



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

RÚBEN JORGE BARROSO RODRIGUES

***DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA
(DPOC): GRAVIDADE DA DOENÇA E AVALIAÇÃO
DAS LIMITAÇÕES NA REALIZAÇÃO DE
ACTIVIDADES DE VIDA DIÁRIA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DR. ANTÓNIO JOSÉ GARCIA SEGORBE LUÍS
DRA. SARA ELISABETE MARTA DE OLIVEIRA DA SILVA FREITAS**

MARÇO/2012

Índice

Índice	1
Resumo	2
Abstract	4
Introdução	6
Métodos	9
Caso Clínico	10
Discussão	25
Agradecimentos	33
Bibliografia	34

Resumo

Introdução: A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica de origem desconhecida e imunopatogénese pouco clara. É uma patologia de diagnóstico difícil, uma vez que obriga à exclusão de outras causas de granulomas, entre as quais a tuberculose, patologia com importante prevalência em Portugal. Apesar das múltiplas técnicas utilizadas para o diagnóstico da sarcoidose, este nem sempre é assertivo. A terapêutica, quando indicada, baseia-se geralmente no uso de corticosteróides. As terapêuticas alternativas devem ser utilizadas em recorrências ou resistências a corticoterapia.

Caso Clínico: Os autores descrevem o caso de um doente do sexo masculino, de 43 anos, que se dirige ao Serviço de Urgência com queixas de tosse matinal, acompanhada por expectoração mucopurulenta e astenia com cerca de um mês de evolução. O quadro apontava para tuberculose pulmonar, mas também foi considerado o diagnóstico de sarcoidose. O diagnóstico de tuberculose, mais provável, acabou por ser confirmado. O doente realizou então terapêutica tuberculostática e corticoterapia. Manteve a corticoterapia por 4 anos, mas após a interrupção desenvolveu um quadro de dispneia, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta e astenia com evolução de 2 dias. Foi internado e após investigação minuciosa foi estabelecido o diagnóstico de sarcoidose pulmonar.

Conclusões: O presente caso clínico permite exemplificar a dificuldade de diagnóstico diferencial entre a sarcoidose e a tuberculose na prática clínica, sendo que o diagnóstico correcto e atempado de sarcoidose deve ser alicerçado numa clínica cuidadosa e em

exames complementares de diagnóstico. Permite ainda, compreender as complicações inerentes à terapêutica prolongada com corticóides, sendo que terapêuticas alternativas devem ser ponderadas nalguns casos.

Palavras-chave: caso clínico, diagnóstico diferencial, sarcoidose, tuberculose, efeitos secundários da corticoterapia

Abstract

Introduction: Sarcoidosis is a non caseous granulomatous disease with multisystemic extension, which affects many people worldwide. Its origins and immunopathogenesis are unknown. Sarcoidosis is a pathology of difficult diagnosis, as it requires the exclusion of other causes of granulomas in the first instance, including tuberculosis, a disease of high prevalence in Portugal. Despite the many techniques used for its diagnosis, this is not always assertive. The treatment, when indicated, is based on corticosteroids. Alternative treatments shall be used for recurrences or resistance to steroid therapy.

Clinical Case: The authors describe the case of a male patient, 43 years old, observed in the emergency department for a morning cough with mucopurulent sputum and asthenia with about one-month progression. The clinical picture pointed to a pulmonary tuberculosis, but sarcoidosis was also considered. The diagnosis of tuberculosis, more probable, proved to be right. Then, the patient started tuberculostatic therapy and corticotherapy. The corticotherapy was kept for 4 years, but after its interruption, the patient developed dyspnea, productive cough with mucopurulent sputum and asthenia with a 2-days progression. The patient was hospitalized and after thorough investigation the diagnosis of pulmonary sarcoidosis was established.

Conclusions: The present case report provides an example of the difficulty of the differential diagnosis between sarcoidosis and tuberculosis, in clinical practice. It also stress that the prompt and correct diagnosis of sarcoidosis should be grounded in clinical and diagnostic exams. It also allows to understand the complications inherent to prolonged therapy with corticosteroids, in which case alternative therapies should be considered.

