

# Sarcoidose ou Tuberculose? Dificuldades no Diagnóstico

## Sarcoidosis or Tuberculosis? Difficulties in Diagnosis

Ana Catarina Guerra<sup>1</sup>, Margarida Ramos<sup>2</sup>, Flora Candeias<sup>1</sup>, Maria João Brito<sup>1</sup>

1- Unidade de Infeciologia, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

2- Unidade de Reumatologia, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:62-6

### Resumo

A sarcoidose é uma doença multissistémica rara, caracterizada por granulomas não caseosos. A clínica e os testes diagnósticos são pouco sensíveis e específicos, dificultando o diagnóstico diferencial, particularmente com a tuberculose. Relata-se o caso clínico de um rapaz de 17 anos com nódulos cutâneos dolorosos, astenia, hipersudorese e uveíte recorrente com dois anos de evolução. Apresentava prova tuberculínica e interferon gamma release assay positivos, anemia e velocidade de sedimentação elevada, hipergamaglobulinemia, lisozima e enzima de conversão de angiotensina elevadas. A tomografia computadorizada torácica mostrava opacidades micronodulares centrilobulares, gânglios mediastínicos e hilares calcificados; a broncofibroscopia e o teste de difusão de monóxido de carbono foram normais. A biópsia de nódulo cutâneo revelou paniculite septolobular. A cintigrafia das glândulas lacrimar e salivar sugeriu sarcoidose. Não se podendo excluir tuberculose concomitante, iniciou antibióticos. Dois meses depois, foram associados prednisolona e metotrexato. Seis meses depois verificou-se remissão dos sintomas e normalização dos exames laboratoriais.

Este caso mostra as dificuldades no diagnóstico de sarcoidose e tuberculose na ausência dos achados microbiológicos e histológicos típicos e a possibilidade da coexistência destas entidades.

Palavras-chave: Adolescente; Diagnóstico Diferencial; Sarcoidose/diagnóstico; Tuberculose/diagnóstico

### Abstract

**Introduction:** Sarcoidosis is a rare multisystem disease, characterized by non-caseous granulomas. The sensitivity and specificity of clinical and diagnostic tests are low and differential diagnosis is difficult, especially with tuberculosis.

A 17-year-old male was admitted for painful skin nodules, weakness, excessive sweating and recurrent uveitis; the symptoms lasted for two years. He had a positive tuberculin skin test and positive interferon gamma release assay, anaemia, a high erythrocyte sedimentation rate, hypergammaglobulinaemia, high lysozyme and angiotensin-converting enzyme levels. A chest computed tomography scan revealed centrilobular micronodular opacities and calcified mediastinal/hilar nodes. Bronchoscopy and carbon monoxide diffusing capacity were normal. Histology of skin nodule biopsy revealed septolobular panniculitis. Scintigraphy of the lachrymal and salivary glands suggested a diagnosis of sarcoidosis and cutaneous, glandular, ocular and pulmonary involvement was assumed. Since concomitant tuberculosis could not be excluded and immunosuppressive therapy was needed, antituberculosis drug therapy was initiated. Two months later, prednisolone and methotrexate were added. After six months of combined treatment there was complete clinical remission and normalisation of laboratory tests.

This case shows the difficulty of distinguishin sarcoidosis and tuberculosis when microbiological and typical histological findings are absent and there is a possibility of these entities occur together.

**Keywords:** Adolescent; diagnosis, differential; sarcoidosis/diagnosis; tuberculosis/diagnosis;

### Introdução

A sarcoidose é uma doença rara na população pediátrica.<sup>1</sup> A incidência e prevalência variam com a idade e raça,<sup>2</sup> verificando-se maior prevalência entre os 13 e 15 anos<sup>3</sup> e em indivíduos de origem africana.<sup>1</sup> Não há uma associação clara com o género, ainda que na idade adulta se verifiquem mais casos no sexo feminino.<sup>4</sup>

