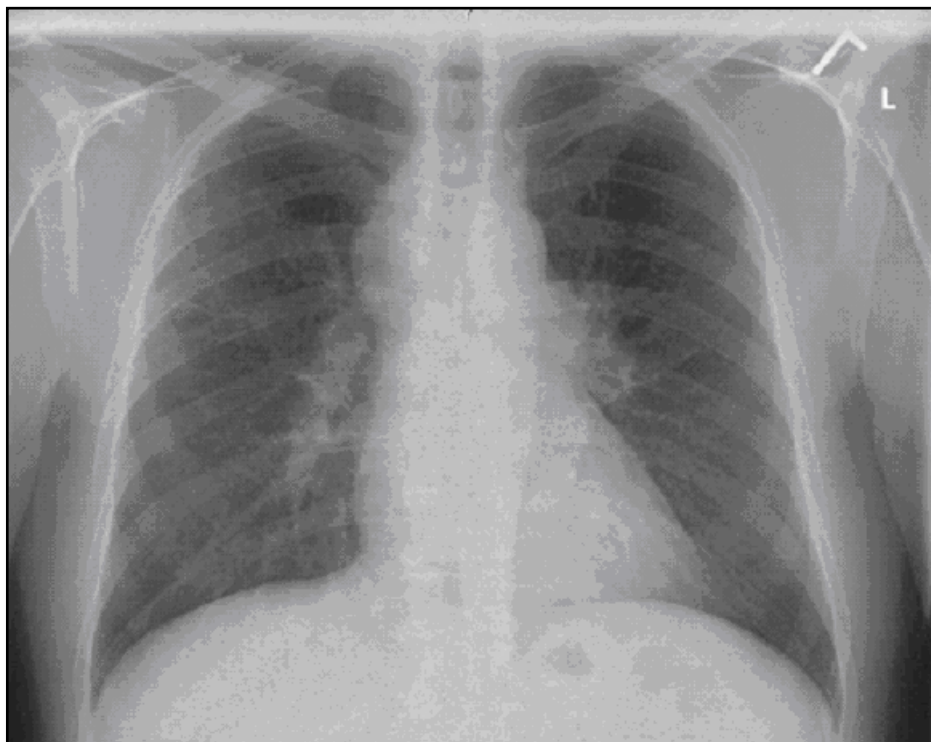
sistema atual inclui quatro tipos, como descrito na **Tabela 1**. Tal classificação pressupõe que exista uma progressão contínua entre os diferentes tipos, o que nem sempre ocorre.^{3,8}

Tabela 1. Classificação radiológica da sarcoidose, segundo Wurn e Scadding.

Tipo	Alterações
0	Radiografia sem alterações
I	Linfadenopatia hilar isolada
II	Linfadenopatia hilar e infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares sem adenomegalias associadas
IV	Lesões fibróticas avançadas sem adenomegalias

Fonte: Martinez JAB. Doenças intersticiais pulmonares. *Medicina*. 1998 abr./jun.; 31: 247-256.

As **Figuras 2 e 3** ilustram o achado radiológico da sarcoidose em um paciente com adenopatia hilar bilateral e o aspecto radiológico da doença com infiltrados pulmonares, respectivamente.



Fonte: Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2004; 25: 521-530.

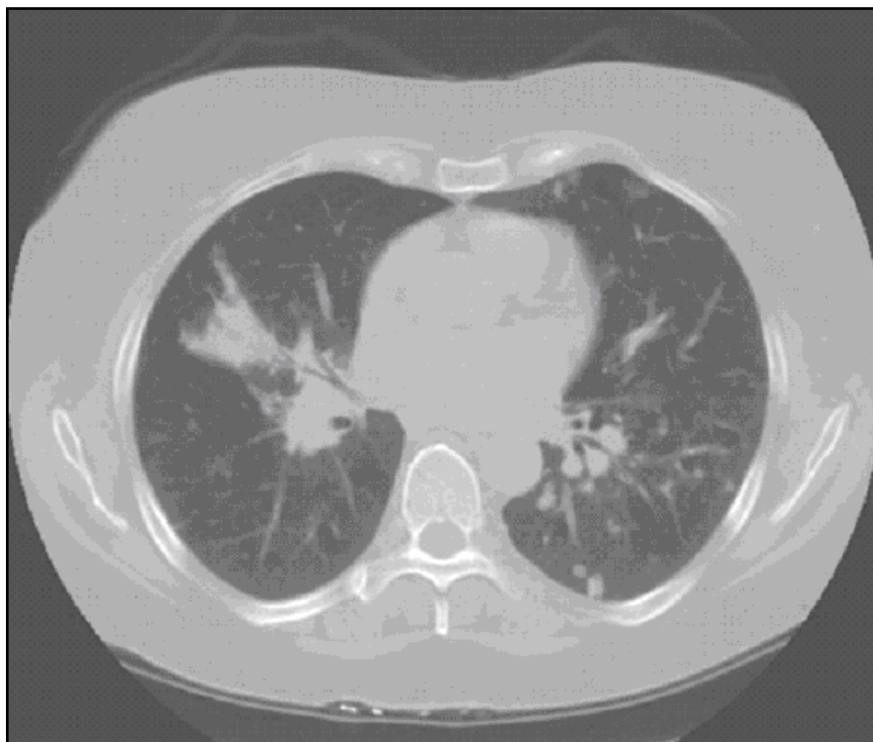
Figura 2. Radiografia de tórax pósterio-anterior mostrando adenopatia hilar bilateral (tipo I).



Fonte: Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2004; 25: 521-530.

Figura 3. Radiografia de tórax pósterio-anterior com infiltrado pulmonar difuso (tipo III).

Embora a TC tenha melhorado o diagnóstico das doenças pulmonares intersticiais, a TC de tórax não é usualmente considerada uma ferramenta para monitorização de pacientes com sarcoidose. A **Figura 4** mostra alguns dos achados tomográficos característicos, incluindo infiltrados peribronquicos e alterações retículo-nodulares que são predominantemente subpleurais (distribuição em áreas de distribuição linfática). Os infiltrados peribronquicos vistos na TC parecem explicar a grande frequência de granulomas encontrados nas biópsias realizadas para diagnóstico. As adenopatias mediastinais são mais facilmente evidenciadas pela tomografia.^{7,8}



Fonte: Baughman RP, Lowe EE. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; chapter 322.

Figura 4. TC de tórax mostrando infiltração retículo-nodular, incluindo áreas de confluência.

O envolvimento pleural é uma manifestação rara, podendo ocorrer em 3% dos casos, e manifesta-se normalmente como derrame pleural, espessamento pleural ou pneumotórax.²⁶ Entre estas três apresentações o derrame pleural é o achado mais comum, sendo unilateral com características de um exsudato linfocitário. Porém a sua presença é tão infreqüente que, diante do seu achado, deve-se pensar, também, em outra doença. O mecanismo de formação do derrame pleural nesta doença é possivelmente semelhante àqueles relacionados a outras doenças infiltrativas. As efusões normalmente desaparecem dentro de poucas semanas, mas pode ocorrer espessamento pleural crônico. Ainda não está claro porque o envolvimento pleural é raro, enquanto o parênquima pulmonar e os linfonodos estão envolvidos em virtualmente todos os casos.^{5,7,26,27}

Pneumotórax espontâneo é uma rara complicação do processo fibrótico crônico, segundo alguns autores. Outros acreditam que sarcoidose e pneumotórax são duas entidades clínicas não relacionadas quando aparecem juntas em um mesmo paciente.^{5,7,26,27}

A hipertensão arterial pulmonar é uma complicação da doença crônica pulmonar e é relatada em pelo menos 5% dos pacientes. É uma complicação grave decorrente de várias doenças pulmonares e afeta adversamente a sobrevivência de pacientes com sarcoidose. A

fibrose do parênquima pulmonar que leva a destruição do leito vascular, o envolvimento vascular direto (vasculite granulomatosa) e linfadenopatia (compressão extrínseca) são mecanismos propostos para o desenvolvimento da hipertensão arterial pulmonar.^{6,28,29,30} Setenta por cento dos pacientes em estágio final de fibrose que aguardam transplante pulmonar terão hipertensão pulmonar. É uma incidência alta se comparada com outras doenças que causam fibrose pulmonar. Em casos menos avançados, mas ainda sintomáticos, a hipertensão arterial pulmonar tem sido notada em torno de 50% dos pacientes. A hipertensão pulmonar associada à sarcoidose pode responder a terapia, devido a isso a sua avaliação deve ser considerada em pacientes persistentemente sintomáticos.⁷

Hemoptise é uma manifestação incomum da sarcoidose; entretanto, é um importante sintoma porque está associado à alta morbidade. Há várias explicações para a sua ocorrência na sarcoidose. Uma causa infecciosa concomitante deve ser considerada, particularmente a tuberculose e um micetoma. Outra possibilidade é a erosão dos vasos sangüíneos pelos granulomas.³¹

4.6.3 Linfonodos

A linfadenopatia é um achado comum na sarcoidose e pode ser intratorácica ou periférica. Os nodos intratorácicos mostram-se aumentados em 75 a 90% do total de pacientes; são tipicamente hilares, bilaterais, não compressivos e freqüentemente estão associados com linfonodos paratraqueais acometidos. Em menor freqüência ocorre aumento dos linfonodos mediastinais anteriores ou posteriores e subcarínicos.^{3,4,7}

A linfonodomegalia periférica é freqüente e varia entre as séries até 70%. Afetam particularmente os nodos cervicais, axilares, epitrocleares e inguinais. Os linfonodos retroperitoneais e da cadeia mesentérica também podem aumentar.^{4,7}

Eles normalmente são assintomáticos, não-aderentes, firmes, fibroelásticos, podem ter tamanhos variados. A palpação não causa dor. A linfadenopatia raramente causa algum problema ao indivíduo, porém se ela for maciça, pode ser desfigurante e exercer ação compressiva sobre outros órgãos e levar a um distúrbio funcional. Diferentemente dos linfonodos da tuberculose, eles não ulceram.^{4,7,11}

4.6.4 Pele

A doença cutânea ocorre em um percentual que varia de 20 a 35% dos casos e sua manifestação pode ser heterogênea.³ A sua localização possibilita o diagnóstico precoce pela facilidade de realização da biópsia para o exame histopatológico. As formas de apresentação mais comuns são: lesões máculo-papulares, em placas (**Figura 5**), eritema nodoso, nódulos subcutâneos, eritemato-acastanhadas, únicas ou múltiplas.^{3,4,6,7,32}



Fonte: Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007; 82 (6): 559-571.

Figura 5. Placa eritemato-acastanhada, descamativa na região lombossacra.

Uma lesão azul-purpúrea, infiltrada, endurecida, centrofacial (ponte nasal, região malar, lábios, orelhas) é conhecida como lúpus pérmio. Embora seja rara, esta lesão mostra uma predileção especial por mulheres mais velhas, especificamente negras ou indianas. O lúpus pérmio que está associado à doença crônica e envolvimento extrapulmonar pode ser extremamente desfigurante, erodindo cartilagens e ossos. É uma lesão de difícil controle, mesmo com a instituição do tratamento.^{3,4,6,7,11}

O eritema nodoso compreendendo nódulos vermelhos bilaterais, na face anterior das pernas, não é específico da sarcoidose. Está associado freqüentemente com adenopatia hilar bilateral e uveíte (síndrome de Löfgren). É a única lesão cutânea que se relaciona com o

prognóstico, ocorre na fase aguda e está associado à sarcoidose de resolução espontânea. Manifestação inespecífica da doença, pois não se observa o granuloma epitelióide histopatologicamente. Ocorre mais comumente em mulheres e em certos grupos como os caucasianos e porto-riquenhos.^{3,4,6,7}

As lesões máculo-papulares da sarcoidose são a mais comum forma crônica da doença. Estas erupções ocorrem na face, em torno dos olhos e nariz, no dorso e nos membros. Inicialmente, estas lesões são pápulas purpúricas, com diâmetro de 1 a 3 cm. Elas podem tornar-se confluentes formando grandes áreas de pele infiltradas. Com o tratamento a cor e a induração podem desaparecer. Estas lesões são causadas por granulomas não-caseosos, por isso o diagnóstico pode ser feito por biópsia cutânea.⁷

Cucé *et al.*³³ relataram o caso de uma criança de 11 anos, negra, que desenvolveu lesões de pele papulosas sobre base eritematosa, formando placa que, em alguns pontos, mostrava descamação, localizadas ao redor dos olhos, nariz e boca.

As lesões subcutâneas da sarcoidose em que se observam os granulomas epitelióides no panículo adiposo são denominadas nódulos de Darier-Roussy e sugere-se que essa forma da doença cutânea esteja relacionada à doença sistêmica. Os nódulos subcutâneos são mais comuns no tronco e nos membros.^{3,7}

A sarcoidose também pode acometer antigas cicatrizes. A infiltração das cicatrizes por granulomas epitelióides (uma das formas de manifestação clínica mais específicas e menos prevalentes) pode ocorrer como manifestação inicial da sarcoidose ou associada à doença sistêmica pré-existente.^{3,7,34} Este tipo de apresentação caracteriza-se pelo surgimento tardio de lesões cutâneas características em locais de traumatismo prévio da pele, podendo ou não estar associada a manifestações extracutâneas. São relatados na literatura traumatismos por rituais de escarificação, cicatrizes de herpes zoster, tatuagens e locais de punção venosa.^{32,34}

Outra forma de doença cutânea é a alopecia cicatricial. A alopecia da sarcoidose representa uma alopecia cicatricial verdadeira, com ausência de fibras elásticas ao exame histopatológico. Clinicamente, as áreas de alopecia podem aparecer como áreas atróficas associadas ou não a eritema e descamação, placas, nódulos ou ulceração.³⁵

Outras manifestações inespecíficas são o eritema polimorfo, as calcificações e as alterações ungueais, tais como a distrofia ungueal associada ou não aos cistos ósseos, o baqueteamento digital (em geral associado à fibrose pulmonar extensa), hiperkeratose ungueal, a onicólise e a traquioníquia.^{3,7}

4.6.5 Olhos

A frequência das manifestações oculares na sarcoidose varia conforme a etnia. No Japão mais de 70% dos pacientes desenvolvem a doença ocular, enquanto nos Estados Unidos somente 30% tem esta apresentação. As mulheres são mais afetadas que os homens e os negros mais que os caucasianos. As lesões oculares, que podem surgir em qualquer fase durante o desenvolvimento da doença, normalmente envolvem o trato uveal, a íris, o corpo ciliar e a coróide.^{7,36}

Dos pacientes com envolvimento ocular, cerca de 75% apresentam uveíte anterior e 25 a 35% apresentam uveíte posterior (normalmente acompanhado por envolvimento do sistema nervoso central). Uveíte anterior crônica, com sintomas insidiosos levando a glaucoma e perda da visão, são mais comuns que uveíte anterior aguda.^{6,7,36}

Os sintomas mais comuns são a visão turva, o lacrimejamento e a fotofobia, embora alguns pacientes com inflamação ativa possam apresentar-se assintomáticos. Pacientes com sarcoidose ocular, inicialmente assintomáticos, podem posteriormente desenvolver cegueira. Olhos secos e dolorosos parece ser uma consequência do acometimento prévio da glândula lacrimal levando a uma ceratoconjuntivite seca. O envolvimento conjuntival também é comum, em geral com pequenos nódulos amarelos (**Figura 6**). É recomendado que todo paciente com sarcoidose seja avaliado por um Oftalmologista para rastrear alguma lesão sugestiva de envolvimento ocular.^{7,11,36}



Fonte: Weinberger SE. Sarcoidosis. In: Goldman: Cecil medicine. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007.

