

SARCOIDOSE COMO CAUSA DE SÍNDROMA FEBRIL INDETERMINADA. Análise retrospectiva de oito casos

LUÍS FREITAS, JÚLIO BOTAS, VÍTOR FERNANDES, J. LUÍS BOAVENTURA, M. LEONOR FERREIRA

Serviço de Doenças Infecciosas. Hospital de Santa Maria. Lisboa

RESUMO

Os autores apresentam os resultados do estudo retrospectivo dos doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, entre Junho de 1982 e Agosto de 1991, com o diagnóstico de sarcoidose. Dos 8 casos analisados, 7 foram internados por uma síndrome febril indeterminada. Os autores discutem os resultados e fazem uma breve revisão bibliográfica desta entidade.

SUMMARY

Sarcoidosis presenting as FUO. Retrospective analysis of 8 cases

The authors report the results of a retrospective study of patients admitted to the Department of Infectious Diseases of Santa Maria Hospital with the diagnosis of sarcoidosis, from June 1982 to August 1991. Seven out of eight patients, were admitted due to fever of unknown origin. The results are discussed and the literature on sarcoidosis is also reviewed.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia não esclarecida. Afecta sobretudo adultos jovens (20-40 anos) e caracteriza-se pela formação de granulomas epitelióides, não caseosos, nos órgãos atingidos, em consequência duma actividade linfocitária T-helper aumentada¹⁻⁴.

Embora todos os órgãos possam estar comprometidos, os mais atingidos são habitualmente os endotorácicos (pulmão, gânglios hilares e/ou mediastínicos), os gânglios periféricos, a pele, os olhos e o fígado⁵. Em contraste, as manifestações clínicas podem estar ausentes ou limitar-se apenas a um órgão, o que dá origem a uma diversidade de quadros, abrangendo todas as especialidades médicas⁶. Analiticamente, pode encontrar-se linfopenia, hipergamaglobulinemia, hipercalemiúria com ou sem hipercalemia e aumento sérico da beta-2-microglobulina e da enzima de conversão da angiotensina (ECA)¹⁻³.

O diagnóstico de sarcoidose é fundamentado por critérios clínico-radiológicos e pela presença de granulomas, não caseosos, em, pelo menos, um órgão⁴. Apesar da sua especificidade, o teste de Kveim-Siltzbach tem sido progressivamente abandonado, face aos novos meios de diagnóstico, não só bioquímicos e imunológicos, como também histológicos².

Embora a terapêutica da sarcoidose com corticosteroides sistémicos e/ou tópicos na sarcoidose seja aceite, os autores divergem quanto aos critérios da sua prescrição indiscriminada, uma vez que 50% dos casos regridem espontaneamente¹.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos de 8 doentes internados no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de Santa Maria, entre Junho de 1982 e Agosto de 1991, e em que o diagnóstico de sarcoidose foi definido com base em critérios clínicos, histológicos (presença de granulomas sarcóides em pelo menos um órgão) e laboratoriais e/ou radiológicos.

RESULTADOS

Dos 8 casos analisados, todos de raça caucasiana, com idade média de 41,4 anos (22 a 60 anos), 5 eram do sexo masculino e 3 do feminino. Sete doentes eram não fumadores e, apenas 1 era fumador. A doença manifestou-se em 5 doentes no grupo etário entre os 40 e os 60 anos e, em 3, entre os 20 e os 40 anos (Fig. 1).