A etiologia da doença não está bem estabelecida,<sup>3</sup> mas pensa-se que resulte de uma resposta imunológica desencadeada por fatores ambientais,<sup>5,6</sup> como a humidade,<sup>4</sup> partículas orgânicas (p. ex. endotoxinas) ou inorgânicas (p. ex. berílio) ou causas infecciosas, nomeadamente infeção por vírus linfotrópicos (*Epstein-Barr*, Herpes simplex, Citomegalovirus), vírus da rubéola e vírus Parainfluenzae,<sup>3</sup> espiroquetas, *Propionibacterium acnes* e micobactérias.<sup>1</sup> Os principais fatores genéticos implicados foram genótipos específicos de antígenos de leucócitos humanos (HLA). Pensa-se que, mais do que

condicionarem a suscetibilidade, influenciam o fenótipo e prognóstico da doença.<sup>7</sup>

O aspeto cardinal da sarcoidose é a interação de células T-CD4+ com células apresentadoras de antígenos para formação e manutenção de granulomas.<sup>8</sup> Podem ocorrer em qualquer órgão e caracterizam-se, do ponto de vista histológico, por agregados celulares compactos não caseosos, onde se distingue um folículo central de células epitelioides e células gigantes multinucleadas e uma zona periférica constituída de linfócitos, monócitos e fibroblastos dispostos de forma difusa. Apesar destas características, podem ser indistinguíveis de outras doenças granulomatosas, como a tuberculose, beriliose ou pneumonite de hipersensibilidade.<sup>3</sup>

O diagnóstico é geralmente sustentado pela presença de granulomas epitelioides típicos não caseosos em fragmentos de tecido biopsado, juntamente com um contexto clínico e achados radiológicos compatíveis.<sup>1</sup> Por nenhum destes achados ser patognomónico, a investigação pode durar meses até ao diagnóstico definitivo.<sup>5</sup>

Os primeiros sintomas devem-se à infiltração local dos tecidos e disrupção celular pelas lesões de sarcoidose. Após estabelecimento do diagnóstico definitivo, importa determinar os órgãos afetados e estratificar a gravidade da doença. O envolvimento do sistema nervoso, coração, olho e pulmão implica tratamento imediato.<sup>6</sup>

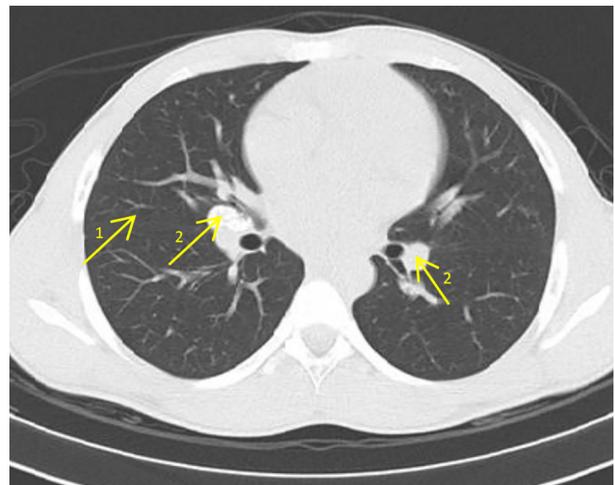
Atualmente, os corticosteroides são os fármacos de primeira linha, atuando por inibição da formação de granulomas.<sup>7</sup> A resposta ao tratamento ocorre habitualmente após seis meses, com melhoria dos sintomas, resolução das alterações radiológicas e normalização da disfunção respiratória.<sup>9</sup> Nos casos de resistência ou necessidade de substituição dos corticosteroides, têm sido utilizados com sucesso fármacos imunossupressores (p. ex. metotrexato,<sup>1</sup> azatioprina), fármacos anti-inflamatórios e antifibróticos, como agentes citotóxicos (p. ex. quelantes do cálcio), antimaláricos (p. ex. hidroxicloroquina), talidomida e pentoxifilina.<sup>10</sup>