Figura 6. Áreas nodulares na conjuntiva que podem indicar envolvimento da mesma.

4.6.6 Coração

O envolvimento cardíaco é notado em 3 a 17% dos casos em série clínicas e em 20 a 30% dos casos em séries de anatomia patológica. O envolvimento cardíaco na sarcoidose parece ser mais comum em japoneses, especialmente nas mulheres, que em europeus e americanos.^{4,6,37}

A infiltração de granulomas é mais comum no septo interventricular e/ou ventrículo esquerdo, freqüentemente envolvendo o sistema de condução. O acometimento do ventrículo direito, da parede atrial e dos músculos papilares é raro, assim como envolvimento pericárdico. Excepcionalmente uma infiltração da camada média e da adventícia das pequenas artérias coronárias e das cúspides valvares pode ocorrer.^{4,6,7,37}

A doença cardíaca é responsável por 50% das mortes nos casos de sarcoidose.³⁷ A infiltração miocárdica é mais severa e difusa quando há sinais clínicos e eletrocardiográficos. A sarcoidose cardíaca se manifesta clinicamente como uma miocardiopatia, com perda da função muscular (fração de ejeção pode ficar abaixo de 10%) e arritmias. As taquiarritmias ventriculares e supraventriculares são freqüentes e podem ocorrer distúrbios graves de condução, incluindo bloqueio atrioventricular total. Bradiarritmia com palpitação, síncope e morte são observadas. Disfunção do músculo papilar, pericardite, insuficiência cardíaca congestiva e dispnéia também são outros achados. O *cor pulmonale* secundário a fibrose pulmonar crônica é incomum.^{6,7,11,37,38}

O diagnóstico de sarcoidose cardíaca usualmente depende da conjugação de múltiplos fatores: (I) evidência de sarcoidose, (II) presença de anormalidades cardíacas compatíveis com sarcoidose cardíaca e (III) exclusão de qualquer outra causa de doença cardíaca.⁴

4.6.7 Sistema Nervoso e Eixo Hipotálamo-Hipófise

O acometimento do sistema nervoso central ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes com sarcoidose sistêmica, podendo variar de 4 a 14%. Qualquer parte do sistema nervoso central ou periférico pode ser afetada. É também chamada de síndrome de Heerfordt-Waldenström por terem eles descrito, em 1909, casos de pacientes com aumento das parótidas, uveíte crônica e paresias dos nervos cranianos.^{11,39}

A maioria dos casos de neurosarcoidose ocorre naqueles pacientes que já apresentavam diagnóstico prévio de sarcoidose sistêmica. As manifestações neurológicas são decorrentes do envolvimento da leptomeninge (meningoencefalite crônica), da paralisia dos nervos

cranianos, de disfunção hipotalâmica e hipofisária e massas intraparenquimatosas.³⁹ Outras apresentações possíveis são cefaléia, ataxia, disfunção cognitiva, debilidade e convulsões.⁶

Em adultos, o acometimento dos nervos cranianos é elevado (73%), preponderando o envolvimento periférico do nervo oculomotor (3º par craniano), do nervo óptico (2º par) e quiasma, assim como do nervo facial (7º par craniano) levando a paralisia facial.^{7,39}

Perda auditiva pode surgir em consequência da infiltração das meninges, do conduto auditivo interno ou de lesões intra-axiais, no tronco cerebral.³⁹

Pode ocorrer vasculite por lesão na adventícia das artérias, algumas vezes determinando isquemia. Em adultos, convulsões podem ocorrer em 21% dos casos, geralmente quando o prognóstico é ruim. Distúrbios psiquiátricos também foram relatados.³⁹

A neurosarcoidose pode apresentar-se como massas intraparenquimatosas isoladas e, raramente, como múltiplos nódulos ou formações subdurais em placa. Quando há muitas lesões, elas podem simular esclerose múltipla.⁷ Existem relatos de casos acometendo o cone medular e a cauda eqüina, com manifestação de paraparesia.³⁹

As manifestações hipotalâmicas são comuns na neurosarcoidose, tais como diabetes insipidus, hipopituitarismo e hiperprolactinemia.³⁹ O diabetes insipidus é a desordem endócrina mais freqüentemente relatada (com poliúria e polidipsia), seguido pela hiperprolactinemia. O tratamento da doença pode levar a regressão das lesões, mas a disfunção hormonal parece ser definitiva.^{7,40}

Uma revisão de casos compilados por Baumann *et al.*¹⁶ teve como objetivo testar a hipótese de que a neurosarcoidose em crianças difere dos adultos em sua apresentação clínica. Convulsão foi o sintoma mais encontrado, estando presente em 38% dos casos. Vinte e um por cento tiveram envolvimento de pares de nervos cranianos. Disfunção hipotalâmica também foi observada em 21% dos pacientes, com achados que incluem diabetes insipidus, baixa estatura e imaturidade sexual. Lesões em massa foram encontradas em 24% dos casos. Outros sintomas menos freqüentes foram cefaléia, distúrbios motores e papiledema. Eles concluíram que as crianças, comparadas com os adultos, são mais propensas a apresentar convulsões e, talvez, massas intraparenquimatosas e menos propensas a paralisia de nervos cranianos. O padrão de apresentação em crianças evolui para o padrão adulto durante a adolescência, com uma prevalência maior de neuropatias cranianas e menos crises convulsivas.¹⁶

A análise do líquido cefalorraquidiano indica uma inflamação linfocitária não-específica. Em um terço dos casos, bandas de imunoglobulinas oligoclonais estão elevadas, dificultando o diagnóstico diferencial com esclerose múltipla. O valor diagnóstico dos níveis de Enzima

Conversora de Angiotensina (ECA) no líquido é controverso, pois ela não é sensível nem específica para o diagnóstico.^{6,7} A meningite asséptica tem sido relacionada com cefaléia e síndromes cerebelares.³⁹

4.6.8 Fígado e Pâncreas

Em mais da metade dos pacientes, o envolvimento hepático com granulomas é assintomático (somente 20 a 30% dos pacientes mostram evidências de doença hepática) e associado com função hepática normal ou levemente alterada. O acometimento hepático sem doença pulmonar em pacientes com sarcoidose sistêmica é infrequente e pode ser visto em somente 13% dos pacientes.⁴¹ É mais característico o envolvimento das regiões periportais, em vez do comprometimento do parênquima hepático. Devido a isso, podemos ter o desenvolvimento de colestase intra-hepática (com icterícia, prurido) levando a cirrose e hipertensão portal.^{6,7,41,42}

A alteração mais comum na função hepática é a elevação dos níveis de fosfatase alcalina e γ -GT, consistente com um padrão obstrutivo. A elevação das transaminases também pode ocorrer. Bilirrubinas aumentadas são um marcador de doença hepática mais avançada. A ECA pode estar elevada em até 55% dos pacientes com sarcoidose hepática.^{7,41,42}

Aproximadamente 60% dos pacientes com manifestações hepáticas têm sintomas constitucionais como febre, artralgia, suor noturno, anorexia e perda de peso. Do total, somente 5% dos pacientes tem sintomas suficientes para necessitarem de terapia específica. Os sintomas podem ser devido a hepatomegalia e, principalmente, decorrentes da hipertensão porta com ascite e varizes esofageanas.^{6,7,41,42}

A sarcoidose pancreática é rara, com uma prevalência em estudos de autópsias de 1 a 5% dos pacientes com doença sistêmica. Sua apresentação pode ser como uma massa localizada na cabeça do pâncreas. Os sintomas relacionados ao envolvimento pancreático são, principalmente, devido à inflamação tecidual ou a obstrução ductal. Desta forma, a apresentação clínica da sarcoidose pancreática é semelhante a entidades como a pancreatite e o câncer pancreático. Na literatura relata-se sinais e sintomas como dor, perda de peso, icterícia e náuseas/vômitos.⁴¹

4.6.9 Medula Óssea e Baço

Esplenomegalia pode ser vista em 5 a 10% dos pacientes, embora a biópsia esplênica possa revelar granulomas em aproximadamente 60% dos pacientes. A apresentação e as complicações da esplenomegalia na sarcoidose são semelhantes àsquelas da esplenomegalia em geral.⁷

Uma ou mais manifestações hematológicas podem ser identificadas em pacientes com sarcoidose medular. A alteração hematológica mais comum é a linfopenia, que é um reflexo do seqüestro de linfócitos nas áreas de inflamação. Anemia ocorre em 20% dos pacientes e a leucopenia é menos comum. A biópsia medular pode revelar granulomas em aproximadamente 1/3 dos pacientes.⁷

Ambas as manifestações são mais comuns em negros do que em brancos. Esplenectomia pode ser indicada em casos de importante e sintomática esplenomegalia e profunda pancitopenia.⁷

4.6.10 Rins e Metabolismo do Cálcio

A primeira descrição de sarcoidose renal diagnosticada em vida foi feita em 1955 por Berger e Relman; eles fizeram referência ao comprometimento, de grau mínimo, verificado em autópsias e à insuficiência renal em sarcoidóticos por hipercalcemia e nefrocalcinose.⁴³

O envolvimento renal é observado em 20 a 30% das necropsias, mas raramente sua confirmação é verificada em vida. A concomitância de lesões pulmonares é observada em 90% dos casos de sarcoidose renal.⁴³

O comprometimento renal manifesta-se geralmente por proteinúria, aumento da creatinina sérica, diminuição da capacidade de concentração urinária, hipercalcemia (11% dos casos), hipercalciúria (40% dos pacientes) e alterações no sedimento urinário (cilindrúria, hematúria, leucocitúria) em percentagens variáveis de 10 a 40%; a calculose renal como a primeira manifestação da doença é rara.^{6,43}

A insuficiência renal pode ser aguda ou crônica, devendo-se procurar sarcoidose em casos de origem obscura e, principalmente, se houver hipercalcemia. As causas mais comuns de insuficiência renal são a infiltração granulomatosa intersticial e os distúrbios do metabolismo do cálcio (que ocorre em apenas 1 a 2% dos pacientes), com hipercalciúria com ou sem hipercalcemia. Se for crônico, pode resultar em nefrocalcinose e nefrolitíase.^{6,7,8,11,43}

Acredita-se que as anormalidades do metabolismo do cálcio estejam associadas à absorção aumentada de cálcio nos intestinos, a um aumento da reabsorção óssea, secundários a um nível circulante anormalmente elevado de 1,25-diidroxivitamina D produzida pelos fagócitos mononucleares nos granulomas.^{6,7,8,11,43}

4.6.11 Sistema Músculo-Esquelético e Manifestações Reumatológicas

Sintomas reumatológicos podem estar presentes em 4 a 38% dos pacientes com sarcoidose.⁴⁴ A doença pode afetar as articulações, tecidos moles periarticulares, músculos e ossos; sendo que a artralgia pode estar presente a época do diagnóstico em 13 a 19% dos pacientes.

Uma grande percentagem de pacientes com sarcoidose queixa-se de mialgias e artralgias; sendo estas queixas semelhantes àquelas relatadas por pacientes com outras doenças inflamatórias. O comprometimento das articulações é mais comum, com uma incidência de 25 a 50% dos casos conhecidos.⁷

A artrite aguda pode ser a primeira manifestação da sarcoidose. Ela é principalmente oligoarticular, mas ocasionalmente poliarticular e mais raramente monoarticular. Pode-se apresentar como artrite migratória ou aditiva. A articulação mais afetada é a do tornozelo; mas também pode envolver os joelhos (40%), pulsos (32%) e cotovelos (20%). A artrite simétrica dos punhos tem um alto grau de sensibilidade (95%) e especificidade (92%). Normalmente é uma manifestação auto-limitada e de infreqüente recorrência. Lesões destrutivas normalmente estão ausentes e os sintomas podem durar de poucas semanas a mais de três meses. A tríade de artrite aguda, adenopatia hilar bilateral e eritema nodoso é conhecida como síndrome de Löfgren.⁴⁴

Edema periarticular em região de tornozelo associado à tenosinovite pode ser encontrado, porém derrame articular nem sempre está presente. Entesite está presente em 33% dos pacientes com artrite aguda, afetando principalmente o tendão de Aquiles.⁴⁴

Quando a artrite é crônica, tende a ser poliarticular, a estar associada à doença da pele e a um longo período de doença. Seu curso pode ser persistente ou apresentar períodos de remissão e exacerbação. Este tipo de artrite pode ser deformante, sendo descrita a artropatia de Jaccoud.⁴⁴

O envolvimento muscular normalmente é assintomático. Porém nos pacientes com sintomas a apresentação pode ser aguda, crônica (forma mais comum) ou ter um padrão nodular (mais raro). Quando a miopatia está presente, outros órgãos normalmente estão

afetados. A forma aguda pode envolver os músculos respiratórios e mostrar elevação das enzimas musculares. A biópsia muscular pode ser um método diagnóstico útil, pois há evidências de infiltração muscular por granulomas em 75 a 100% dos pacientes.^{7,44}

A doença, quando afeta os ossos, pode provocar dor ou ser completamente assintomática. Lesões ósseas são observadas em 5% dos pacientes e incluem cistos de dimensões variadas; lesões indefinidas, arredondadas, em saca-bocado ou alterações reticuladas. Os ossos das mãos e dos pés são as localizações mais comuns, porém a maioria dos ossos pode ser afetada. Está associada à doença de longa duração e a envolvimento multissistêmico, notadamente lesões de pele.^{7,44}

Pena *et al.*⁴⁵ descreveram um caso de criança com diagnóstico de sarcoidose cuja apresentação clínica encontrada é rara nesta faixa etária. Tratava-se de um paciente com diagnóstico de sarcoidose associada à vasculite, envolvimento do sistema nervoso central, ósseo e genital.

A vasculite associada à sarcoidose é uma complicação rara, sendo os vasos de pequeno e médio calibre envolvidos mimetizando vasculite leucocitoclástica, poliarterite nodosa, poliangeíte microscópica e arterite de Takayasu.⁴⁵

A vasculite necrotizante de pequenos vasos tem sido relatada em associação com granulomas sarcoídeos principalmente em pulmões, às vezes acompanhado de linfadenopatia; uma forma de apresentação comum em crianças.⁴⁴

Duas formas de envolvimento vascular são possíveis. Na primeira, os granulomas causam destruição dos vasos sangüíneos (tanto artérias quanto veias) por compressão extrínseca. O rompimento da lâmina elástica pode ser causado por infiltrado inflamatório crônico associado ao granuloma, na ausência de verdadeira necrose vascular. A segunda forma é denominada angiíte sarcóide ou granulomatose sarcóide necrotizante e é considerada uma variante da sarcoidose. Nesta, a vasculite é causada diretamente pelos granulomas e o rompimento das lâminas elásticas ocorre por verdadeira necrose vascular.⁴⁵

4.7 DIAGNÓSTICO

Como a causa da sarcoidose permanece desconhecida, o diagnóstico não pode ser feito com cem por cento de certeza. Entretanto, pode-se chegar ao diagnóstico com razoável segurança baseando-se em achados clínicos e radiológicos compatíveis, suportados pela

evidência histológica, em um ou mais órgãos, de granulomas epitelióides não-caseosos na ausência de organismos ou partículas.^{4,6,7}

A presença de granulomas não-caseosos nas biópsias não deve ser considerada diagnóstica de sarcoidose até uma meticulosa investigação de causas conhecidas de inflamação granulomatosa.¹¹

Em cada paciente, a severidade e os locais de envolvimento granulomatoso por todo o organismo devem ser avaliados para determinar o impacto da sarcoidose em sistemas que afetam as atividades e a qualidade de vida do paciente ou que podem levar a uma morte prematura. A **Tabela 2** relaciona as avaliações mínimas recomendadas para qualquer paciente recém-diagnosticado.¹¹

Tabela 2. Avaliações clínicas recomendadas na suspeita de sarcoidose.