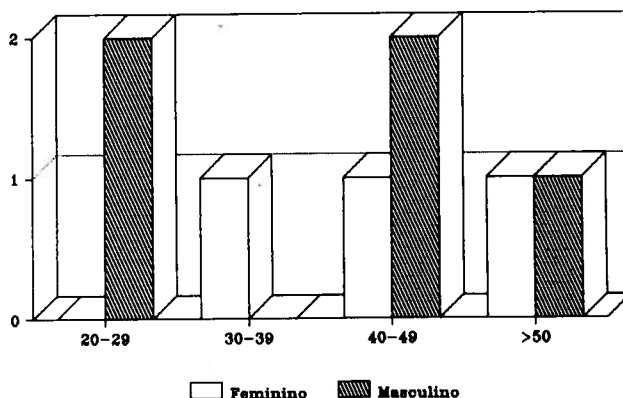


Fig. 1 - Distribuição por sexo e idade

O motivo de internamento foi uma síndrome febril indeterminada (SFI) (temperaturas médias de 38° C, durante pelo menos três semanas, e com exames complementares não esclarecedores, no momento da admissão no hospital) em 7 doentes e eritema nodoso em 1 dos casos. A SFI associou-se a manifestações dermatológicas em 4 dos doentes (eritema nodoso em 2, eritema polimorfo e eritema maculo papular nos 2 casos restantes), a oculares em 3 (conjuntivite folicular em 2 e em 1 dos casos coroidite), a respiratórias em 2 (tosse seca como única manifestação), a articulares 1 (artralgias das grandes articulações), a

parotidite em 1 e em 2, apenas a queixas constitucionais (Quadro 1). Por outro lado, a SFI associou-se a hepatomegalia em 4 casos (dois dos quais também com esplenomegalia) e a 3 adenomegalias periféricas (Quadro 2).

O teste de Mantoux, a 10 unidades, revelou-se negativo em 7 casos e fracamente positivo em 1 dos doentes. O diagnóstico foi confirmado por biópsia ganglionar em 4 casos, hepática em 2, pulmonar em 1 e, também em 1, simultaneamente

QUADRO 1 – Manifestações clínicas associadas à SFI

SFI	M. dermatológicas	M. oculares	M. respiratórias	M. articulares	Parotidite	Total
+	-	-	-	-	-	2
+	+	+	+	-	-	1
+	+	+	-	-	-	1
+	+	-	+	-	-	1
+	+	-	-	+	-	1
+	-	+	-	-	+	1

SFI – síndrome febril indeterminada / M. – Manifestações

QUADRO 2 – Organomegalias associadas à SFI

	M	F	Total	%
Hepatomegalia	2§	2	4	57,1
Adenomegalias periféricas	2	1	3	42,9

M – sexo masculino/F – sexo feminino; § – também apresentaram esplenomegalia

As manifestações clínicas iniciais foram: queixas sistémicas (febre, mialgias e emagrecimento) em 3 doentes; eritema nodoso em 3 doentes, todos do sexo feminino; meningite linfocitária num caso do sexo masculino; e num caso, também do sexo masculino, eritema polimorfo (Quadro 3).

QUADRO 3 – Manifestações clínicas iniciais

	M	F	Total	%
Queixas sistémicas	3	0	3	37,5
Eritema nodoso	0	3	3	37,5
Eritema polimorfo	1	0	1	12,5
Meningite linfocitária	1	0	1	12,5

M – sexo masculino/F – sexo feminino

As telerradiografias do tórax revelaram alargamento do mediastino em 5 doentes e em 3 não mostraram qualquer alteração (Fig 2 e 3).

Analiticamente, a velocidade de sedimentação eritrocitária (VSE) estava prolongada em 5 doentes (> a 62 mm na 1ª hora). Com a introdução na rotina deste Hospital, em 1988, do doseamento da ECA foi possível a sua determinação em 4 doentes, 3 dos quais apresentaram valores elevados (> 55 UI/L). A beta-2-microglobulina, determinada em 4 doentes, só em 2 casos se encontrava elevada (> 2,8 mg/L). Verificaram-se alterações da função hepática em 3 doentes (definida pela existência de pelo menos 2 dos seguintes critérios: TGO e TGP > 55 U/L; gamaGT > 75 U/L; e Fosfatase alcalina > 125 U/L). Destes, apenas 2 apresentaram hepatomegalia (Quadro 4).