## Caso Clínico

Jovem do sexo masculino, com 17 anos, melanodérmico, com nódulos cutâneos nos membros inferiores e superiores, particularmente ao nível das mãos e face anterior do antebraço, dolorosos, purpúricos, acompanhados de marcado edema locorregional, com evolução para a cicatrização. As lesões tinham dois anos de evolução e agravavam em número e tamanho com a exposição ao frio. O doente negava febre, emagrecimento ou sintomas respiratórios, mas referia hipersudorese noturna e astenia. Um ano após o início dos sintomas, teve o primeiro episódio

de inflamação ocular, com diminuição da acuidade visual. Foi diagnosticada uveíte anterior do olho esquerdo e foi medicado com prednisolona, ciclopentolato e cloranfenicol tópicos, com melhoria clínica. O quadro oftalmológico recorreu no mesmo olho após seis meses e teve evolução favorável com o mesmo tratamento tópico.

Da investigação inicial salientava-se: prova tuberculínica superior a 20 mm de diâmetro com flictenas, interferon gamma release assay (IGRA) – T-SPOT positivo, velocidade de sedimentação (VS) 105 mm/primeira hora, adenosina desaminase (ADA) 46,9 U/L, anemia ferropénica 8 900 leucócitos/ $\mu$ L, eosinófilos 0,6%, proteína C reativa (PCR) 60,7 mg/L, hipergamaglobulinemia (39,8 g/L) sem outras alterações na eletroforese de proteínas, anticorpos anti-nucleares (ANA) positivos (1/80) com padrão mosqueado, fator reumatoide positivo (29,8 UI/mL), enzima de conversão de angiotensina (ECA) 60 U/L, calcemia 9,7 mg/dL, calciúria 9,7 mg/dL e lisozima 3,55 mg/dL (Tabela 1). A ecografia abdominal e renal revelava gânglios centimétricos ao nível das cadeias peri-hepáticas e mesentéricas e acentuação difusa do parênquima renal. A radiografia de tórax apresentava alargamento do mediastino sugestivo de adenomegalias hilares e na tomografia computadorizada (TC) do tórax de alta resolução eram evidentes opacidades micronodulares múltiplas centrilobulares e gânglios axilares, mediastínicos e hilares calcificados (Fig. 1).



**Figura 1.** . Tomografia computadorizada torácica de alta resolução mostrando infiltrado micronodular (seta 1) e gânglios para-hilares bilaterais (setas 2).

A broncofibroscopia não demonstrou alterações estruturais da árvore brônquica. Os exames bacteriológico, micobacteriológico direto e cultural, a reação em cadeia da polimerase para *Mycobacterium tuberculosis* no suco gástrico e lavado bronco-alveolar foram negativos. A capacidade de difusão de monóxido de carbono (CO) revelou transferência alvéolo-capilar normal. O exame