Avaliação inicial
História clínica, com ênfase na exposição ambiental e ocupacional
Exame físico, com ênfase nos pulmões, pele, olhos, fígado e coração
Biópsia para confirmação histológica de granulomas não-caseosos
Radiografia de tórax
Testes de função pulmonar – espirometria com medida da troca gasosa
Eletrocardiograma
Avaliação oftalmológica com lâmpada de fenda
Painel bioquímico: função hepática e renal, medida do cálcio sérico
Outros testes dependendo da apresentação clínica e suspeita de doença extratorácica

Fonte: Adaptado de Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Abr 24; 336 (17): 1224-1234.

O diagnóstico pode se beneficiar da junção de outros argumentos, como achados típicos na TC de tórax de alta resolução, taxa de linfócitos CD4:CD8 maior que 3,5 no lavado broncoalveolar, ECA sérica duas vezes maior do que o limite superior da normalidade e metabolismo anormal do cálcio.⁴

Certos achados clínicos sustentam o diagnóstico da doença. Por exemplo, a presença de uveíte é altamente incomum na tuberculose ou linfoma; inversamente, esclerose múltipla e sarcoidose podem causar neurite óptica e uveíte, entretanto a esclerose múltipla não causa adenopatia mediastinal.¹²

Na ausência de um agente causal definido, a sarcoidose permanece como um diagnóstico de exclusão. Não há testes diagnósticos definitivos e específicos para esta desordem.¹¹

4.7.1 Radiografia de Tórax e TC de Tórax

A radiografia simples de tórax é um instrumento importante na avaliação diagnóstica de pacientes com sarcoidose, mas não pode ser utilizada como critério único para o seu diagnóstico. Embora o achado de adenopatia hilar bilateral seja a marca dessa doença, um padrão semelhante é ocasionalmente observado no linfoma, na tuberculose, na paracoccidioidomicose, na brucelose e no carcinoma broncogênico. Suspeita-se, inicialmente, do diagnóstico com base nas anormalidades radiográficas observadas, na presença ou ausência de doença sintomática.^{2,7}

Radiologicamente, a sarcoidose pode ter apresentação variada. O envolvimento pulmonar tende a ser bilateral e assimétrico, predominando nos lobos superiores. Em 25% dos casos o aspecto radiológico dos casos é atípico; em 5% a 10% dos pacientes as radiografias de tórax são normais.⁴⁶

Em suas fases iniciais, costuma mostrar infiltrados simétricos de predomínio nodular ou micronodular, às vezes associados a um aspecto de opacificação tênue, em vidro despolido. Tais infiltrados têm uma tendência a acometer mais os campos médios e os terços superiores dos pulmões. Adenomegalias hilares e mediastinais são achados freqüentes. Em fases mais avançadas, infiltrados reticulares predominam, e imagens em favo de mel também podem ser distinguidas. Nesses casos, o comprometimento pulmonar pode ser difuso, associados a volumes pulmonares pequenos, lembrando fibrose pulmonar idiopática. Alguns casos crônicos de sarcoidose podem mostrar predomínio apical, nódulos confluentes e imagens cavitárias, simulando, assim, tuberculose pulmonar.⁸

Como exposto anteriormente, quando descrito o quadro clínico pulmonar, um sistema de estadiamento radiográfico comumente utilizado considera o padrão de comprometimento detectado na radiografia do tórax: tipo 1, linfadenopatia hilar bilateral sem infiltração; tipo 2, linfadenopatia hilar bilateral com infiltração; tipo 3, somente infiltração; e tipo 4, fibrose, retração hilar, bronquiectasia. (vide **Tabela 1**) Esses padrões não representam “estágios” consecutivos da sarcoidose. Assim, exceto para propósitos epidemiológicos, essa categorização radiológica é mais de interesse histórico.^{6,7,8}

Na época do diagnóstico inicial, a maioria dos pacientes se apresenta nos estádios I e III da doença. Os pacientes japoneses normalmente estão no estágio I à época do diagnóstico, mais do que americanos e europeus. Isto talvez ocorra devido ao screening em massa realizado no Japão, o que não ocorre nos Estados Unidos ou Europa. Esta não é a única causa para a diferença, porque também há um número significativo de pacientes japoneses com radiografia torácica normal. A presença de doença pulmonar intersticial isolada (estádios III e IV) é associada com doença de longa data.¹²

Em geral a tomografia computadorizada (TC) do tórax não é indicada na avaliação da suspeita de sarcoidose, sobretudo quando são encontrados achados típicos nas radiografias simples do tórax. Entretanto, se os achados são atípicos ou há necessidade de melhor definição do comprometimento dos linfonodos mediastínicos, a TC pode ser indicada. Além da linfadenopatia hilar bilateral, a TC do tórax geralmente revela um comprometimento mediastínico muito mais acentuado do que aquele suspeito na radiografia do tórax, afetando em particular, os linfonodos paratraqueais direitos, subcarínicos e aortopulmonares. A TC de alta resolução geralmente revela que o comprometimento parenquimatoso pulmonar se localiza em torno das estruturas broncoalveolares, produzindo um aspecto semelhante aos ramos de uma árvore.²

As manifestações pulmonares vistas na TC de tórax são divididas em formas típicas e atípicas.⁴⁶

Achados típicos:

- Nódulos: o padrão nodular é o mais freqüente na sarcoidose pulmonar. Os nódulos são geralmente pequenos e apresentam uma distribuição perilinfática, com envolvimento dos feixes peribroncovasculares, septos interlobulares, regiões centrolobulares subpleurais e ao longo das fissuras. Nódulos cavitados ou de grandes dimensões, por vezes simulando neoplasias, podem ser encontrados em 15% a 25% dos casos.
- Opacidades em vidro fosco: este padrão pode ser observado em 14% a 83% dos pacientes, tendendo a uma distribuição esparsa. Pode ocorrer isoladamente ou associado a sinais de fibrose pulmonar.
- Opacidades parenquimatosas: são menos freqüentes que as opacidades em vidro fosco e geralmente surgem no estágio inicial da doença. Localizam-se ao longo dos feixes peribroncovasculares ou na periferia pulmonar. Suas margens são irregulares, sendo freqüente a associação com broncogramas aéreos e nódulos no parênquima adjacente.

- Opacidades reticulares: resultam de uma combinação de espessamento dos septos interlobulares e do interstício intralobular. O espessamento septal localiza-se preferencialmente ao longo dos feixes peribroncovasculares, mas pode ocorrer em outras topografias. Opacidades lineares irregulares foram também descritas junto aos feixes broncovasculares e atribuídas a manifestações precoces da fibrose pulmonar.
- Aprisionamento aéreo: o aprisionamento aéreo na expiração é relativamente freqüente, ocorrendo devido à presença de granulomas peribrônquicos ou submucosos ou por fibrose peribronquiolar, ocasionando obliteração das pequenas vias aéreas.
- Fibrose: as anormalidades parenquimatosas podem evoluir para fibrose, que está associada a distorção arquitetural, perda volumétrica, opacidades lineares, faveolamento, massas fibróticas, bronquiectasias de tração, usualmente nos campos pulmonares médios e superiores.
- Bronquiectasias: não são achados comuns na sarcoidose, sendo freqüentemente associadas à fibrose (bronquiectasias de tração). Outras etiologias menos comuns incluem as obstruções das vias aéreas por granulomas e a compressão extrínseca por linfonodos.

Achados atípicos:

- Forma pseudotumoral: em alguns casos, a coalescência de granulomas intersticiais resulta em grandes conglomerados com formação de “massas”, que comprimem os espaços aéreos adjacentes, não associadas à broncogramas aéreos.
- Cistos: sua etiologia é incerta. Dentre as possíveis causas citam-se o aprisionamento aéreo periférico e a distensão alveolar por componente endobrônquico, a destruição do parênquima alveolar, e retrações e colapsos do parênquima circunjacente.
- Cavidades verdadeiras: este padrão é extremamente raro, devendo-se afastar primeiramente uma causa infecciosa ou a fibrose maciça associada a cistos. Estas cavidades, como os cistos apicais, podem ser foco de colonização saprofítica.
- Alterações brônquicas: pode ocorrer espessamento das paredes brônquicas causado pela deposição de granulomas ao longo do interstício peribroncovascular.
- Atelectasia lobar: a oclusão de um brônquio lobar e conseqüente atelectasia podem ser causadas por doença endoluminal ou por compressão extrínseca. Não há sinal radiológico que possa distinguir a atelectasia lobar da sarcoidose de outras causas de atelectasia.
- Lesões parenquimatosas pulmonares unilaterais: alguns relatos na literatura descreveram alterações parenquimatosas unilaterais, manifestando-se principalmente por

doença intersticial localizada associada a padrão alveolar, doença intersticial localizada associada a padrão reticulonodular ou como nódulo pulmonar solitário.

- Sinal do “anel-de-fada”: este aspecto decorre de múltiplos nódulos granulomatosos periféricos margeando áreas de parênquima pulmonar preservado.

A tomografia computadorizada de alta resolução é o método de imagem mais sensível e específico para a avaliação da doença, embora não seja usualmente considerada como uma ferramenta para a monitorização de pacientes com sarcoidose.^{7,46}

4.7.2 Broncoscopia e Lavado Broncoalveolar

O exame de Lavado Broncoalveolar (LBA), através de fibrobronoscópio encravado em um segmento brônquico periférico, vem sendo utilizado no estudo da sarcoidose. Alguns clínicos acreditam que o LBA isolado pode ser suficiente para o diagnóstico da doença. Outros acreditam que a frequência dos achados diagnósticos do lavado é muito baixa para justificar seu uso rotineiro como teste. Seu valor pode estar em algum lugar entre estes dois extremos.^{12,24}

Amostras de lavado broncoalveolar, nos estágios iniciais da doença, demonstram uma contagem elevada de linfócitos com um aumento marcado na taxa de linfócitos CD4/CD8. Uma taxa CD4:CD8 maior que 3,5 é sugestivo da doença, porém não específico. A elevação nesta taxa tem sido encontrada em uma proporção variada de pacientes com sarcoidose. Esta variabilidade é causada pela forma de apresentação da doença.¹² Pacientes com eritema nodoso e adenopatia hilar (síndrome de Löfgren) tem uma taxa CD4:CD8 alta. Durante a resolução da doença, a taxa CD4:CD8 retorna ao normal antes da normalização da contagem de linfócitos. O aumento dos linfócitos pode ser mais indicador de um processo granulomatoso, como a sarcoidose.¹² Em raras ocasiões, uma alveolite com predominância de linfócitos T CD8 tem sido relatada. A celularidade encontrada no LBA reflete a pneumonite intersticial subjacente com predominância de células T, análogo ao processo inflamatório precoce encontrado em todos os órgãos afetados pela sarcoidose.²⁴

4.7.3 Achados Laboratoriais

Nenhum achado sanguíneo é diagnóstico da doença. O aumento dos níveis séricos da Enzima Conversora de Angiotensina (ECA), produzida pelas células do granuloma sarcoídeo,

foi apontado no passado como teste específico da doença.^{3,6} Entretanto este teste tem pouca sensibilidade e especificidade, devendo ser usado como adjuvante e não como sinalizador de atividade da doença nem medida de prognóstico.³ Níveis elevados da ECA são relatados em 60% dos pacientes com doença aguda e em 20% dos pacientes com doença crônica. Embora haja várias causas para uma elevação discreta da ECA, como diabetes, elevações maiores que 50% do limite superior da normalidade são vistas em poucas condições, incluindo sarcoidose, hanseníase, doença de Gaucher, hipertireoidismo e infecção granulomatosa disseminada como a tuberculose miliar. O nível de ECA no linfoma é usualmente menor que o normal, o que pode ajudar na sua distinção da sarcoidose.⁷

Hipercalcemia e hipercalciúria são achados freqüentes, devido à absorção intestinal excessiva, secundária à hiperprodução de 1,25 dihidroxi-vitamina D, pelas células dos granulomas epitelióides.⁸ Os macrófagos potencializam a conversão de 25 hidroxí-vitamina D em 1,25 dihidroxi-vitamina D.