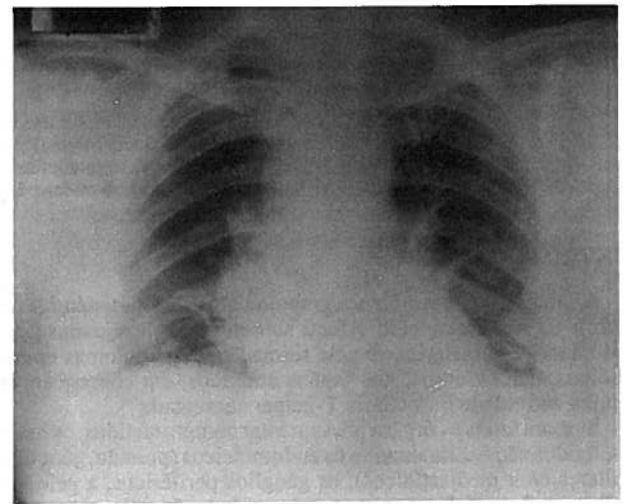


Fig. 2 – Radiografia postero-anterior do tórax de um doente onde se observa o alargamento do mediastino superior.

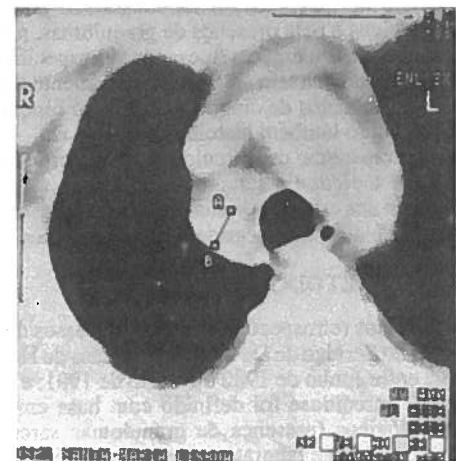


Fig. 3 – Tomografia axial computadorizada do mediastino superior do mesmo doente onde se observam inúmeras adenomegalias paratraqueais.

QUADRO 4 – Parâmetros laboratoriais alterados

	N.º	M	F	Total	%
VSE (> 62 mm 1.ª hora)	8	3	2	5	62,5
B2 Microglobulina (> 2,8 mg%)	4	2	0	2	50
ECA (> 55 U/L)	4	3	0	3	75
TGO (> 55 U/L)	8	2	1	3	37,5
TGP (> 55 U/L)	8	2	1	3	37,5
Gama GT (> 45 U/L)	8	1	1	2	25
FA (> 127 U/L)	8	2	1	3	37,5

N.º – número dos doentes em que foi determinado o parâmetro laboratorial; M – sexo masculino/F – sexo feminino; % – percentagem em relação ao total referido em N.º

por biópsia hepática e da medula óssea (Quadro 5). As biópsias ganglionares foram obtidas por: exérese dum gânglio axilar em 2 casos, mediastinoscopia em 1 e exérese dum gânglio escaleno em 1 dos doentes (Quadro 6). Quanto ao tratamento, apenas 1 doente efectuou corticoterapia.

QUADRO 5 – Biópsias

	M	F	Total	%
Ganglionar	3	1	4	62,5
Hepática (*)	1	2	3	25
Pulmonar (§)	1	0	1	12,5
Medula Óssea (*)	1	0	1	12,5

M – sexo masculino/F – sexo feminino; (*) – num doente as biópsias hepáticas e ósseas foram simultaneamente diagnósticas; (§) – via transbrônquica.

QUADRO 6 – Técnicas para obtenção de biópsias ganglionar

	M	F	Total
Mediastinoscopia	1	0	1
Exérese dum gânglio axilar	1	1	2
Exérese dum gânglio escaleno	1	0	1

M – sexo masculino/F – sexo feminino

COMENTÁRIOS

Trata-se duma amostra reduzida de doentes estudados, quando comparada com outras séries^{5,6}, sendo justificada pelo facto de se tratar dum serviço de doenças infecciosas e, como tal, vocacionado para o internamento de doentes do foro da infecciosologia. Apesar de tudo, alguns aspectos merecem realce.

De acordo com alguns trabalhos, a sarcoidose manifestou-se abaixo dos 40 anos em 68 a 74% dos casos e, acima, em 26 a 32%, situando-se entre os 21 e os 30 anos o grupo etário mais atingido⁴. No nosso estudo, 62,5% dos casos apresentaram-se acima dos 40 anos, facto devido muito provavelmente à escassez da amostra.

