



Sarcoidose em idade pediátrica

Sofia Águeda¹, Rita Jorge¹, Susana Soares¹, Carla Rego^{1,2}, Ana Maia¹, Inês Azevedo^{1,2}

1. Serviço de Pediatria, UAG-MC, Hospital de São João, Porto
2. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Resumo

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia desconhecida, cujo diagnóstico é baseado na elevada suspeição clínica e biópsia conclusiva. Apresentamos o caso de uma criança de onze anos internada para estudo de anorexia, astenia, dispneia e perda ponderal. A radiografia de tórax mostrava um padrão alvéolo-intersticial difuso, e as provas tuberculínicas e de reacção em cadeia da polimerase para *Mycobacterium tuberculosis* eram negativas. Constatou-se elevação da enzima conversora da angiotensina. A tomografia computadorizada torácica revelou padrão intersticial difuso e no lavado bronco-alveolar verificou-se relação CD4⁺/CD8⁺ elevada. O diagnóstico de sarcoidose foi confirmado por biópsia de adenomegalia cervical, que revelou linfadenopatia granulomatosa não caseosa. O caso é apresentado para relembrar este diagnóstico e assim contribuir para elevar o índice de suspeição em casos similares.

Palavras-chave: sarcoidose, padrão miliar, granuloma

Acta Pediatr Port 2011;42(4):157-60

Sarcoidosis in a child

Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown etiology and its diagnosis is based on high clinical suspicion plus biopsy. We present the case of an eleven years old child, admitted for study of anorexia, asthenia, weight loss and dyspnea. The chest X-ray showed an alveolo-interstitial diffuse pattern. The tuberculin test and the polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* were negative. There was elevation of the angiotensin converting enzyme level and the chest computed tomography showed diffuse interstitial pattern. The CD4⁺/CD8⁺ relation at bronchoalveolar lavage was increased. The biopsy of a cervical lymph node revealed noncaseating granulomas, confirming the diagnosis of sarcoidosis. We present this case to remember the diagnosis and so help to raise the level of suspicion in such cases.

Keywords: sarcoidosis, miliary nodules, granuloma

Acta Pediatr Port 2011;42(4):157-60

Introdução

A sarcoidose é uma doença multissistémica enigmática, com manifestações clínicas muito diversas, que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos expostos a um estímulo antigénico externo até hoje desconhecido. Caracteriza-se patologicamente pela presença de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos¹. Surge tipicamente em adultos jovens, apresentando-se como linfadenopatia hilar e infiltrados pulmonares, bem como com lesões cutâneas e oculares². Quando se apresenta sob a forma de sintomas constitucionais inespecíficos representa um desafio diagnóstico, pela miríade de doenças a eles associados.

Na criança é muito rara, mas a sua real prevalência é desconhecida devido ao número reduzido de casos relatados, para o que contribui a falha na detecção e os casos subclínicos existentes. Num estudo europeu recente foi descrita uma incidência anual de 0,22-0,27/100.000 em menores de quinze anos³. Os casos pediátricos relatados ocorrem predominantemente dos doze aos quinze anos e na raça negra, sem diferenças entre os sexos⁴.

Descrevemos o caso de uma criança, com o objectivo de relembrar este diagnóstico em idade pediátrica e assim contribuir para elevar o índice de suspeição em casos similares.

Relato de Caso

Criança do sexo feminino, onze anos de idade, caucasiana, natural e residente em Vila Nova de Gaia, referenciada pela pediatra assistente para estudo de anorexia, astenia, dispneia para médios esforços e perda ponderal de 11%, com dez meses de evolução e de agravamento progressivo nas semanas anteriores. Negava contacto com conviventes doentes ou exposição ambiental a agentes potencialmente nocivos. Nos antecedentes destacava-se meningite vírica aos sete anos de idade e cefaleias recorrentes. Estava medicada com valproato de sódio por alterações electroencefalográficas inespecíficas detectadas durante avaliação das cefaleias, muito embora não existisse história de convulsões. Ao exame objectivo na entrada apresentava-se apirética, sem sinais de dificuldade

Recebido: 28.09.2010

Aceite: 08.09.2011

Correspondência:

Sofia Águeda
Hospital São João, E.P.E.
Alameda Prof. Hernâni Monteiro
4200 Porto
sofiamsa@gmail.com

respiratória, com sinais vitais normais, aspecto emagrecido, olhos encovados e palidez cutânea. Não apresentava exantemas. Foram constatadas raras adenomegalias cervicais bilaterais infra-centimétricas, sem outras adenomegalias palpáveis. À auscultação cardio-pulmonar não existiam alterações e a palpação abdominal não revelava organomegalias. O sistema osteoarticular era normal.