O teste cutâneo de Kveim-Siltzbach foi usado por muitos anos no diagnóstico da sarcoidose. Este teste é realizado por meio da inoculação intradérmica de homogenizado de extrato de tecido sarcoídeo humano (normalmente baço ou linfonodo); quatro semanas depois, a pápula que se desenvolve no local da injeção é biopsiada. O teste provoca o surgimento de lesões granulomatosas típicas na pele de outro portador da moléstia. Atualmente o teste é menos usado por várias razões. Primeiro, não existe, comercialmente, um preparado de antígenos. Segundo, o uso de extrato de tecido humano para propósitos clínicos apresenta muitas restrições. Terceiro, cada novo preparo do teste de Kveim-Siltzbach requer validação *in vivo*. O teste, se disponível, é mais útil em pacientes cujas lesões não são facilmente acessíveis pela biópsia (isto é, lesões em outros locais que não a pele, glândulas lacrimais, linfonodos periféricos e conjuntiva) e que não necessitam tratamento imunossupressor durante o período de quatro semanas entre a injeção e a biópsia. A experiência do Centro Médico Monte Sinai, Nova York, onde mais de 10.000 testes de Kveim-Siltzbach foram realizados, a taxa de resultados positivos parece ser maior que 50%, os resultados falso-positivos estão próximos a zero. Há a possibilidade de falso-positivos entre os doentes com hanseníase tuberculóide, tuberculose, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, linfomas e artrite reumatóide.^{3,6,8}

Pacientes com sarcoidose tipicamente apresentam depressão da imunidade celular e uma hiperreatividade da imunidade humoral. Tais fenômenos são traduzidos, laboratorialmente, por uma anergia a antígenos cutâneos tais como o PPD, hipergamaglobulinemia, e um nível elevado de imunocomplexos circulantes.⁸

4.7.4 Biópsia Tecidual e Histopatológico

O diagnóstico da sarcoidose é clínico-patológico. Os granulomas não-caseosos encontrados na biópsia de um órgão ou tecido afetado geralmente são bem-formados e consistem em uma coleção de histiócitos epitelióides circundados por uma borda de número variável de linfócitos. Tipicamente, células gigantes multinucleadas são encontradas no interior dos granulomas. Outros achados, como alveolite das células mononucleares e fibrose variável, são inespecíficos do ponto de vista diagnóstico.²

Deve ser enfatizada, desde o princípio, que a identificação de granulomas epitelióides não-caseosos na biópsia é a chave para o diagnóstico da doença, porém este achado histológico pode ser visto em muitas outras desordens (infecções e cânceres, por exemplo). O patologista deve procurar por outras causas de doenças granulomatosas, incluindo causas infecciosas, e comunicar os achados histológicos ao clínico.^{5,12} Embora o anatomopatológico seja necessário, ele não é suficiente para o diagnóstico. Ou seja, a presença destes granulomas pode não ser diagnóstica na ausência de outros achados clínicos.^{5,7,12}

Somente após a exclusão de outras etiologias por uma meticulosa avaliação clínica (história, meio-ambiente, ocupação, etc), radiológica (radiografia torácica, tomografia computadorizada de alta resolução), microbiológica (micobactéria, fungos e outras culturas, PCR para micobactéria) e outras informações (teste de Kveim, ECA, testes sorológicos, etc) o médico pode fazer com segurança o diagnóstico de sarcoidose.^{5,7}

O parênquima pulmonar, os linfonodos intratorácicos e a pele constituem os locais mais comuns de biópsia diagnóstica na sarcoidose.²

A biópsia pulmonar pode ser realizada por meio da broncoscopia. A broncoscopia flexível com biópsia pulmonar transbrônquica é particularmente útil, produzindo resultados em 60 a 95% dos casos, dependendo do tipo radiográfico da doença e do número de amostras de biópsias. A biópsia transbrônquica tem sido o método padrão para o diagnóstico de sarcoidose há mais de 25 anos. O rendimento é maior para pacientes com doença parenquimatosa pulmonar (tipos II e III) que pacientes sem doença parenquimatosa na radiografia torácica (tipo I).^{2,12} Mesmo quando o comprometimento do parênquima pulmonar não é visível na radiografia simples de tórax (por exemplo, na doença pulmonar tipo I radiográfico), é interessante observar que a biópsia pulmonar transbrônquica fornece um resultado positivo em cerca de 60% dos pacientes.²

O broncoscopista tem múltiplos testes para diagnosticar a doença, incluindo biópsia transbrônquica, biópsia endobrônquica, LBA e aspiração transbrônquica com agulha. Para

pacientes cuja broncoscopia falhou no diagnóstico, os médicos podem escolher entre a biópsia a céu-aberto ou a mediastinoscopia. A biópsia a céu-aberto, usualmente realizada por toracoscopia vídeo-assistida, está associada a uma maior morbidade. A mediastinoscopia é, algumas vezes, efetuada se existe adenopatia mediastínica isolada sem doença pulmonar parenquimatosa, quando outros diagnósticos são fortemente considerados, como linfoma. A mediastinoscopia está associada a uma menor morbidade que a biópsia a céu-aberto.^{2,12,47}

A biópsia de outros tecidos, além do pulmão ou dos linfonodos mediastínicos, é efetuada com base principalmente nas evidências clínicas de comprometimento. A biópsia da pele, um procedimento relativamente não-invasivo, é útil quando existem achados sugestivos de sarcoidose cutânea. De forma semelhante, podem-se efetuar biópsias dos linfonodos periféricos, fígado, conjuntiva, glândulas parótidas, músculo esquelético e miocárdio em casos selecionados.²

4.8 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Um grande número de outras doenças pode levar a uma aparência histológica semelhante àquela vista na sarcoidose. Logo, outras doenças granulomatosas devem ser descartadas antes do diagnóstico de sarcoidose ser estabelecido. Na maioria dos casos, a história clínica, a epidemiologia com uma apropriada investigação de exposição a infecções como tuberculose ou inalação de berílio, junto com exames complementares são suficientes para discriminar entre a sarcoidose e outras desordens granulomatosas.^{4,5}

A tuberculose, algumas infecções fúngicas, a doença crônica por intoxicação por berílio, desordem granulomatosa induzida por interferon α e β ou terapia intravesical com BCG ou associada com imunodeficiência comum variada são aquelas condições que podem melhor mimetizar a sarcoidose.⁴

Agentes infecciosos, mais comumente fungos ou micobactéria, produzem ligeiramente mais da metade dos granulomas vistos nas amostras anatomopatológicas. Os granulomas infecciosos podem ser solitários ou múltiplos; broncocêntrico, alveolar ou linfático na sua distribuição; caseoso ou não-caseoso ou, mais freqüentemente, misto. Micobactéria e fungo cada um causa 35% dos granulomas caseosos solitários, entretanto não é típico a sarcoidose ser localizada.⁵

Os granulomas infecciosos são mais freqüentemente caseosos, mas como notado acima, eles também podem mostrar granulomas epitelióides não-caseosos concomitantes e às vezes

granulomas não-caseosos podem ser o achado predominante. A presença de neutrófilos ou eosinófilos dentro do foco necrótico ou em tecidos adjacentes pode sugerir infecção fúngica ou por micobactéria sobre sarcoidose. Além disso, um padrão de distribuição linfática pode ser visto.⁵

A infecção causada pelo *M. Tuberculosis* ou *bovis*, tanto miliar quanto em pequenas biópsias gera problemas a este respeito. Enquanto a coloração de Ziehl-Neelsen demonstra a presença de organismos álcool-ácido resistente em aproximadamente 77% de grandes granulomas caseosos solitários, ela geralmente falha em mostrar o organismo quando o granuloma é não-caseoso ou hialinizado, particularmente em pequenas biópsias, que são obtidas via broncoscopia com fibra óptica ou por biópsia transtorácica com agulha.⁵ Estes casos podem levar a um equívoco diagnóstico. Outras formas de infecção por micobactéria não tuberculosa podem causar uma doença pulmonar granulomatosa que se parece com a sarcoidose. Em pacientes imunocompetentes, *M. avium intracelulare* pode causar uma pneumonite granulomatosa predominantemente não-caseosa. Outras espécies de micobactéria não tuberculosa também podem colocar problemas no diagnóstico diferencial.⁵

Fungos são mais facilmente visualizados nos tecidos do que os bacilos álcool-ácido resistentes. Assim como as infecções por micobactéria, os granulomas podem exibir graus variados de necrose. Algumas infecções, como paracoccidioidomicose ou Blastomicose Sul Americana, produz um granuloma caseoso mais supurativo em que um infiltrado neutrofílico acompanha o componente necrótico. O *H. capsulatum*, ao contrário de outros fungos, não é visível dentro dos granulomas quando a peça é corada com a coloração hematoxilina-eosina (HE).⁵

Embora incomum, a infecção por *Pneumocystis jirovesi* pode produzir uma resposta inflamatória granulomatosa caseosa. Esta manifestação incomum foi predominantemente vista em pacientes com SIDA, mas pode ocorrer em outros pacientes imunocomprometidos, assim como em pacientes transplantados de medula óssea. Microscopicamente, a maioria dos granulomas exibem necrose com material eosinofílico remanescente do exsudato intra-alveolar visto na pneumonia por *P. jirovesi* típica.⁵

Granulomas de corpo estranho são tipicamente compostos por células gigantes e macrófagos sem células epitelióides. Eles podem ser adjacentes às vias aéreas no caso de aspiração, perivascular no sítio da injeção de droga endovenosa ou talco ou intra-alveolar no caso de inalação.⁵

Pneumonia por hipersensibilidade leva a tríade clássica de inflamação crônica intersticial, bronquiolite e granulomas não-caseosos mal-definidos e disseminados. Há uma

área, freqüentemente bronquiocêntrica, de um infiltrado de células inflamatórias no interstício, que é mais marcado do que na sarcoidose. Os granulomas mal-definidos, pequenos, disseminados são mais freqüentemente identificados ao longo dos brônquios e bronquíolos, mas eles também podem ocorrer dentro do interstício alveolar. Estes granulomas geralmente são menos distintos e menos bem-delineados do que aqueles observados na sarcoidose.^{2,5}

A Granulomatose de Wegener é caracterizada por uma pneumonite granulomatosa necrotizante com vasculite. A formação do granuloma é diferente daquela da sarcoidose. As áreas irregulares de necrose são circundadas por um infiltrado misto de células inflamatórias. O centro basofílico, material necrótico é misturado com neutrófilos e circundados por histiócitos, células inflamatórias crônicas e fibroblastos.⁵

Enquanto células gigantes multinucleadas disseminadas ou granulomas pobremente definidos podem ser vistos na Granulomatose de Wegener, granulomas discretos ou nitidamente circunscritos podem levantar a possibilidade de um processo infeccioso.⁵

Certas exposições ambientais podem causar doença que lembra a sarcoidose. A exposição crônica ao berílio leva à distribuição linfática de granulomas epitelióides não-caseosos bem-formados que podem ser indistinguíveis da sarcoidose. Ainda, exibe uma marcada pneumonite intersticial. A doença pode progredir e resultar em variáveis graus de fibrose. O diagnóstico requer correlação de achados histológicos com exposição e história ocupacional, outros estudos clínicos e radiológicos, e linfocitose em sangue periférico.⁵

Uma reação sarcoidose-like localizada pode ocorrer no sítio de doenças malignas. Embora um componente inflamatório granulomatoso seja tipicamente associado com certos tumores (doença de Hodgkin, linfoma e seminoma) ele pode ser visto próximo a carcinomas primários do pulmão. Além disso, linfonodos regionais na distribuição do tumor pode também demonstrar granulomas não-caseosos. Isto pode ser problemático em amostras pequenas de biópsias obtidas via mediastinoscopia, toracoscopia videoassistida ou biópsia transtorácica com agulha.^{4,5}

Os pacientes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) apresentam linfocitopenia, anormalidades à radiografia, cintilografias torácicas com gálio 67 positivas e proporções aumentadas de linfócitos no lavado (precocemente no curso da doença), e podem apresentar granulomas pulmonares; assim, o teste sorológico para infecção pelo HIV deve sempre ser efetuado em indivíduos com suspeita de sarcoidose.⁷

Em crianças abaixo de 4 anos de idade, a síndrome de Blau (Granulomatose sistêmica juvenil familiar) deve ser considerada antes da sarcoidose, especialmente na ausência de envolvimento torácico.^{4,6}

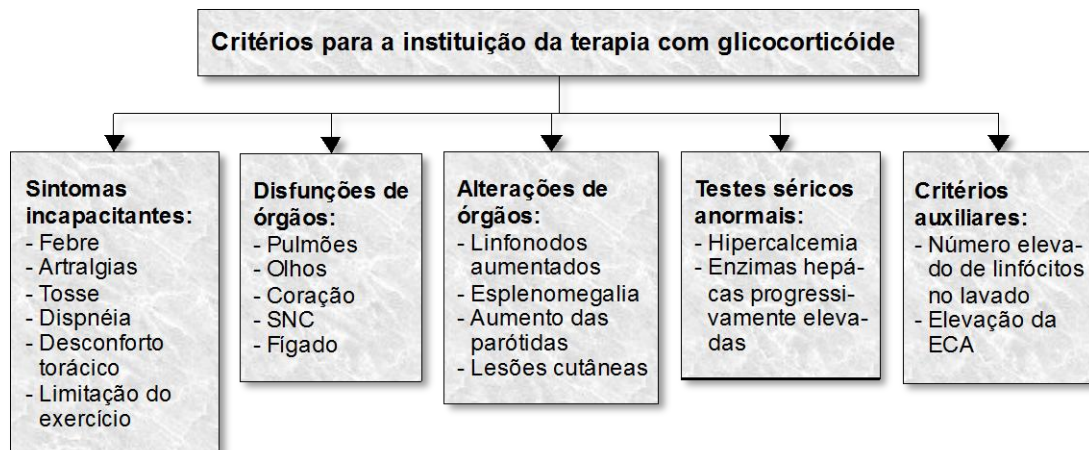
4.9 OPÇÕES TERAPÊUTICAS

4.9.1 Indicações de Tratamento

A heterogeneidade das manifestações da sarcoidose, seu curso clínico incerto e os potenciais efeitos colaterais do tratamento compõe os desafios do manejo clínico.¹¹ A maioria dos pacientes não são incapacitados pela doença; assim a decisão de oferecer tratamento deverá ponderar entre os riscos do tratamento e seus potenciais benefícios. A sarcoidose pode ter resolução espontânea tornando controversa a questão de quando se deve tratar o paciente.^{2,3,6,7,14}

Decidir quando tratar é até mais difícil em pacientes pediátricos com sarcoidose pulmonar. Além disso, nos pacientes selecionados para tratamento, a duração ideal permanece desconhecida uma vez que não há estudos com uma amostra populacional suficientemente grande para permitir uma análise comparativa de várias estratégias terapêuticas e as informações referentes aos adultos podem não ser relevantes para as crianças. Nas crianças, eventos relacionados ao crescimento pulmonar podem ter influência no curso da doença.¹⁴

A opção pelo tratamento deve ser realizada considerando-se a presença ou ausência de sintomas incapacitantes, a extensão da doença e, principalmente, a presença de disfunções e de alterações dos órgãos com possibilidade de progressão da doença com perda de função do órgão acometido (**Figura 7**).^{3,6,7} A detecção de doença granulomatosa no exame físico, biópsia, exames de imagem ou testes sorológicos não é mandatório para decidir sobre o tratamento.⁶



Fonte: Baughman RP, Lowe EE. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. Harrison's Principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill; chapter 322.

Figura 7. Considerações para início do tratamento da sarcoidose.