Quanto à frequência das formas de apresentação clínica, sabe-se que ela varia consoante a origem da amostra^{4,6}. Assim, para

os dermatologistas predominam as manifestações cutâneas, para os oftalmologistas as oculares e para os pneumotisiologistas as respiratórias^{2,6}. A SFI é uma manifestação pouco habitual e está, muitas vezes, associada a compromisso hepático^{7,8}. Segundo algumas séries, apenas 1% das SFIs se devem à sarcoidose⁹, o que obriga à exclusão de situações mais frequentes, nomeadamente a tuberculose (a primeira causa da SFI em muitas séries)^{7,9}. No nosso estudo, 82,5% dos casos apresentaram febre, confirmando-se o diagnóstico na sequência da investigação duma SFI. As manifestações dermatológicas (57,1%) e as oculares (42,8%) por um lado, e a hepatomegalia (57,1%) por outro, constituíram, na nossa amostra, as associações mais frequentes com a SFI.

Quanto à radiologia, é comum subdividir-se a sarcoidose intratorácica em três estádios de acordo com as alterações apresentadas nas radiografias de tórax. Assim, o estádio 0 engloba o grupo de doentes sem qualquer alteração; o estádio I o dos que apresentam adenomegalias hilares uni ou bilaterais; o estádio II o dos que apresentam adenomegalias hilares e infiltrados pulmonares; e o estádio III o dos que apresentam apenas infiltrados pulmonares⁴. Para alguns autores, existiria um quarto estádio englobando os casos de fibrose e retracção do lobo superior¹. Na nossa casuística, 62,5% dos doentes apresentaram alargamento do mediastino, o que, associado à SFI, levou ao diagnóstico diferencial não só com a tuberculose, mas também com os linfomas. Estes, e em particular a doença de Hodgkin, manifestam-se frequentemente por adenomegalias, quer periféricas, quer intratorácicas, e por uma SFI¹⁰.

Depois da referência de Lieberman, em 1974, ao aumento sérico da ECA em doentes com sarcoidose¹¹, seguiram-se-lhe numerosas publicações, nem sempre concordantes, abordando este tema. A ECA é uma glicoproteína fixada à membrana das células endoteliais, particularmente abundante no endotélio capilar pulmonar e responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II^{2,4}. Encontra-se aumentada em 60 a 67% dos casos de sarcoidose^{1,4} ocorrendo os valores mais elevados nas situações de acentuado infiltrado pulmonar⁴. Contudo, o seu aumento também tem sido descrito em casos de silicose, de asbestose, de fibrose pulmonar idiopática, na doença de Gaucher, na tuberculose miliar e na lepra^{2,3}. Apesar de não se tratar dum teste específico ou de diagnóstico definitivo, desempenha um papel orientador e, principalmente, monitorizador quer da evolução clínica quer da eficácia do tratamento¹⁻³. Determinações persistentemente elevadas, mais do que determinações elevadas isoladamente, constituem um índice de evolução para a cronicidade². No presente estudo, 75% dos doentes em que foi doseada a actividade da ECA apresentaram valores elevados, em concordância com os resultados descritos noutras séries.

A anergia cutânea a vários alérgenos, entre os quais se inclui a tuberculina, constitui outra das características importantes desta entidade e parece dever-se a uma depressão da imunidade celular^{1,2,4}. Na nossa revisão, 82,5% dos doentes apresentaram anergia à tuberculina.

O teste de Kveim-Siltzbach consiste na inoculação intradérmica duma solução salina de tecido sarcoidótico, preparada a partir do baço de doentes com sarcoidose activa^{1,2,4,12,13}. Considera-se positivo quando, quatro a seis semanas após a sua execução, provoca uma reacção nodular local cuja biópsia evidencia granulomas sarcóides⁴. Os resultados não são de fácil interpretação, pois dependem não só da origem do antígeno, mas também da leitura da reacção granulomatosa^{2,4,13}. Aproximadamente 75 a 86% dos doentes com sarcoidose activa apresentam um teste de Kveim-Siltzbach positivo. Todavia, nos casos com evolução arrastada, essa percentagem baixa para os 34-55%^{1,2,4}. Estas dificuldades, associadas à maior disponibilidade de outros exames complementares, enzimáticos, biópsicos, citológicos (com particular destaque para a biópsia pulmonar transbrônquica e para o lavado bronco alveolar), levaram-no a ser preterido em favor destes^{1,2,13}. A sua indicação actual restringe-se às situações de histologia inconclusiva ou de outro modo inacessível⁴, motivo pelo qual os nossos doentes não o efectuaram.