A radiografia de tórax realizada em ambulatório mostrava padrão alvéolo-intersticial difuso, sem alargamento mediastínico (Figura 1).



Figura 1 – Sarcoidose em idade pediátrica. Radiografia de tórax mostrando padrão miliar pulmonar.

Pela apresentação indolente, foi internada com diagnóstico provável de tuberculose pulmonar, apesar da ausência de contacto conhecido com casos de doença. Durante os primeiros dias de internamento, objectivou-se gradual alteração na auscultação pulmonar, com aparecimento de crepitações de predomínio inspiratórios ao nível das bases pulmonares. No estudo complementar inicial (Quadro) destacava-se ausência de anemia e velocidade de sedimentação (VS) normal, prova tuberculínica e quantiferação negativos, exames directo, cultural e reacção em cadeia da polimerase (PCR) para *Mycobacterium tuberculosis* negativos, pelo que se prosseguiu o estudo complementar. A tomografia computadorizada (TC) torácica (Figura 2) confirmou a presença de padrão alvéolo-intersticial difuso, com predomínio do componente intersticial e sem gradiente regional bilateral nem apicobasal, de carácter inespecífico, com algumas áreas em vidro despolido e ténues bronquiectasias cilíndricas, e mostrou discretas adenomegalias pré-carinais. No estudo funcional respiratório documentou-se síndrome ventilatório restritivo com diminuição da difusão do monóxido de carbono. Para esclarecimento de síndrome intersticial foram realizados estudos complementares, descri-



Figura 2 – Sarcoidose em idade pediátrica. Tomografia computadorizada torácica: padrão alvéolo-intersticial difuso, com áreas em vidro despolido.

tos no Quadro, destacando-se elevação da enzima conversora da angiotensina (ECA), normocalcemia e normocalciúria. Foram efectuados broncofibroscopia e lavado bronco-alveolar (LBA); os estudos virológico, bacteriológico, micológico, micobacteriológico, por técnicas clássicas e de PCR foram negativos e documentou-se alveolite linfocítica com relação $CD4^+/CD8^+$ muito aumentada, que é um padrão sugestivo de sarcoidose. Para confirmação histológica foi efectuada biópsia excisional de pequena adenomegalia cervical de 5 mm de eixo curto, sem critérios de suspeição clínica ou ecográfica, que revelou linfadenopatia granulomatosa e necrosante, não caseosa, com estudo histoquímico por método Ziehl-Neelsen e PCR para *Mycobacterium tuberculosis* negativos. A observação oftalmológica complementar excluiu uveíte ou iridociclite. O exame cardiovascular com ecocardiograma bidimensional codificado com doppler e o electrocardiograma foram normais. A TC cerebral não mostrava alterações.

Após diagnóstico definitivo de sarcoidose com atingimento pulmonar grave e atingimento do estado geral foi iniciada terapêutica com prednisolona oral na dose de 1mg/Kg/dia, que se manteve durante 4 semanas, seguida de redução gradual. Verificou-se rápida melhoria clínica, tendo alta ao 18º dia de internamento. Mantém-se seguimento em consulta multidisciplinar, tendo sido verificado, menos de seis meses após a alta clínica, regressão total da sintomatologia.

Após suspensão da corticoterapia manteve-se com evolução estatura-ponderal no canal de percentil prévio à doença, e assintomática, à excepção de episódio isolado de cefaleias de

Quadro – Estudo laboratorial inicial e estudo complementar em caso de sarcoidose na idade pedátrica