Na sarcoidose pulmonar, a maioria dos autores, atualmente, concorda que doentes em estágio I, sem sintomas ou manifestações extratorácicas, devam apenas ser seguidos clinicamente com radiografias semestrais. Pacientes em estágio II, com sintomas ou alterações em provas de função pulmonar, devem ser tratados. Pacientes em estágio II, assintomáticos e sem alteração funcional, poderão ser observados de perto e reavaliados após um período de três a seis meses, devido à possibilidade de regressão espontânea. Muitas autoridades, porém, preconizam o tratamento medicamentoso imediato, em tais casos. Pacientes em estágio III e IV sempre deverão ser tratados.^{2,4,8}

A síndrome de Löfgren não exige tratamento, exceto quando necessário para os sintomas (p. ex., antiinflamatórios não-esteróides para os sintomas articulares associados).²

A sarcoidose cardíaca, a neurológica, renal, a ocular não responsiva à terapia tópica e a hipercalcemia maligna são indicações indiscutíveis de terapia sistêmica.^{2,3,4,7,12}

Na sarcoidose cutânea a possibilidade de desfiguramento é a indicação de tratamento, que melhora também a qualidade de vida dos pacientes. A terapia pode ser tópica ou sistêmica; sendo a terapia sistêmica reservada para os casos de doença disseminada ou refratária ao tratamento tópico.³

Em geral não é necessário tratar os sintomas sistêmicos, mas ocasionalmente a intensidade da febre, da fadiga e/ou da perda ponderal requer terapia.⁷

4.9.2 Terapêutica Utilizada

A escolha da medicação é tão controversa quanto à decisão de quando tratar um paciente com sarcoidose.⁹ A terapia não está bem definida para todos os pacientes, sendo que os glicocorticóides são considerados a primeira opção de tratamento. O uso oral de glicocorticóides objetiva o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida, modulação da atividade da doença para prevenir grave morbidade e mortalidade relacionada ao envolvimento de órgãos vitais. É discutível se todos estes objetivos possam ser atingidos, especialmente à luz dos seus efeitos colaterais.²⁴

Os glicocorticóides suprimem os eventos celulares imunes e inflamatórios nos locais da doença e revertem muitas formas de disfunção orgânica durante o tratamento. Entretanto, a dose correta, a terapia diária ou em dias alternados, a duração apropriada da terapia são desconhecidos.¹¹

Especialistas têm sugerido iniciar o tratamento com prednisona oral na dose de 20 a 40 mg por dia, outros sugerem doses mais altas como 40 a 60 mg por dia (adultos).^{3,4,6,8,24} Em crianças, prednisona ou prednisolona são geralmente iniciadas na dose de 1mg/kg/dia.¹⁵ Essas doses deverão ser mantidas por um período de quatro a doze semanas e, progressivamente, decrescidas em função da resposta clínica. O tempo total de tratamento é variável, podendo ir de seis a doze meses.^{3,8,11}

Os pacientes que objetivamente melhoram com a terapia com glicocorticóide são candidatos a iniciarem uma redução na dose do corticóide para aproximadamente 0.25mg/kg/dia ou alternar os dias o que é mantido por, no mínimo, 6 meses. Pacientes com doença progressiva ou aqueles com doença estável em uso de altas doses de corticóide, mas que ainda não mostraram melhora, são mantidos com a mesma dose, contanto que eles não desenvolvam efeitos colaterais significativos. Se o paciente sofre uma recaída durante a terapia de manutenção, pode-se retornar a altas doses de prednisona ou considerar a associação de uma droga de segunda linha.²⁴

Recomenda-se a avaliação da resposta ao tratamento após um a três meses. Na ausência de resposta após três meses, deve-se considerar a presença de doença fibrótica irreversível, não aderência ao tratamento ou uma dose inadequada da prednisona. Uma vez que o tratamento com prednisona seja iniciado, limitá-lo a um curso curto é raramente útil. A interrupção prematura do tratamento pode resultar em recidiva da doença sintomática e funcional.^{2,6}

A terapia com corticoesteróides está associada com um efeito favorável, em curto prazo, sobre sintomas como dispnéia, testes de função pulmonar e aspecto da radiografia torácica.⁹ Embora haja benefício a curto prazo, é questionável se os corticoesteróides alteram a progressão da doença pulmonar (sua história natural a longo prazo).^{2,3,9} Além disso, os pacientes devem ser monitorizados quanto aos numerosos efeitos colaterais potenciais observados com o uso de corticoesteróides sistêmicos.^{2,9}

Uma metanálise do grupo Cochrane para corticoterapia na sarcoidose mostrou que o uso de corticóide foi benéfico para a doença pulmonar.⁴⁸ Os autores concluíram que a corticoterapia pode levar a resolução da sarcoidose como mostra a radiografia torácica e a melhora da função pulmonar.

O uso de outros agentes imunossupressores deve ser reservado para aqueles pacientes que experimentam a doença progressiva a despeito do uso de corticoesteróide sistêmico ou que necessitam de terapia sistêmica, mas não toleram seus efeitos colaterais. As drogas citotóxicas ou imunossupressoras são empregadas como “poupadoras de corticoesteróides”, das quais, o metotrexate, a azatioprina, a ciclofosfamida, a ciclosporina, o clorambucil, a pentoxifilina e a cloroquina já foram utilizadas.^{3,8,9,11,24}

Alguns poucos estudos sugeriram efeitos positivos destes agentes.⁹ Porém uma avaliação por metanálise dessas drogas para o tratamento da doença pulmonar revela poucas evidências que sustentam o seu emprego, além dos efeitos colaterais graves que podem ocorrer.⁴⁹ A maioria das informações publicadas sobre o uso de drogas imunossupressoras e citotóxicas em pacientes com sarcoidose são baseadas em um pequeno número de pacientes.^{4,6,12}

O metotrexate tem sido a droga mais extensivamente usada entre os citotóxicos, principalmente associada ao corticóide. Ele é efetivo nas manifestações pulmonares e extrapulmonares, particularmente as localizadas na pele, olhos, sistema nervoso central e músculo-esqueléticas. Seus principais efeitos colaterais são a indução de hepatite e episódios de neutropenia.^{4,11,12,24}

Há poucos estudos publicados examinando a eficácia da azatioprina. Há estudos relatando a melhora de pacientes com doença pulmonar após receber 150mg/dia por 6 meses. Outros sugerem que ela pode, também, ser eficaz para a doença extrapulmonar.²⁴

A cloroquina/hidroxicloroquina tem sido usada com sucesso, principalmente para hipercalcemia e hipercalciúria associada à sarcoidose, doença cutânea e neurosarcoidose refratária ao corticóide.^{4,6,24} Porém, não há estudos duplo-cego, estudos com grupo controle sobre o uso destas medicações na sarcoidose.¹¹

A ciclofosfamida tem sido, ocasionalmente, usada na doença refratária ao uso da prednisona e metotrexate; com resultados interessantes na sarcoidose cardíaca e neurológica.^{4,12,24,44}

A ciclosporina é ineficaz para as manifestações pulmonares da doença, embora alguns estudos mostrem que a ciclosporina efetivamente iniba a ativação das células T em pacientes com sarcoidose pulmonar. Descrições isoladas sugerem que ela pode ser útil na sarcoidose extratorácica, refratária aos glicocorticoesteróides.^{1,12,24,44}

Drogas que inibem TNF- α (que possui papel central na formação do granuloma) parecem ser potencialmente úteis no tratamento da sarcoidose. Há publicações relatando o uso de infliximab e etanercept para o tratamento da sarcoidose crônica ou refratária. Alguns têm resultados encorajadores (relatos de caso, séries de casos), porém há resultados modestos (em estudo randomizado, controlado).^{4,6,12,44} Tanto a talidomida quanto a pentoxifilina suprimem a produção de TNF- α , mas nenhum foi bem estudado na sarcoidose. Há relato de que a talidomida já tenha sido usada com sucesso no tratamento do lúpus pérmio, não responsivo a terapia prévia. Entretanto, o seu efeito na doença pulmonar ainda é incerto e seus efeitos colaterais podem ser extremamente sérios.^{4,12,44}

O transplante pulmonar é uma opção para aqueles pacientes que progridem para doença pulmonar terminal, embora alguns pesquisadores relatem um pior prognóstico para os pacientes que estão na fila do transplante comparado com aqueles em outras condições e a recorrência da doença no órgão transplantado.⁹

4.10 PROGNÓSTICO E SEGUIMENTO

4.10.1 História Natural e Prognóstico

O curso clínico da doença é variável e pode ir desde uma doença assintomática com resolução espontânea até doença progressiva com falência múltipla de órgãos.² Não se conhece a razão pela qual alguns pacientes recuperam espontaneamente enquanto outros pioram ou recaem após uma aparente melhora.¹¹

O curso e prognóstico da sarcoidose correlacionam-se com o seu modo de apresentação inicial, duração da doença, sua gravidade e os órgãos envolvidos.^{3,8} A síndrome de Löfgren, idade inferior a 40 anos e o estágio I ou II da sarcoidose pulmonar são fatores associados a

bom prognóstico. O estágio I da doença tem remissão em 60 a 80% dos casos; o estágio II pode remitir em 50 a 60% e o estágio III tem remissão em menos de 30 por cento.^{3,4,11}

A raça negra, início da doença depois dos 40 anos, número elevado de órgãos acometidos, o estágio III e IV da sarcoidose pulmonar, o lúpus pérmio, uveíte crônica, envolvimento ósseo, cardíaco e do sistema nervoso central, hipercalcemia crônica são apontados como fatores de mau prognóstico. A mortalidade situa-se entre 1 e 5% dos casos observados em séries de caso publicados.^{3,4,11}

Na doença pulmonar, um início agudo costuma ter evolução auto-limitada com regressão espontânea. Uma doença de instalação insidiosa tem maiores chances de evoluir para fibrose pulmonar irreversível e insuficiência pulmonar grave.^{3,8}

A mais severa e freqüente complicação da sarcoidose é a ocorrência de fibrose pulmonar. É normalmente associada com dispnéia crônica e franca deterioração da função pulmonar. A fibrose pulmonar é a mais freqüente causa de falência respiratória e resulta na maioria das mortes relacionadas à sarcoidose nos países ocidentais. A preocupação com o desenvolvimento de fibrose é a razão para o tratamento de casos de sarcoidose com persistente infiltração pulmonar.⁴

A hipertensão pulmonar normalmente ocorre nos casos finais de fibrose pulmonar. A severidade da hipertensão pulmonar é freqüentemente desproporcional a deterioração da função pulmonar, o que implica o papel de um mecanismo alternativo como o acometimento específico de pequenos vasos pulmonares pela sarcoidose. A hipertensão pulmonar é um forte indicador de mortalidade.⁴

A formação de micetoma é uma complicação reconhecida da fibrose pulmonar avançada e acredita-se que esteja associado com um aumento no risco de morte por causa de hemorragia severa ou pela insuficiência respiratória subjacente.⁴

Algumas localizações da sarcoidose também são importantes para o prognóstico da doença. A sarcoidose cardíaca é responsável por aproximadamente 50% das mortes em pacientes com a doença, principalmente por morte súbita ou miocardiopatia congestiva. A presença de sinais clínicos e eletrocardiográficos marca uma intensa infiltração miocárdica. Distúrbios de condução e arritmias parecem ter um melhor prognóstico. A presença de bloqueio atrioventricular está relacionada com um curso não favorável. A miocardiopatia ativa usualmente tem um curso mais favorável do que a miocardiopatia fibrótica.³⁷ Episódios de taquicardia ventricular sustentada associado a dilatação ventricular esquerda estão relacionados com um aumento do risco de morte.⁴

A sarcoidose do sistema nervoso central representa a terceira causa de óbito, após as causas pulmonares e cardíacas. Várias outras condições, apesar de não serem letais, estão relacionadas com importante desconforto e deficiência: manifestações cutâneas desfigurantes, particularmente lúpus pérmio, manifestações renais e doença ocular severa. Em geral, 10 a 20% dos pacientes com sarcoidose sofrem de seqüelas permanentes.⁴

O tratamento que freqüentemente é por um período longo de tempo é fonte de vários efeitos colaterais. É particularmente o caso dos corticóides que podem ser responsáveis por ganho de peso, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, miopatia e giba de búfalo.⁴

O prognóstico em longo prazo da sarcoidose pulmonar na população pediátrica não parece ser significativamente diferente daquele nos adultos, sendo em geral favorável. A maioria das crianças apresenta melhora considerável nos sintomas, achados radiológicos e provas de função pulmonar. Exigem dados sugestivos de que o início da doença antes dos quatro anos de idade pode ser por si só um indicador de mau prognóstico. A mais significativa morbimortalidade associada com a sarcoidose em crianças está relacionada com os efeitos da doença nos pulmões. Outras seqüelas comuns são cegueira e paralisia facial. Em crianças, a resolução radiológica parece ocorrer em 60-70% dos casos.¹⁵

Diferentemente, um trabalho retrospectivo¹⁴ que procurou avaliar o seguimento de pacientes pediátricos com sarcoidose pulmonar, sugere que o curso clínico da doença em crianças pode seguir em curso mais agressivo que nos adultos.

4.10.2 Seguimento Clínico

Avaliações seriadas são justificadas para avaliar a evolução individual. Um período mínimo de três anos é necessário, após a interrupção do tratamento, para que a cura seja estabelecida.⁴

Tradicionalmente, radiografias de tórax e medidas de função pulmonar têm sido usadas como instrumentos de acompanhamento dos pacientes. A mais familiar medida de envolvimento pulmonar é a escala de Scadding baseada nos achados radiológicos. Esta avaliação, entretanto, não está intimamente relacionada com os sintomas atuais do paciente. A mais importante preocupação para o paciente pode ser como as lesões cutâneas faciais, fadiga ou dispnéia podem afetar sua qualidade de vida.⁹

Tabela 3. Seguimento clínico na sarcoidose.

Seguimento clínico
Monitoramento para avaliação da resolução ou progressão da doença e para detecção de novos órgãos acometidos, uma vez que todos os pacientes são de risco para deterioração clínica de sua condição.
Encaminhar a especialistas se há evidências de progressão da doença ou novos órgãos envolvidos; coordenação dos cuidados por um clínico geral ou por um especialista em sarcoidose, ou ambos.
Fonte: Adaptado de Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. <i>The New England Journal of Medicine</i> . 1997 Abr 24; 336 (17): 1224-1234.

Baculard *et al.*¹⁴ analisaram retrospectivamente o curso da sarcoidose pulmonar em um grupo de 21 crianças. A avaliação inicial incluiu uma história completa com revisão da duração e gravidade dos sintomas e exame físico, radiografia torácica, teste de função pulmonar e lavado broncoalveolar. Após esta fase o tratamento foi indicado para 17 pacientes com corticóide na dose de 1mg/kg/dia durante seis meses e reduzido lentamente até um total de 18 meses de tratamento. Durante o follow-up, todos os pacientes foram avaliados em diversas ocasiões, e uma investigação pulmonar completa foi repetida com radiografia torácica, testes de função pulmonar e LBA.

Neste estudo, para quatro pacientes a conduta foi expectante. Todos os quatro tiveram sintomas leves, três tiveram testes de função pulmonar normais e um paciente tinha síndrome de Löfgren, que é conhecida por ter um bom prognóstico. Durante o seguimento destes pacientes, testes repetidos de função pulmonar mostraram resultados normais. Em duas destas crianças, a análise do LBA foi repetido com 1 e 2 anos após o diagnóstico, mostrando resultados persistentemente altos na porcentagem de linfócitos, com um aumento na taxa de CD4+/CD8+.

O tratamento com corticóide foi iniciado para 17 pacientes; proporção alta se comparado com estudos em adultos. Após seis meses de tratamento, a radiografia de tórax retornou a normalidade em 10 das 11 crianças que mostraram anormalidades inicialmente. Contrastando com este achado, nenhuma modificação significativa foi observada no LBA. Os resultados dos testes de função pulmonar não mostraram modificações após 12 e 18 meses de tratamento, quando comparados com a avaliação aos seis meses (época em que houve uma melhora nos testes de função pulmonar).

O achado mais notável deste trabalho é a manutenção do processo inflamatório alveolar com um aumento dos linfócitos no LBA e a persistente alteração dos testes de função pulmonar. A duração ideal da terapia permanece uma questão importante; sendo que 18 meses parece ser uma duração razoável de tratamento.

5 RELATO DE CASO

Anamnese:

Identificação: BAS, 11 anos, masculino, pardo, natural e procedente de Ponte Alta do Bom Jesus (TO), morador de zona rural.