Tabela 1. Resultados analíticos e respetivos valores de referência

<b>Hematologia</b>	Hb 11,5 g/dL (14,5-15,3), VGM 74,4 fL (78-96), HGM 22,5 pg (26-33) <b>VS 105 mm/primeira hora (&lt; 15)</b> Sem dismorfias das células do sangue periférico Sem frações anormais na cromatografia das Hb
<b>Bioquímica</b>	<b>PCR 60,7 mg/L (&lt; 5,0)</b> <b>ADA 46,9 U/L (&lt; 5,0)</b> Ferro 31 µg/dL (70-180), saturação da transferrina 10%, ferritina 17 ng/ml (24-333) Ureia 19 mg/dL (17-43); creatinina 0,77 mg/dL (0,26-0,77), Ca2+ (sérico) 9,7 mg/dL (8,8-10,8); Ca2+ (urina) 9,7 mg/dL AST 20 U/L (< 50), ALT 10 U/L (< 50); GGT 23 U/L (< 55), FA 77 U/L (52-177)
<b>Microbiologia</b>	Hemoculturas negativas Exame micobacteriológico (para bacilos álcool-ácido resistentes) direto e cultural no suco gástrico e lavado bronco-alveolar negativos
<b>Imunologia</b>	<b>ANA 1/80</b> (padrão mosqueado) <b>Fator reumatoide 29,8 UI/mL (&lt; 15,0)</b> <b>IgG 39,8 g/L</b> (6,5-18,5), IgA 3,35 g/L (0,7-4,0), IgM 2,13 g/L (0,4-2,3), IgE 35,5 g/L (0-100) C3 1,4 g/L (0,9-1,8), C4 0,23 g/L (0,1-0,4), CH100 1 000 g/L (392-1 019) ECA 60 U/L (12-68) <b>Lisozima 3,55 mg/dL</b> (0,96-1,71) Sem alteração na contagem de populações linfocitárias - CD4+/CD8+ 1,46 (0,8-2,3)
<b>Serologia</b>	Ac anti-VIH 1 e 2 negativo Ac anti-CMV IgG/IgM positivo / negativo Ac anti-EBV IgG/IgM positivo / negativo Ac anti-Toxoplasma gondii IgG/IgM negativo / negativo Ac anti-Parvovírus B19 IgG/IgM negativo / negativo Ac anti-Mycoplasma pneumoniae IgG/IgM negativo / negativo RPR / VDRL negativo Ac anti-VVZ IgG inconclusivo

Ac - anticorpos; ADA - adenosina desaminase; ALT - alanina transaminase; ANA - anticorpos anti-nucleares; AST - aspartato transaminase; C - complemento; Ca - cálcio; CMV - citomegalovírus; EBV - vírus Epstein-Barr; ECA - enzima conversora da angiotensina; FA - fosfatase alcalina; GGT - gama glutamil transferase; Hb - hemoglobina; HGM - hemoglobina globular média; Ig - imunoglobulina; PCR - proteína C reativa; RPR - rapid plasma reagin; VGM - volume globular médio; VDRL - venereal disease research laboratory; VIH - vírus da imunodeficiência humana; VS - velocidade de sedimentação; VVZ - vírus varicella zoster.

oftalmológico mostrou sinéquia do olho esquerdo, sem alterações relevantes a nível da retina, e a angiografia fluoresceínica excluiu sinais de vasculite ou papilite bilateralmente.

A biópsia de um dos nódulos cutâneos revelou, no exame histológico, infiltrado inflamatório lobular e septal misto constituído por linfócitos, neutrófilos e plasmócitos, esboçando granulomas não necrotizantes, tumefação do endotélio dos vasos e infiltrado inflamatório da parede dos mesmos, sugestivos de paniculite septolobular compatível com vasculite nodular. O exame micobacteriológico direto e cultural e reação em cadeia da polimerase para micobactérias do fragmento de tecido foram negativos. A cintigrafia com gálio apresentava hipercaptação das glândulas lacrimais, salivares e parotídeas sugerindo a hipótese de sarcoidose.

Por não se poder excluir completamente a hipótese de tuberculose, iniciou isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida, que manteve durante dois meses, seguindo-se isoniazida e rifampicina nos quatro meses seguintes. Dois meses após o início da terapêutica antibacilar associou-se imunossupressão com prednisolona 40 mg/dia (1 mg/kg/dia) e metotrexato 20 mg/semana (15 mg/m<sup>2</sup>/semana), com melhoria clínica significativa às

oito semanas. Aos seis meses de tratamento verificou-se remissão completa das lesões cutâneas e oftalmológicas e normalização das alterações analíticas.

Procedeu-se à notificação de doença de declaração obrigatória; no rastreio dos conviventes identificou-se uma irmã com tuberculose (doença ativa).