Hemograma	Hemoglobina (g/dL)/ VG (%)	15,2/ 43,3
	Leucócitos (/uL)/ Plaquetas (/uL)	6560 (26,2%N 52,6%L)/ 237000
	VS (mm/1ª hora)	6
Bioquímica	Proteínas totais/ Albumina (g/L)	73/ 39,3
	AST/ ALT/ G-GT/ FA (U/L)	37/ 12/ 15/ 85
	Bilirrubina total/ directa (mg/L)	5,1/ 2,1
	CK (U/L)/ Glicose(g/L)	39/ 0,67
	Ureia (g/L)/Creatinina (mg/L)	0,26/ 6,7
	Na ⁺ / K ⁺ / Cl ⁻ (mEq/L)	146/ 4,0/ 108
	Ca ²⁺ (mEq/L)/ Mg ²⁺ (mEq/L)/ P (mg/dL)	4,9/ 1,3/ 43,3
	Ferritina (ng/ml)/ Transferrina (mg/L)	55,3/ 1,58
	Proteína C reactiva (mg/L)	1,0
	ECA (U/L)	
Cálcio urinário (mEq/L)		26,4
Estudo imunológico	C3c/ C4c (mg/dL)	110/ 23
	Actividade hemolítica (UA)	113
	Imunoglobulinas: G/ A/ M/ D(mg/dL)	1300/ 206/ 124/ 7
Auto-imunidade	ANA / Anticorpos anti-membrana basal	Negativo/ Negativos
	Anticorpos anti Ds-DNA (UI/ml)	3,4
	ANCA (U/ml)	< 20
	Anticorpos anti-tiroideos (UI/ml)	27,8
	Imunocomplexos circulantes (ug/mL)	1,0
Quantiferação		Negativo
Serologias e marcadores víricos		HIV negativo; CMV e EBV IgG +/IgM -
LBA		Linfocitose de 51,8% com predomínio franco de CD4 ⁺ (78,3%); Relação CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 21,7
		Citologia negativa para células malignas
		Exames virológico, bacteriológico e micobacteriológico negativos
Biópsia excisional de gânglio cervica		Processo inflamatório granulomatoso e necrosante, não caseoso
		Estudo histoquímico por Ziehl-Neelsen negativo
		PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> negativo

duração inferior a uma semana. Na altura foi realizada ressonância magnética nuclear (RMN) cerebral, que não mostrou alterações. A radiografia de tórax e as provas funcionais respiratórias normalizaram. Cerca de um ano após o internamento, surgiu escotoma no olho direito confirmado por microperimetria; apresenta alterações pigmentares foveais *de novo* no olho direito.

Discussão e comentários

A sarcoidose, como qualquer patologia multissistémica, apresenta grande heterogeneidade clínica e mimetiza frequentemente outras doenças. Em idade pediátrica as suas manifestações clínicas diferem consoante a faixa etária⁶. Enquanto no adolescente se manifesta sobretudo por sintomas constitucionais e infiltrado pulmonar com adenopatias hilares bilaterais ou paratraqueais direitas, à semelhança do adulto, na criança pequena surge tipicamente antes dos quatro anos e a tríada de exantema cutâneo papular, artrite e uveíte é a apresentação mais característica⁵, podendo o prognóstico ser menos favorável². É possível que alguns dos casos precoces relatados na literatura correspondam a Síndrome de Blau não diagnosticado, por não ter sido investigada a mutação NOD2⁵.

Na maioria dos casos descritos a sintomatologia constitucional acompanha a restante clínica⁷, pelo que é importante termos

em conta este diagnóstico sempre que nos deparamos com este tipo de sintomas. As alterações laboratoriais são inespecíficas, sendo as mais frequentes a elevação da VS, hiperproteinemia, hipercalcemia, hipercalcúria e elevação das transaminases, nenhuma das quais detectada no nosso caso.

A anergia na prova tuberculínica e a elevação da ECA corroboram a hipótese de sarcoidose, mas é preciso ter em conta que na criança os níveis normais desta enzima podem ser 40 a 50% superiores aos do adulto e que, mesmo nestes, o seu uso como marcador de prognóstico tem sido questionado⁸. No nosso caso a primeira hipótese colocada foi a de tuberculose pulmonar, face à elevada incidência desta entre nós, mas a ausência de história de contacto com casos de tuberculose e a anergia da prova tuberculínica, embora não nos permitissem eliminar por completo este diagnóstico, pôs-nos na senda de diagnósticos alternativos com compromisso sistémico e pulmonar.

A radiografia de tórax permite classificar a doença pulmonar em diferentes estadios⁹. Nesta doente a radiografia do tórax permitiu-nos a classificação no estadio III, muito embora na TC torácica se encontrassem pequenas adenomegalias hilares que a colocariam no estadio II.

No adulto o LBA pode ser relevante no diagnóstico de sarcoidose com atingimento pulmonar, dado detectar alveolite linfocítica, um sinal inicial de doença, e revelar um predomínio

característico de linfócitos T CD4⁺. Este achado foi encontrado na doente mas, na criança, o número escasso de casos relatados não permite confirmar nem infirmar esta alteração⁵.

O diagnóstico definitivo é feito através da demonstração de granulomas não caseosos em biópsia de um órgão acessível, tal como gânglio linfático, glândula salivar, lesão cutânea ou fígado, embora a biópsia pulmonar seja por vezes necessária¹⁰. Na doente optámos por biopsar um pequeno gânglio cervical apesar de as características ecográficas não serem sugestivas de doença, dado a alternativa ser a biópsia de gânglios mediastínicos, muito mais invasiva.