Queixa Principal: Febre há dois meses

História da Doença Atual:

Há aproximadamente dois meses, o paciente iniciou quadro clínico caracterizado por febre diária (39-40°C) sem horário preferencial, astenia, hiporexia e emagrecimento de cerca de 11kg. Negava quaisquer outros sinais e sintomas como cefaléia, rinorréia, tosse, dispnéia, vômitos, diarreia e alterações urinárias. Após dois dias do início da febre procurou atendimento médico em Taguatinga (TO) onde inicialmente foi internado e diagnosticada Tuberculose Miliar (devido ao padrão radiológico). Permaneceu 21 dias internado com febre diária. Recebeu alta hospitalar mantendo picos febris e com esquema RIP (Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida). Após duas semanas em uso domiciliar da medicação houve uma piora do estado geral, com persistência da febre, motivando novamente a procura por assistência médica. Retornou ao hospital sendo transferido para hospitalização em Palmas (TO). Como não houve alteração do quadro clínico, os responsáveis retornaram à cidade de origem para em seguida procurarem atendimento no Hospital Regional da Asa Sul (HRAS). Na admissão estava há 54 dias em uso do esquema RIP, sem apresentar melhora clínica.

Interrogatório Sintomatológico: Febre, astenia, hiporexia e emagrecimento.

História Patológica Pregressa:

Pneumonia (1 ano de idade): dois episódios. Duas internações anteriores (por pneumonia). Nenhuma intervenção cirúrgica, transfusão sanguínea, traumas ou alergia medicamentosa.

Vacinação: responsável não soube informar sobre o estado vacinal da criança (não tinha cartão de vacinas).

História Patológica Familiar:

Mãe, 38 anos, com anemia, história de nefropatia aos nove anos, negava etilismo e tabagismo.

Desconhece estado de saúde do pai.

Irmão, 13 anos, em tratamento para Tuberculose (TB). Irmão, quatro anos, asmático. Outros dois irmãos, oito e seis anos, saudáveis.

Avó materna com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM).

Desconhece contactante adulto com tuberculose.

História Fisiológica e Social:

Dieta: balanceada com frutas, verduras e legumes.

Morador de área rural (fazenda), com cinco cômodos e sem rede de esgoto. Com vários animais no peridomicílio (cachorro, gato, cavalo, galinha).

Exame Físico:

- Ectoscopia: Bom estado geral, palidez cutânea, acianótico, anictérico, hidratado, eupneico, febril (**38°C**).

- Sistema Nervoso Central: ativo, reativo, sem sinais de irritação meníngea.

- Aparelho Cardiovascular: Ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.

- **Aparelho Respiratório: Murmúrio vesicular presente bilateralmente, simétrico, sem ruídos adventícios, sem tiragem.**

- Abdome: plano, ruídos hidroaéreos normais, pouco distendido, **fígado palpável a 2 cm** do rebordo costal direito, sem outras massas palpáveis.

- Pele: sem alterações. **Presença de cicatriz vacinal de BCG.**

- Membros inferiores: sem edemas.

- Extremidades: bem perfundidas.

Hipótese Diagnóstica Inicial:

Febre de Origem Indeterminada

Evolução e Condutas:

1º dia de internação (28/09/2007): Solicitados exames para o paciente (hemograma, glicemia, VHS, LDH, EAS, eletrólitos, uréia, creatinina, TGO, TGP, radiografia de tórax e PPD) e para mãe (radiografia de tórax e PPD). Encaminhado parecer a Pneumologia Sanitária do Hospital Dia. Trouxe sorologia anti-HIV 1 e 2 (27/08/2007): não reagente. Pela Pneumologia Sanitária: levantadas hipóteses diagnósticas (tuberculose, tuberculose miliar, micose, sarcoidose) e sugerido fazer PPD, pesquisa de BAAR, cultura para Bacilo de Koch (BK) e Tomografia Computadorizada (TC) de Tórax.

2º dia de internação (29/09/2007): a criança permanecia febril, sem outras intercorrências. Já inoculado PPD (paciente e mãe), aguardando a sua leitura.

3º dia de internação (30/08/2007): relato de dois picos febris.

4º dia de internação (01/10/2007): persistência do quadro febril. Solicitada pesquisa de BAAR no escarro e TC de tórax.

5º dia de internação (02/10/2007): quadro clínico mantido. Solicitado ultra-sonografia de abdome total (neste dia apresentava abdome doloroso a palpação).

6º dia de internação (03/10/2007): apresentou vários picos febris durante as últimas 24 horas. Iniciado antiparasitário. Levantada suspeita de micose pulmonar (Paracoccidioidomicose) foi coletada sorologia para *Paracoccidioides brasilienses*.

7º dia de internação (04/10/2007): Iniciado anfotericina B (0,25mg/kg) com programação para elevar dose para 0,5mg/kg no dia seguinte. Durante a administração da primeira dose o paciente apresentou reação adversa com hipertermia, calafrios, tremores e dor muscular.

8º dia de internação (05/10/2007): o paciente vem mantendo quadro febril e neste dia foi realizado preparo (dipirona + hidrocortisona + fenergan) trinta minutos antes da administração da anfotericina B (D2). Não se observou eventos adversos.

9º dia de internação (06/10/2007): não há relato de picos febris durante as últimas 24 horas e também não foram observadas reações adversas a anfotericina B. Elevada dose da mesma para 0,5mg/kg (D3) e solicitado exames de controle (hemograma, glicemia, LDH, TGO, TGP, uréia, creatinina e eletrólitos). A medicação foi administrada sem intercorrências.

10º dia de internação (07/10/2007): paciente retornou com picos febris. No quarto dia de tratamento, o paciente voltou a manifestar hipertermia, calafrios, tremores, fraqueza em membros inferiores e discreta agitação após a administração do preparado e antes da infusão da anfotericina.

11º dia de internação (08/10/2007): neste dia optou-se pela substituição da anfotericina B por anfotericina lipossomal (D5/D1) não sendo registrada nenhuma intercorrência durante e após a sua administração.

12º dia de internação (09/10/2007): suspenso esquema RIP e mantida anfotericina lipossomal (D6/D2). Após a segunda dose da anfotericina lipossomal o paciente apresentou reação adversa semelhante à anterior com hipertermia (41°C), tremores intensos e dor em membros inferiores, sendo a medicação suspensa até segunda ordem.

13º dia de internação (10/10/2007): suspenso anfotericina lipossomal e aguardando resultado de sorologia (anti-*paracoccidioides brasilienses*) para tomada de conduta.

14º dia de internação (11/10/2007): não há registro de picos febris no dia anterior. Aguardando sorologia.

15º dia de internação (12/10/2007): iniciado fluconazol (10mg/Kg/dia), mesmo sem o resultado da sorologia (ainda não disponível). Durante a infusão da medicação (primeira e única dose), o paciente voltou a manifestar hipertermia, tremores sugerindo também reação adversa ao fluconazol.

16º dia de internação (13/10/2007): iniciado itraconazol (D1) em substituição ao fluconazol.

17º dia de internação (14/10/2007): criança apresentou três picos febris nas últimas 24 horas. Está no 2º dia de itraconazol.

18º dia de internação (15/10/2007): mantidos os picos febris, iniciou o 3º dia de itraconazol. Solicitada radiografia de tórax para controle.

19º dia de internação (16/10/2007): D4 de itraconazol. Resgatado resultado da sorologia para paracoccidioidomicose. Solicitado EAS, urocultura e PCR.

20º dia de internação (17/10/2007): apesar de não manifestar eventos adversos em uso do itraconazol, o paciente apresentava vários picos diários de febre sendo então suspensa medicação no seu quinto dia de uso. Paciente aguardando realização de TC de tórax.

21º dia de internação (18/10/2007): um pico febril, sem outras intercorrências. Realizada TC de tórax.

22º dia de internação (19/10/2007): em face ao laudo da TC de tórax com as possíveis suspeitas diagnósticas (Sarcoidose?, Histoplasmose?) foi sugerido parecer a Cirurgia Torácica para a realização de biópsia pulmonar.

23º e 24º dias de internação (20 e 21/10/2007): mantém picos febris, sem outras intercorrências.

25º dia de internação (22/10/2007): solicitada ultra-sonografia abdominal (rebaixamento de fígado e ponta de baço palpável) e parecer a Cirurgia Pediátrica para realização de biópsia pulmonar. Solicitado parecer a Oftalmologia para avaliação de lesões oculares suspeitas de sarcoidose. Pela Oftalmologia: não foram encontrados nenhum sinal de uveíte, granulomas conjuntivais ou qualquer processo inflamatório ocular.

26º dia de internação (23/10/2007): solicitada sorologia para *Histoplasma capsulatum* (histoplasmose).

27º dia de internação (24/10/2007): há 72 horas afebril. Aguardando realização de biópsia. Em uso apenas de sintomáticos.

28º dia de internação (25/10/2007): apresentou um pico febril, sem outras intercorrências.

29º dia de internação (26/10/2007): realizada biópsia pulmonar. Paciente evoluiu com dor em local da ferida cirúrgica.

30º dia de internação (27/10/2007): paciente apresentando dor torácica no local da biópsia, febre, diminuição do murmúrio vesicular em base esquerda (próximo a ferida operatória), restrição de movimentação da caixa torácica (pela dor?). Solicitado hemograma e radiografia torácica (derrame pleural?, pneumotórax?).

31º ao 34º dia de internação (28 a 31/10/2007): melhora da dor torácica e ainda apresentando picos febris. Aguardando resultado da biópsia.

35º dia de internação (01/11/2007): resgatado histopatológico que evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso consistente com sarcoidose, sendo então iniciada corticoterapia com prednisona (1mg/kg/dia). Iniciado tiabendazol, administrado por três dias. Solicitados hemograma, clearance de creatinina, proteinúria de 24 horas, calciúria, uréia, creatinina sérica, TGO, TGP, proteínas totais e frações.

36º ao 40º dia de internação (02 a 06/11/2007): após o início da corticoterapia evoluiu bem clinicamente. Recebeu alta hospitalar dia 06/11/2007 (no D6 de prednisona), afebril há cinco dias e com retorno ambulatorial para acompanhamento.

Exames Laboratoriais

Quadro 1. Hemograma, eletrólitos, bioquímica, função renal, função hepática, provas de atividade inflamatória.

	28/09/2007	06/10/2007	16/10/2007	01/11/2007
Hemáceas	3,9 x 10 ⁶	3,96 x 10 ⁶	-	4,43 x 10 ⁶
Hemoglobina (g/dl)	10,8	10,6	-	11,4
Hematócrito (%)	32,0	32,4	-	36,0
VCM (fL)	82,1	-	-	-
HCM (pg)	27,8	-	-	-
CHCM (g/dl)	33,8	-	-	-
Plaquetas	302.000	310.000	-	287.000
Leucócitos	7.000	8.000	-	11.300
Segmentados (%)	49	71	-	84
Bastões (%)	06	02	-	03
Linfócitos (%)	41	25	-	09
Monócitos (%)	03	02	-	02
Eosinófilos (%)		-	-	02
Basófilos (%)	01	-	-	-
VHS (mm/h)	50	-	-	-
PCR (mg/dl)	-	-	< 0,32	-
Glicemia (mg/dl)	119	96	-	-
Uréia (mg/dl)	30	40	-	41
Creatinina (mg/dl)	0,6	1,1	-	0,7
Sódio (mEq/l)	132	134	-	139
Potássio (mEq/l)	3,7	3,9	-	4,9
Cloretos (mEq/l)	102	104	-	99
TGO (U/l)	36	31	-	20
TGP (U/l)	34	16	-	16
LDH (U/l)	657	588	-	-
Proteínas Totais	-	-	-	8,8
Albumina	-	-	-	4,2

Quadro 2. Exame Sumário de Urina.

EAS	Densidade	pH	Leucócitos	CED	Bactérias
16/10/2007	1030	5,0	Raros	raras	raras

Urina de 24 horas (01/11/2007):

- Clearance de creatinina: faltou reagente
- Creatinina urinária: 799mg/24hs
- Proteinúria de 24 horas: 289mg/24hs
- Calciúria de 24 horas: 155mg/24hs

Culturas

Urocultura (16/10/2007): negativa

PPD

Dia 28/09/2007

- Paciente: não reator
- Mãe do paciente: não reator

Pesquisa de BAAR (01/10/2007): negativa

Exames de Imagem

- Radiografia de tórax do paciente (28/09/2007): pequenas opacidades nodulares difusas bilaterais, associadas à adenomegalias hilares, devendo ser considerada a possibilidade de processo específico. Sem outros achados (**Figuras 8 e 9**).



Figura 8. Radiografia de tórax em PA do paciente mostrando opacidades nodulares difusas com adenopatias hilares.

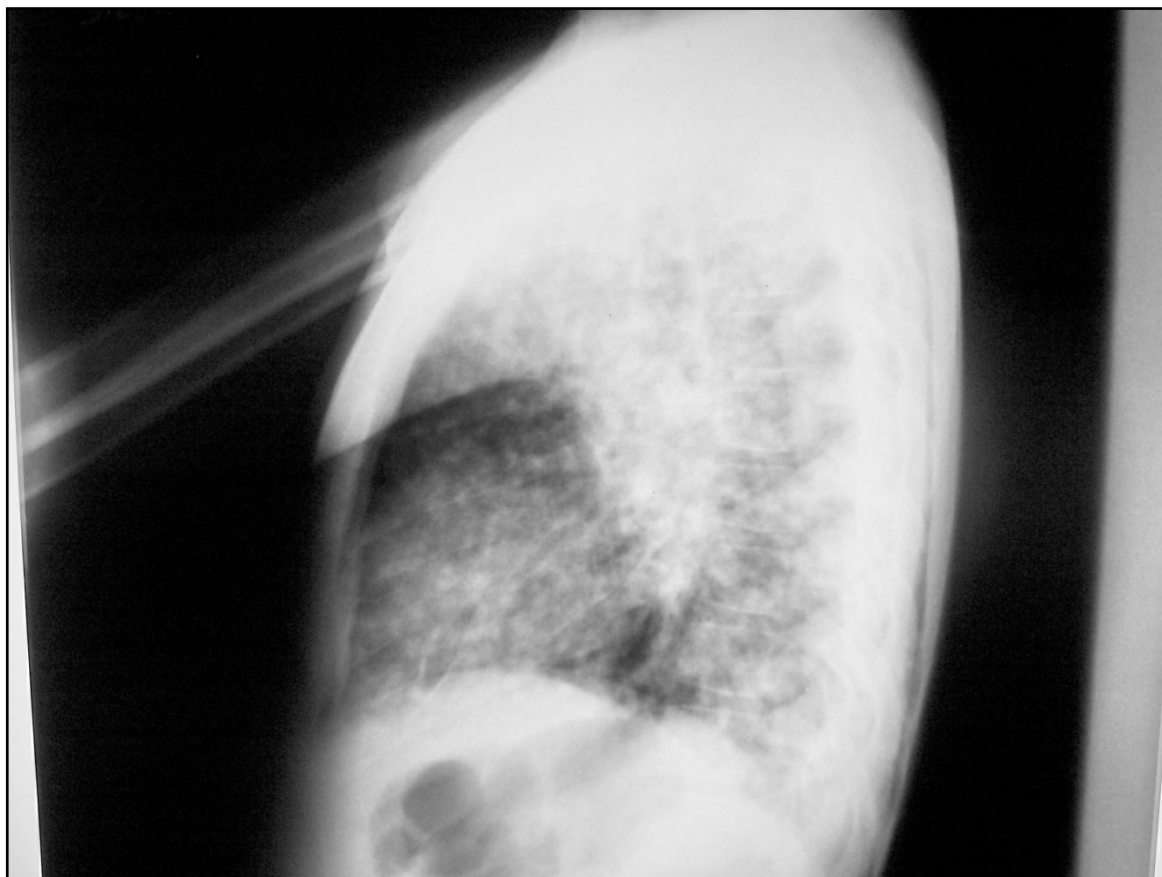


Figura 9. Radiografia de tórax em perfil com os mesmos achados da figura anterior.