A terapêutica de eleição na sarcoidose é a corticoterapia, dependendo a sua administração da extensão e da actividade do processo inflamatório nos órgãos em maior risco, como o pulmão, os olhos, o coração e o sistema nervoso central¹. Constituem indicação formal para a prescrição da terapêutica com corticóides as lesões oculares, as lesões cutâneas desfigurantes, os infiltrados pulmonares que se mantiveram estáveis ou se agravaram num período de três meses e os casos de hipercaleiúria persistente⁴. Habitualmente, no estágio I não se efectua terapêutica, excepto nos casos em que existam parâmetros de actividade da doença, como sejam a presença de uma síndrome obstrutiva e/ou restritiva⁶. Em 82,5% dos nossos doentes não se verificaram critérios de actividade, encontrando-se a totalidade nos estádios 0 ou I. Efectuou-se corticoterapia num caso por apresentar uma síndrome febril associada a queixas constitucionais com mais de 3 meses de evolução, ECA de 114 UI/L e histologia hepática e da medula óssea confirmativa.

Pelo exposto, parece-nos que a sarcoidose é uma patologia a não negligenciar no diagnóstico diferencial da SFI, particularmente na de causa não infecciosa.

BIBLIOGRAFIA

1. RONALD G. CRYSTAL.: Sarcoidosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 12th ed. New York: McGraw-Hill, inc; 1991; 1463-9.
2. GODARD Ph., MICHEL F.B.: Sarcoidose. *Encycl Med Chir, Paris, Poumon*, 6039 C10, 4-1984.
3. FANBURG; B.L.: Sarcoidosis. In: Wyngaarden and Smith eds. Cecil's Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1988; 51-7.
4. D. GERAINT JAMES, M.A., W. JONES WILLIAMS: Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Philadelphia: W B Saunders Company, 1985.
5. MAYOCK R.L., BERTRAND P., MORRISON C.E., SCOTT H.: Manifestations of sarcoidosis: analysis of 145 patients, with a review of 9 series from the literature. *Am J Med*, 1963; 35(1): 67-89.
6. LUÍSA VIEIRA, BERTA MENDES, LEONARDO FERREIRA, CRISTINA BÁRBARA, R. AMARAL MARQUES, RAMIRO ÁVILA: A nossa experiência na sarcoidose. *Boletim do Hospital Pulido Valente*; Jan - Mar 1991; IV(1): 5-12.
7. M. LEONOR G. FERREIRA, AMÉLIA BAPTISTA, ELZA TOMAZ, JÚLIO BOTAS, ALBERTO MELLO E SILVA Granulomatose hepática na síndrome febril prolongada. *Rev Port Doenças Infecciosas*, 1987; 4: 217-23.
8. SHELDON M. WOLF: The febrile patient. In: Wyngaarden and Smith eds. Cecil's Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1988; 1524-5.
9. MACKOWIAK F.A.: Approach to the febrile patient, fever of unknown origin and drug induced fever. In: Kelley WN. Text Book of Internal Medicine. Philadelphia: JB Lippincott company; 1989: 1779-1782.
10. JOHN H. GLICK: Hodgkin's Disease. In: Wyngaarden and Smith eds. Cecil's Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 1988; 1014-22.
11. LIEBERMAN J.: A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin-converting enzyme: effects of steroids and chronic lung disease. *Am Rev Resp Dis*, 1979; 109: 743-747.
12. COSTA M.F.: Sarcoidose. Em: Pneumologia na prática clínica, vol II. Lisboa: Clínica de Doenças Pulmonares, Faculdade de Medicina de Lisboa e Centro de Investigação CNL3-INIC; 1988; 632-47.
13. FANBURG B.L., PITT E.A.: Sarcoidosis. In: Murray JF and Nadel JA, eds. Textbook of Respiratory Medicine, vol I. Philadelphia: WB Saunders Company; 1988: 1486-1500.