A doente tinha antecedentes de cefaleias recorrentes e tinha sido medicada anteriormente com valproato de sódio, por irritabilidade sem carácter paroxístico em electroencefalograma efectuado neste contexto, apesar de nunca ter tido convulsões; tinha sido ainda documentada linfocitose no líquido cefalorraquidiano, interpretada à data como manifestação de meningite vírica. No adulto o atingimento neurológico ocorre em cerca de cinco a 10% dos casos e manifesta-se na maioria dos casos por paralisia dos pares cranianos, sobretudo do nervo facial¹¹. A neurosarcoidose é menos estudada na criança, mas uma revisão de 29 casos mostrou que em idades pré-púberes são mais frequentes outras manifestações, sobretudo as resultantes de lesões ocupando espaço como convulsões, cefaleias ou disfunção hipotalâmica. Dado não existirem grandes séries pediátricas, é possível que exista um viés de publicação que exagere a frequência deste tipo de atingimento neurológico¹². Por estarmos cientes da possibilidade de neurosarcoidose, mesmo quando a TC cerebral é normal, foi efectuada RMN cerebral. Nas séries publicadas o aspecto mais característico é o de lesões punctiformes que se evidenciam sobretudo com gadolínio, mas neste caso o estudo foi inteiramente normal, pelo que não foi possível confirmar nem infirmar o diagnóstico de neurosarcoidose. O desaparecimento das cefaleias após remissão da doença aponta para esta possibilidade. Muito recentemente foram detectadas pela primeira vez lesões foveais na fundoscopia que são inespecíficas mas, no contexto da doença, poderão corresponder a sequelas de nevríte óptica. A doente está a ser monitorizada de perto dado que na sarcoidose poderão ocorrer lesões oculares, mais frequentemente uveíte ou iridociclite mas também neuropatias.

Na sarcoidose pediátrica permanece a dúvida quanto à melhor estratégia terapêutica dado que mais de 90% das crianças têm evolução clínica favorável, com ou sem uso de corticoterapia. Contudo, esta é a arma terapêutica consensualmente apontada como primeira escolha nos casos de sarcoidose com atingimento multissistémico ou pulmonar extenso¹³. A sua duração ideal ainda carece de esclarecimento, embora em geral seja usado um esquema inicial de 1-2mg/Kg/dia durante 4-8 semanas, com manutenção até resolução da sintomatologia. Um prognóstico mais desfavorável é associado a idade mais jovem, casos com atingimento do sistema nervoso central e presença de infiltrados bilaterais na radiografia de tórax¹⁴. Este caso enquadra-se numa sarcoidose com atingimento sistémico e pul-

monar estadio III, detectado numa fase precoce, que teve evolução clínica favorável sob tratamento, obtendo-se normalização radiológica e da função pulmonar.

Em casos futuros pensamos ser útil manter este alto nível de suspeição diagnóstica perante uma criança com sintomatologia constitucional e pulmonar arrastada, que apresenta radiografia torácica alterada. Seria essencial a concentração de todos os casos pediátricos diagnosticados a nível nacional para uma melhor caracterização desta doença e da sua evolução.

Agradecimentos

Dra. Helena Barroca, Serviço de Anatomia Patológica do Hospital São João, Porto, pelo exame histológico da biópsia ganglionar

Serviço de Radiologia do Hospital São João, Porto, pela disponibilização das imagens radiológicas

Referências

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, du Bois R, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.
- Fauroux B, Clément A. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Respir Rev*. 2005; 6: 128-33.
- Hoffman AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr* 2004; 93:30-6.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
- Fretzayay A, Moustaki M, Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. *World J Pediatr* 2011;7:103-10.
- Cimaz R, Ansell BM. Sarcoidosis in the pediatric age. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:231-7.
- Pattishall EN, Kendig EL. Sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:195-203.
- Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M, Muller-Quernheim J. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21:407-13.
- DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis. Historic and contemporary perspectives. *Chest* 1983; 83:128-33.
- Baculard A, Blanc N, Boulé M, Fauroux B, Chadelat K, Boccon-Gibod L, et al. Pulmonary sarcoidosis in children: a follow-up study. *Eur Respir J* 2001; 17:628-35.
- Pawate S, Moses H, Sriram S. Presentations and outcomes of neurosarcoidosis: a study of 54 cases. *Q J Med* 2009; 102:449-60.
- Baumann RJ, Robertson WC. Neurosarcoid presents differently in children than in adults. *Pediatrics* 2003; 112: 480-6.
- Shetty A, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: a rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008; 6-16.
- Zsolway K, Sinai LN, Magnusson M, Tunnessen WW Jr. Two unusual pediatric presentations of sarcoidosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:410-1.