- Radiografia de tórax da mãe do paciente (28/09/2007): hiperinsuflação pulmonar por DPOC. Volume cardíaco preservado. Seios costofrênicos livres.
- Ultra-sonografia de abdome total (02/10/2007): fígado de textura e dimensões normais. Vesícula biliar de parede fina, sem cálculo. Baço, rins, pâncreas e grandes vasos sem alterações. Bexiga normal. Fossas ilíacas sem alterações.
- Radiografia de tórax (controle) (15/10/2007): hiperinsuflação pulmonar associados a múltiplos micronódulos difusos em ambos os pulmões. A possibilidade de tuberculose miliar deve ser considerada. Área cardíaca normal. Seios costofrênicos livres (**Figura 10 e 11**).



Figura 10. Radiografia de tórax em PA do paciente mostrando hiperinsuflação pulmonar associados à múltiplos micronódulos difusos em ambos os pulmões.



Figura 11. Radiografia em perfil correspondente à figura anterior.

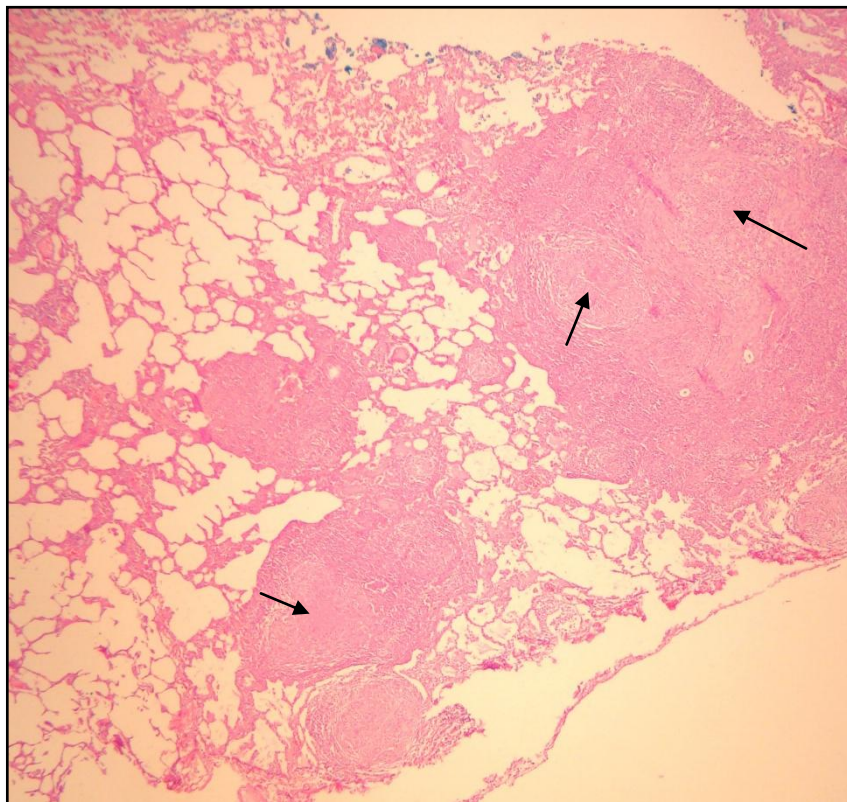
- TC de tórax (18/10/2007): infiltrado nodular difuso, bilateralmente associado a dois linfonodos em mediastino e região cervical, não se observa derrame pleural. Os achados são compatíveis com processo pulmonar fúngico: Sarcoidose? Histoplasmose?
- Ultra-sonografia de abdome total (22/10/2007): fígado, vesícula e vias biliares, pâncreas, baço e rins normais. Bexiga com pouca repleção. Não há evidências de massas, de coleções e de líquido livre.

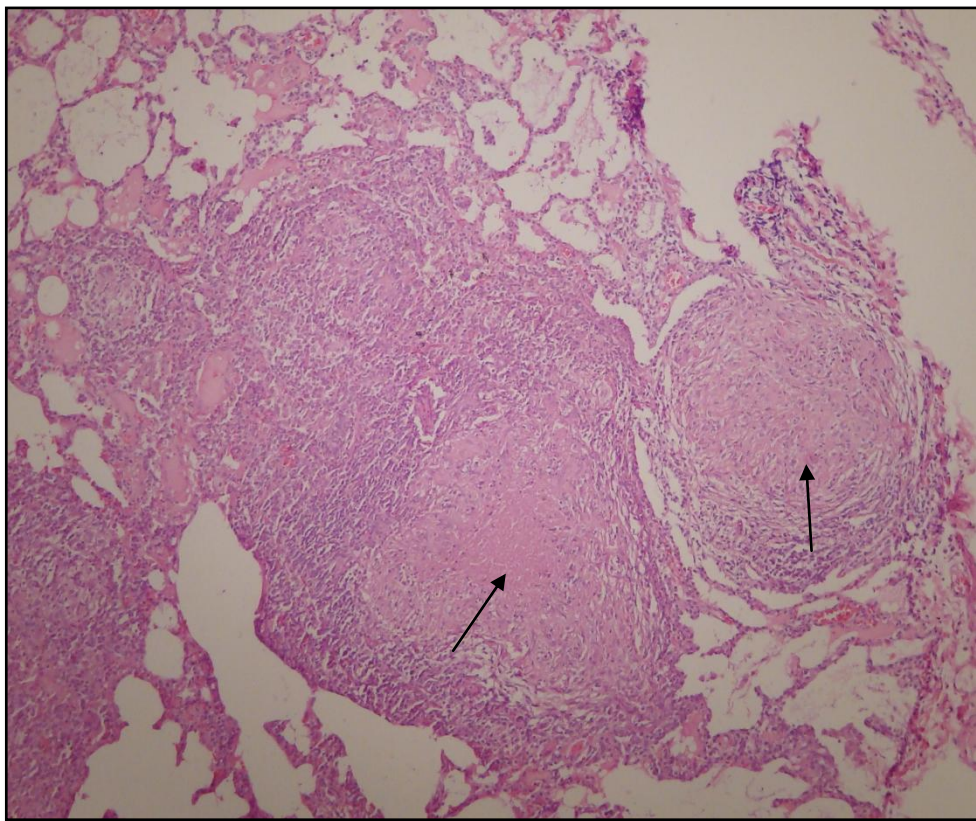
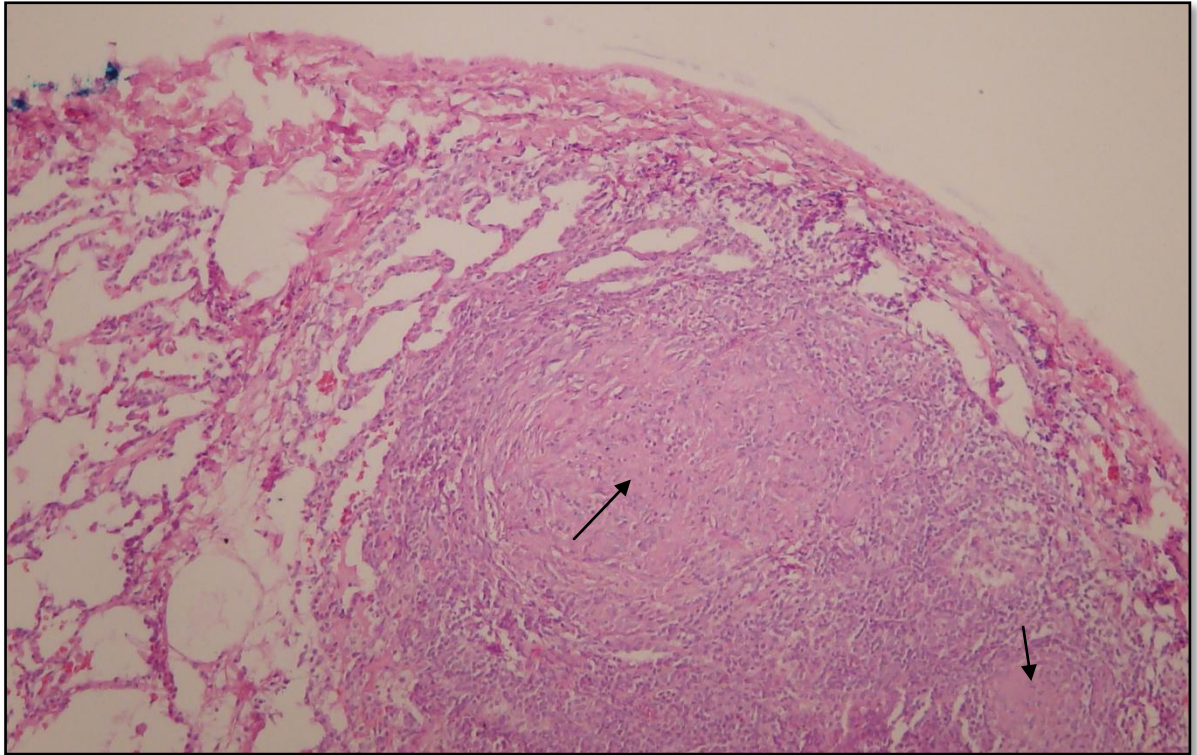
Sorologias

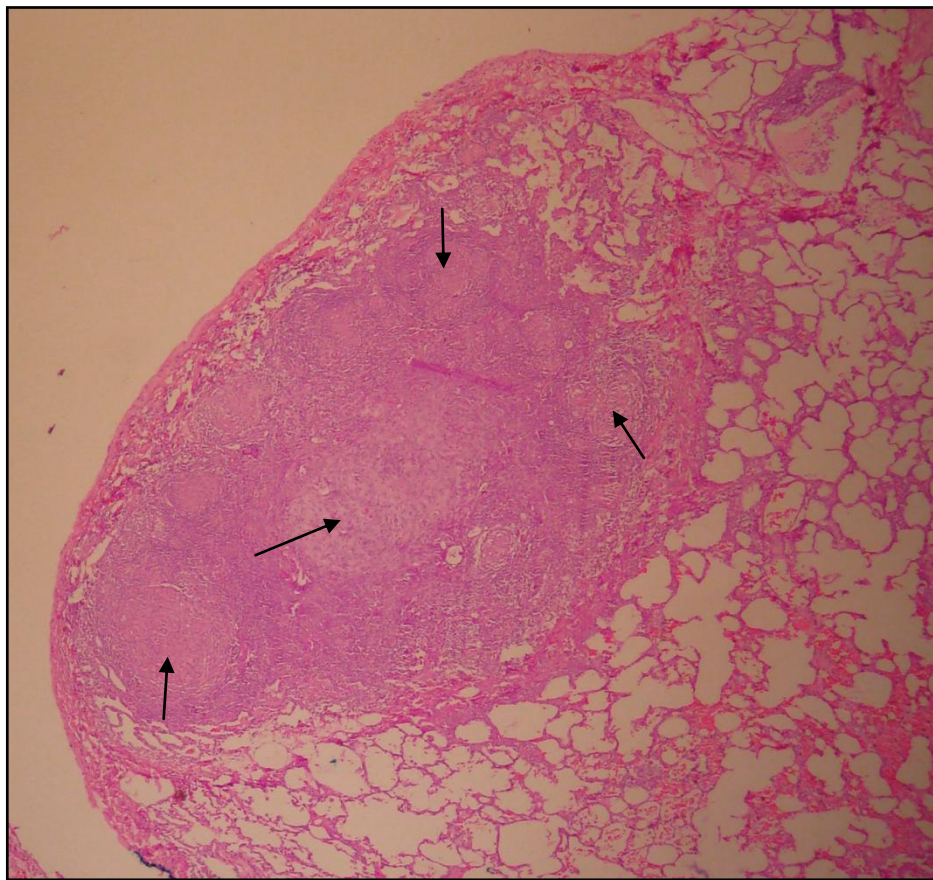
- Sorologia anti-*paracoccidioides brasilienses* (03/10/2007): negativa
- Sorologia anti-*histoplasma capsulatum* (23/10/2007): negativa

Histopatológico

- Biópsia de pulmão (26/10/2007): processo inflamatório crônico granulomatoso consistente com sarcoidose (**Figura 12**).







Fonte: Serviço de Anatomia Patológica do HRAS

Figura 12. Cortes histológicos de biópsia pulmonar mostrando granulomas não-caseosos.

6 DISCUSSÃO SOBRE O CASO

Doença que afeta pessoas de todas as idades, a sarcoidose é menos comum entre as crianças. Em vista disso, o relato anterior buscou mostrar uma apresentação típica, porém inespecífica, desta doença nesta faixa etária e as dificuldades comuns até o esclarecimento do diagnóstico final.

Trata-se de um menino de 11 anos de idade, previamente saudável, que iniciou um quadro clínico caracterizado por febre, astenia, diminuição do apetite e emagrecimento. Estes sintomas, manifestos desde o início de sua história clínica, correspondem àqueles mais prevalentes em sua faixa etária. Segundo Fortuna *et al.*¹⁵ nas crianças acima de oito anos a doença tem uma apresentação clínica semelhante a dos adultos quando a doença pulmonar passa a ter uma maior incidência e os sintomas constitucionais como perda de peso, astenia estão presentes em aproximadamente 50% dos casos.

O exame físico inicial não mostrou as alterações mais comuns esperadas na doença pediátrica como linfadenopatia periférica, lesões cutâneas e oculares, esplenomegalia.¹⁵ Exceção feita a uma hepatomegalia observada somente durante a sua primeira avaliação. À ausculta pulmonar pode nenhuma anormalidade ser audível, exatamente o que aconteceu com este paciente durante toda a sua internação.^{4,8} Outro achado presente em 30% das crianças, a hipercalcemia/hipercalcúria assintomática¹⁵ não foi diagnosticada neste caso.

Quanto à radiografia de tórax, que inicialmente foi interpretada como característica de tuberculose miliar, apresenta, na realidade, achados típicos do estágio II da classificação de Scadding com linfadenopatia hilar bilateral associada a infiltrados pulmonares.^{6,8}

Após uma primeira avaliação clínica, o diagnóstico imediato foi de tuberculose miliar e iniciado esquema terapêutico com Rifampicina, Isoniazida e Pirazinamida nas doses habituais. Embora inúmeras bactérias e fungos possam mimetizar o quadro clínico-radiológico da sarcoidose, a tuberculose e as micoses pulmonares associadas com inflamação granulomatosa são os processos mais propensos a causar confusão diagnóstica.¹⁵ Com relação ao nosso paciente, a forma clínica de tuberculose mais provável frente aos achados de infiltrado pulmonar nodular bilateral, sintomas constitucionais e hepatomegalia, seria a miliar.

Diante disso e apesar do uso correto da medicação, o paciente não mostrava melhora clínica e até em alguns momentos uma piora do estado geral. Ao chegar à emergência do

HRAS iniciou-se investigação para febre de origem indeterminada com foco, inicialmente, na confirmação ou não de tuberculose miliar.