## Discussão

O diagnóstico de sarcoidose é habitualmente estabelecido com base em achados clínicos, radiológicos e histológicos que, por não serem patognomónicos, determinam a necessidade de exclusão de outras causas de doença granulomatosa crónica.<sup>5,6</sup>

Neste caso admitiu-se como principal hipótese de diagnóstico a sarcoidose com envolvimento cutâneo, pulmonar (estádio 2), oftalmológico e glandular. Favoreciam este diagnóstico a origem africana e idade do doente, os sintomas constitucionais, os episódios de uveíte recorrente, ECA, lisozima e VS elevadas e o exame histológico de pele, sugestivo de paniculite septolobular com granulomas não caseosos. Também os achados imagiológicos com adenomegalias mediastínicas calcificadas envolvendo todas as cadeias do mediastino, incluindo

as axilares, e a hiperfixação com gálio nas glândulas lacrimais, salivares e parotídeas sugeriam sarcoidose.

Considera-se que o diagnóstico de sarcoidose é seguro quando se associam aspetos clínicos (sintomas constitucionais, particularmente a astenia), a identificação de granulomas não caseosos nos exames histológicos e exames imagiológicos de tórax sugestivos.<sup>7</sup> O diagnóstico não deve ser baseado unicamente nos achados histológicos.

Alterações radiológicas torácicas são frequentes e estão presentes em 95% dos casos diagnosticados em adultos, na forma de adenomegalias para-hilares bilaterais e para-traqueais à direita, embora possam estar envolvidas todas as cadeias. A TC torácica de alta resolução é útil na caracterização e delimitação das alterações pulmonares e extrapulmonares, como verificado neste doente. Na tuberculose mediastínica estas alterações também podem ser observadas, embora, habitualmente, não ocorra envolvimento completo de todas as cadeias pulmonares.

Na sarcoidose, alterações analíticas como VS elevada, anemia, leucopenia ou eosinofilia ocorrem numa proporção variável. Do ponto de vista imunológico as alterações mais frequentes são a hipergamaglobulinemia e a diminuição da reação de hipersensibilidade tardia em testes cutâneos<sup>1</sup> que, apesar de tudo, não são específicas e podem também estar presentes na tuberculose.

A ECA é um parâmetro pouco sensível, não específico e mau indicador da resposta à terapêutica. A hipercalemia observa-se apenas em 30% dos casos.<sup>3</sup> A lisozima é outro parâmetro que pode estar elevado em doenças granulomatosas, mas admite-se que seja ainda mais inespecífico que a ECA,<sup>11</sup> podendo também estar elevado na tuberculose. Na sarcoidose, as provas funcionais respiratórias como a espirometria, avaliação de volumes pulmonares e teste de difusão de CO evidenciam habitualmente compromisso da função respiratória de tipo restritivo, mas podem estar normais nos primeiros anos da doença. A sensibilidade do estudo de captação de gálio varia entre 60-90%. O achado típico de “sinal lambda” ocorre em 72% dos casos e resulta da marcação de gânglios para-hilares bilaterais e para-traqueais direitos, e o “sinal panda”, presente em 79%, resulta da marcação de glândulas lacrimais e parótidas. Estes dois sinais surgem concomitantemente em 62% dos casos.<sup>1</sup> No caso descrito, estes achados favoreciam a hipótese de sarcoidose e não de tuberculose.

Por outro lado, a prova tuberculínica com enduração superior a 20 mm e flictenas, o teste IGRA T-SPOT positivo, ADA elevado e o diagnóstico de tuberculose pulmonar de um convivente familiar sugeriam o diagnóstico de tuberculose concomitante. Esta entidade surge com

frequência na adolescência, em meios socioeconómicos desfavorecidos e populações africanas. A clínica é habitualmente inespecífica e frequentemente sobreponível à da sarcoidose, caracterizando-se por sintomatologia constitucional, como a astenia. Neste caso, ainda que se admitisse a possibilidade de infeção latente, não se podia excluir tuberculose do mediastino, já que nesta forma extrapulmonar os exames microbiológicos de amostras respiratórias e suco gástrico são habitualmente negativos. Assim, pela dificuldade de diferenciação entre tuberculose latente e tuberculose ativa e, adicionalmente, pela necessidade de iniciar tratamento imunossupressor a curto prazo, optou-se por instituir terapêutica antibacilar em esquema quádruplo.