Alguns dados da história clínica e os exames complementares deixaram dúvidas quanto à validade deste primeiro diagnóstico. Falam contra: a ausência de epidemiologia consistente (não há relato de contactante adulto com TB), embora o irmão de 13 anos esteja em tratamento para tuberculose (lembrar que normalmente as crianças não são bacilíferas). O estado vacinal da criança era desconhecido, mãe não sabia informações a respeito e não possuía o cartão de vacinas. Ao exame físico foi notada cicatriz vacinal de BCG. Também houve uma resposta clínica ruim à terapêutica adequada, pesquisa de BAAR no escarro negativa e PPD anérgico (pode-se observar anergia cutânea ao PPD nos pacientes com sarcoidose⁸). A radiografia torácica da mãe não mostrou lesão compatível com tuberculose e seu PPD foi negativo.

A relativa demora até o esclarecimento do diagnóstico da doença ocorreu, neste caso, pois sempre se deve considerar no diagnóstico diferencial doenças granulomatosas de causa conhecida e alta prevalência em nosso meio, como a tuberculose e micoses sistêmicas: a paracoccidioidomicose (Blastomicose Sul Americana) e a histoplasmose, por exemplo.^{10,11,20} A sarcoidose é um diagnóstico de exclusão e, devido ao exposto anteriormente, somente foi confirmada com o descarte prévio de outras causas mais comuns de doença granulomatosa.

Até a confirmação sorológica de infecção ou não pelo *H. capsulatum* ou *P. brasiliensis* foi iniciado tratamento empírico na tentativa de obter regressão da doença e dos sintomas.

Na evolução do quadro clínico, a criança apresentou reação adversa durante a infusão da primeira dose de anfotericina B caracterizada por hipertermia, calafrios, tremores e dor muscular. A mesma intercorrência foi observada nas doses seguintes da medicação, sendo necessária a administração de preparo com dipirona, hidrocortisona e fenergan na tentativa de evitar ou minimizar estes sintomas. Mesmo assim, o paciente continuou a apresentar estas reações adversas, quando a anfotericina B foi substituída pela anfotericina lipossomal. Também se observou o mesmo padrão de efeitos colaterais no uso da anfotericina lipossomal, sendo a mesma suspensa após a segunda dose juntamente com o esquema RIP. Diante da dificuldade em administrar estas medicações, foram tentados sucessivamente o fluconazol e o itraconazol, sendo que o primeiro provocou o mesmo padrão de “efeitos adversos”. Houve tolerância ao itraconazol, porém no seu quinto dia de uso foi suspenso, pois a evolução clínica não foi a esperada.

Todas estas intercorrências durante a infusão das medicações teriam sido mesmo reações adversas às mesmas ou seriam manifestações da própria doença, ainda não

esclarecida? A história clínica do paciente é justamente caracterizada por febre diária e tal sintoma poderia ter sido desencadeado durante a infusão da medicação. É pertinente lembrar que a sarcoidose promove uma alteração imunológica no paciente afetado.

Com o resultado negativo das sorologias, os diagnósticos de paracoccidioidomicose e histoplasmose foram descartados, enquanto a TC de tórax mostrava infiltrado nodular difuso, bilateralmente associado a dois linfonodos em mediastino e região cervical. Os achados eram compatíveis com processo pulmonar fúngico (histoplasmose?) ou sarcoidose. Entre os achados tomográficos típicos da sarcoidose pulmonar, o padrão nodular é o mais encontrado, segundo um artigo de revisão publicado por Nóbrega *et al.*⁴⁶

Após a CT de tórax foi realizada biópsia pulmonar a céu-aberto, cujo laudo evidenciou processo inflamatório crônico granulomatoso, sendo os granulomas de aspecto não-caseoso. Este achado está de acordo com a descrição da literatura a cerca do padrão histopatológico que caracteriza a doença: na prática, o diagnóstico microscópico de sarcoidose pulmonar é feito por meio do reconhecimento de granulomas epitelióides não-caseosos, uniformes e focais.⁵ Segundo Gal *et. al*⁵, a maioria dos granulomas sarcoídeos são não-caseosos, mas pequenos focos de necrose central não são incomuns. A necrose quando presente deve alertar o patologista para a possibilidade de infecção, mas este não é o padrão usual para casos típicos de sarcoidose.

De acordo com recomendações encontradas na literatura,^{7,11,36} o paciente foi submetido a uma avaliação oftalmológica que não encontrou as lesões sugestivas da doença ocular (sinais de uveíte e granulomas conjuntivais principalmente).

O início da terapia com corticóide levou à remissão dos sintomas do paciente, porém durante o seu seguimento clínico, a melhora radiológica tem se mostrado mais lenta. A opção terapêutica foi baseada na literatura mais atual a respeito do tratamento da sarcoidose pulmonar, embora ainda não existam consensos a cerca do tratamento da sarcoidose pulmonar ou extrapulmonar.⁴⁸

Aparentemente houve uma demora até se chegar ao diagnóstico da doença, mas tendo em vista o tempo médio relatado na literatura,^{10,12} foi um diagnóstico relativamente rápido. O estudo ACCESS avaliou o tempo entre a primeira consulta médica e o diagnóstico de sarcoidose na sua amostra de pacientes. Somente 15,3% dos pacientes tiveram o seu diagnóstico feito após a primeira consulta, quase 50% dos pacientes necessitaram de quatro ou mais atendimentos médicos e um paciente no estudo necessitou 23 consultas antes de se chegar ao diagnóstico.^{10,12} Um quarto dos pacientes foram diagnosticados mais de seis meses após a primeira consulta médica. Este número foi mais marcante para os pacientes com

sintomas pulmonares, nos quais 30% receberam o diagnóstico mais de seis meses desde a primeira consulta. Inversamente, somente 1 de 22 pacientes (5%) com doença cutânea levou mais de seis meses para ser diagnosticada.^{10,12}

Para os pacientes com sintomas pulmonares, a maior razão para o atraso no diagnóstico pode ser a natureza não-específica dos sintomas. A asma geralmente foi a primeira consideração diagnóstica.^{10,12}

Os pacientes que se apresentaram durante consulta médica com sintomas pulmonares ou estadio radiológico III ou IV de Scadding estavam associados com um longo tempo até o diagnóstico final (mais de seis meses).^{10,12}

Estes achados sugerem que a sarcoidose não está usualmente no diagnóstico diferencial de pacientes com infiltrados pulmonares a radiografia de tórax e que a suspeita cai em outras doenças pulmonares como pneumonia, ou outras doenças pulmonares intersticiais.^{10,12}

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A possibilidade de muitos pacientes não serem diagnosticados, a falta de notificação dos casos reconhecidos, o desconhecimento da causa, as dificuldades diagnósticas e a impossibilidade de intervenção terapêutica específica tornam a sarcoidose uma doença com muitas incógnitas e de difícil entendimento etiopatogênico.

A sarcoidose não é uma doença comum em nosso meio, embora faltem estudos de âmbito nacional que avaliem a sua prevalência e incidência.

De acordo com estudos internacionais, há certa demora até se chegar ao seu diagnóstico, pois além da sintomatologia inespecífica existe uma tendência a se pensar em outras doenças como tuberculose e infecções pulmonares fúngicas, especialmente nos países onde estas são mais prevalentes. Além disso, a sarcoidose é um diagnóstico de exclusão.

Desta forma, diante de um paciente como o descrito neste relato de caso, para o qual se pensou e iniciou a terapêutica para tuberculose e que não respondeu ao tratamento, seria interessante abrir o leque de hipóteses diagnósticas abrangendo entre elas a sarcoidose pulmonar.

REFERÊNCIAS

- 1 West SG. Sarcoidosis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby-Elsevier; 2007. p. 1641-1651.
- 2 Weinberger SE. Sarcoidosis. In: Goldman: Cecil medicine [livro na Internet]. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2007. chapter 95. Disponível em: <http://www.mdconsult.com>.
- 3 Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2007; 82 (6): 559-571.
- 4 Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007 Nov 19; 2: 46.
- 5 Gal AA, Koss MN. The pathology of sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2002; 8: 445-451.
- 6 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine*. 2007 Nov 22; 357 (21): 2153-2165.
- 7 Baughman RP, Lowe EE. Sarcoidosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of internal medicine* [livro na Internet]. New York: McGraw-Hill; chapter 322. Disponível em: <http://www.msd-brazil.com>.
- 8 Martinez JAB. Doenças intersticiais pulmonares. *Medicina*. 1998 abr./jun.; 31: 247-256.
- 9 Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *The Medical Clinics of North America*. 2005; 89: 817-828.
- 10 Aladesanmi OA. Sarcoidosis: An update for the primary care physician. *Med Gen Med*. 2004 Mar 3; 6 (1): 7.
- 11 Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Abr 24; 336 (17): 1224-1234.
- 12 Baughman RP. Pulmonary sarcoidosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2004; 25: 521-530.
- 13 Hosoda Y, Sasagawa S, Yasuda N. Epidemiology of sarcoidosis: new frontiers to explore. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2002; 8: 424-428.
- 14 Baculard A, Blanc N, Boulé M, Fauroux B, Chadelat K, Boccon-Gibod L, Tournier G, Clement A. Pulmonary sarcoidosis in children: a follow-up study. *European Respiratory Journal*. 2001; 17: 628-635.
- 15 Fortuna FP, Fischer GB. Sarcoidose pediátrica: relato de caso. *Jornal de Pneumologia*. 2000 set./out ; 26 (5): 259-262.

- 16 Baumann RJ, Robertson Jr WC. Neurosarcoid presents differently in children than in adults. *Pediatrics*. 2003 Dec. 6; 112 (6): 480-486.
- 17 Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. A case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS): familial aggregation of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*. 2001; 164: 2085-2091.
- 18 Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*. 2004; 170: 1324-1330.
- 19 Drake WP, Newman LS. Mycobacterial antigens may be important in sarcoidosis pathogenesis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2006; 12: 359-363.
- 20 Da Silva LCC, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Fernandes JC, Fortuna FP, Irion K, Porto NS. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. *Jornal Brasileiro de pneumologia*. 2005; 31 (5): 398-406.
- 21 Moller DR, Chen ES. What causes sarcoidosis? *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2002; 8: 429-434.
- 22 Kreider ME, Christie JD, Thompson B, Newman L, Rose C, Barnard J, Bresnitz E, Judson MA, Lackland DT, Rossman MD. Relationship of environmental exposures to the clinical phenotype of sarcoidosis. *Chest*. 2005 July 1; 128: 207-215.
- 23 Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*. 2001, 164: 1885-1889.
- 24 Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Current Opinion in Rheumatology*. 2001; 13: 84-91.
- 25 Leigh MW. Sarcoidose. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Tratado de Pediatria*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p. 2109-2110.
- 26 Soskel NT, Sharma OP. Pleural involvement in saroidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2000; 6: 455-468.
- 27 Huggins JT, Doelken P, Sahn SA, King L, Judson MA. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. *Chest*. 2006 June 6; 129: 1599-1604.
- 28 Handa T, Nagai S, Miki S, Fushimi Y, Ohta K, Mishima M, Izumi T. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with Sarcoidosis. *Chest*. 2006 May 5; 129: 1246-1252.
- 29 Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis – related pulmonary hypertension. *Chest*. 2005 Sept 3; 128: 1483-1489.

- 30 Shigemitsu H, Nagai S, Sharma OP. Pulmonary hypertension and granulomatous vasculitis in sarcoidosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2007; 13: 434-438.
- 31 Devine ST, Delgado JA, Lippmann ML. Hemoptysis as an initial presentation in sarcoidosis: how common is it? *Clinical Pulmonary Medicine*. 2007 Mar; 14 (2): 76-81.
- 32 Almeida Jr HL de, Jannke HA. Sarcoidose em cicatrizes prévias. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2004 jan/fev; 79 (1): 79-82.
- 33 Gomes PA, Duarte AA, Oliveira Filho J de, Cucé LC. Sarcoidose em criança: relato de um caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 1994 jul/ago; 69 (4): 305-308.
- 34 Souza PRM, Duquia RP, Vetoratto G, Almeida Junior HL de. Lesões sobre cicatrizes, uma das manifestações da sarcoidose. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2004 nov/dez; 30 (6): 585-587.
- 35 Teixeira GPG, Paula LV de, Sousa MAJ de, Succi ICB. Alopecia cicatricial da sarcoidose. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2003 nov/dez; 78 (6): 719-722.
- 36 Margolis R, Lowder CY. Sarcoidosis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2007; 18: 470-475.
- 37 Chapelon-Abric C, Zuttere D de, Duhaut P, Veyssier P, Wechsler B, Huong DLT, Gennes C de, Papo T, Blétry O, Godeau P, Piette J-C. Cardiac sarcoidosis. *Medicine*. 2004 Nov; 83 (6): 315-334.
- 38 Smedema J-P, Snoep G, Van Kroonenburgh MPG, Van Geuns R-J, Dassen WRM, Gorgels AP, Crijns HJGM. Cardiac involvement in patients with pulmonary sarcoidosis assessed at two university medical centers in the netherlands. *Chest*. 2005; 128: 30-35.
- 39 Machado Júnior MA da C, Goyanna A, Gomes LM, Goyanna F, Matos AS, Vieira LC. Neurosarcoidose. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2001; 59 (2-A): 266-269.
- 40 Bihan H, Christozova V, Dumas J-L, Jomaa R, Valeyre D, Tazi A, Reach G, Krivitzky A, Cohen R. Sarcoidosis clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. *Medicine*. 2007 Sept; 86 (5): 259-268.
- 41 Harder H, Büchler MW, Fröhlich B, Ströbel P, Bergmann F, Neff W, Singer MV. Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: a case report and review of literature. *World Journal of Gastroenterology*. 2007 May 7; 13 (17): 2504-2509.
- 42 Albernaz A, Rosa ACF, Machado MM, Barros N de, Mota OM da, Santana Filho JB, et al. Envolvimento hepático na sarcoidose: relato de caso. *Radiol. Bras*. 2006; 39 (2): 157-158.
- 43 Aquino MEC de, Sales RKB de, Santos JAF, Régis AL, Morrone N. Sarcoidose renal. *Jornal de Pneumologia*. 2001 maio/jun; 27 (3): 163-166.
- 44 Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestation of sarcoidosis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2004; 16: 51-55.

- 45 Pena C de R, Costa GL de B, Gomides APM, Goulart FB, Coelho DL, Quintero MV. Sarcoidose na infância com manifestações raras: vasculite, acometimento do sistema nervoso central, ósseo e genital. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2005 set/out; 45 (5): 327-330.
- 46 Nóbrega BB da, Meireles G de SP, Szarf G, Jasinowodolinski D, Kavakama JI. Sarcoidose pulmonar: achados na tomografia computadorizada de alta resolução. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2005; 31 (3): 254-260.
- 47 Chapman JT, Mehta AC. Bronchoscopy in sarcoidosis: diagnostic and therapeutic interventions. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2003; 9: 402-407.
- 48 Paramothayan S, Jones PW. Corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis: a systematic review. *JAMA*. 2002 Mar 13; 287 (10): 1301-1307.
- 49 Paramothayan S, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database of Systematic Review*. 2006 July 19.