A ferropénia melhorou progressivamente sob tratamento, sendo interpretada no contexto carencial e simultâneo estado de inflamação crónica subjacente.

Após oito semanas de antibacilares, por persistir doença ativa no olho e pulmão, iniciou imunossupressão com prednisolona 40 mg/dia (1 mg/kg/dia) e metotrexato 20 mg/semana (15 mg/m<sup>2</sup>/semana). Após dois meses de tratamento combinado, observou-se resolução dos sintomas e normalização das alterações analíticas, corroborando o sucesso terapêutico.

Neste doente importa vigiar a recorrência de sintomas, envolvimento de outros órgãos (como o coração, sistema nervoso central, rim, articulações e/ou osso) e monitorizar a função respiratória através de espirometria e capacidade de difusão do CO. Nas crianças com idade inferior a 5 anos os principais órgãos envolvidos na sarcoidose são a pele, olhos e articulações, sendo que nas crianças mais velhas predomina o envolvimento dos pulmões, gânglios linfáticos e olhos.<sup>1</sup>

O prognóstico da sarcoidose na idade pediátrica não é bem conhecido, já que é uma doença rara e são poucos os casos descritos, mas parece estar relacionada com a precocidade da primeira manifestação. Podem ocorrer sequelas crónicas e limitantes em 80-100% dos doentes.<sup>1</sup> A taxa de mortalidade associada pode variar entre 1 a 5%.<sup>12</sup>

#### O QUE ESTE CASO ENSINA

- A dificuldade de diagnóstico definitivo entre tuberculose e sarcoidose na ausência dos achados microbiológicos e histológicos mais típicos de cada entidade.
- A gestão concomitante de doenças infecciosas e inflamatórias crónicas implicando a utilização de antimicrobianos e imunossuppressores / moduladores do sistema imunitário.
- A preponderância da clínica na orientação do diagnóstico e monitorização da resposta ao tratamento.

### Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

### Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

### Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

### Correspondência

Ana Catarina Guerra  
anacatguerra@gmail.com  
Hospital Garcia de Orta, Av. Torrado da Silva, 2805-267 Almada, Portugal

**Recebido:** 11/03/2016

**Aceite:** 02/09/2016

### Referências

1. Fretzayas A, Moustaki M, Vougiouka O. The puzzling clinical spectrum and course of juvenile sarcoidosis. *World J Pediatr* 2011;7:103-10.
2. Shetty AK, Gedalia A. Childhood sarcoidosis: A rare but fascinating disorder. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;23:6-16.
3. Fauroux B, Clément A. Paediatric sarcoidosis. *Paediatr Res Rev* 2005; 6:128-33.
4. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1225-31.
5. Pattishall EN, Strobe GL, Spinola SM, Denny FW. Childhood sarcoidosis. *J Pediatr* 1986;108:169-77.
6. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, et al. Two year prognosis of sarcoidosis: The ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003;20:204-11.
7. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein A. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357: 2153-65.
8. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarcoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:71-6.
9. Milman N, Hoffmann AL, Byg KE. Sarcoidosis in children. Epidemiology in Danes, clinical features, diagnosis, treatment and prognosis. *Acta Paediatr* 1998;87:871-8.
10. Yasui K, Yashiro M, Tsuge M, Manki A, Takemoto K, Yamamoto M, et al. Thalidomide dramatically improves the symptoms of early-onset sarcoidosis / blau syndrome: Its possible action and mechanism. *Arthritis Rheum* 2010;62:250-7.
11. De Ravin SS, Naumann N, Robinson MR, Barron KS, Kleiner DE, Ulrick J, et al. Sarcoidosis in chronic granulomatous disease. *Pediatrics* 2006;117; 590-5.
12. Statement on sarcoidosis. Joint statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS board of directors and by the ERS executive committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-55.