Keywords: *case report, differential diagnosis, sarcoidosis, tuberculosis, steroid side effects.*

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica de origem desconhecida e imunopatogénese ainda pouco clara. Afecta um número significativo de pessoas, com assinalável variação geográfica, atingindo ambos os sexos, todas as raças e idades. Possui maior tendência a afectar jovens adultos, apresentando como manifestações clínicas mais frequentes a linfadenopatia hilar bilateral, a infiltração parenquimatosa pulmonar, lesões oculares e dermatológicas. Pode afectar ainda todos os outros órgãos, incluindo mais frequentemente o fígado, baço, gânglios linfáticos, glândulas salivares, sistema nervoso e sistema músculo-esquelético. É uma patologia de diagnóstico difícil, uma vez que apresenta manifestações clínicas, analíticas, radiológicas e funcionais frequentemente inespecíficas. Para além disso, tratando-se de uma doença de etiologia desconhecida, é imperativo, excluir outras patologias, como causa do quadro clínico observado, incluindo a tuberculose, micobacterioses atípicas, infecções fúngicas, pneumoconiose e linfomas[1, 2]. Feito o diagnóstico, é necessário determinar se o doente necessita de terapêutica dirigida, uma vez que as remissões espontâneas ocorrem em cerca de aproximadamente 2/3 dos pacientes. Quando necessária, a terapêutica é feita com recurso em primeira instância a corticosteróides, sendo que terapêuticas mais agressivas devem ser consideradas em recorrências ou resistências aos mesmos[1, 2].

A tuberculose, patologia com importante incidência em Portugal[3] e grande distribuição mundial, nomeadamente em países em desenvolvimento, é uma doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, (MT) também conhecido como “bacilo de Koch”. O MT é um bacilo ácido álcool resistente, que infecta apenas a espécie humana e se associa a essencialmente duas situações: tuberculose latente, em que o indivíduo está infectado pelo MT, mas não apresenta doença clínica nem é

contagioso; tuberculose doença, situação possivelmente contagiosa e mortal, quando sem tratamento, que atinge mais frequentemente os pulmões. Pode também atingir outros órgãos incluindo os gânglios linfáticos, os rins, o sistema esquelético, os intestinos e as meninges. Tem como sintomas mais frequentes a tosse crónica, febre vespertina, suores nocturnos, toracalgia, anorexia, perda de peso e cansaço fácil. A transmissão ocorre apenas no caso de tuberculose pulmonar e é feita através aerossóis produzidos pelo indivíduo infectado, quando este fala ou tosse[4]. O diagnóstico da tuberculose deve ser bacteriológico. Recorre-se ao exame directo da expectoração, pela técnica de Ziehl-Neelsen, onde se podem observar bacilos ácido-álcool resistentes (o que apenas identifica micobactérias e não a espécie), e à realização de culturas bacteriológicas com posterior identificação da espécie[4]. O recurso a técnicas laboratoriais mais modernas, tais como o método de detecção por *Polymerase chain reaction (PCR)*[5], têm permitido diagnósticos mais rápidos[5]. Ainda como métodos imperativos e rotineiros no diagnóstico da tuberculose, referimos a radiografia torácica e a prova da tuberculina, sendo que se esta última for positiva (correspondendo ao aparecimento de endurecimento ≥ 15 mm, em indivíduos sem factores de risco, após 48h) num paciente sem manifestações clínicas, radiológicas ou bacteriológicas de infecção activa, sendo detectada a libertação de γ -IFN por células T em resposta aos antígenos específicos do bacilo de Kock – *IGRA (IFN- γ Release Assays)*[6], considera-se existir tuberculose latente[4], sendo que um paciente com tuberculose latente é uma pessoa infectada pelo bacilo de Kock, mas é contagiosa, não propagando o microorganismo[7]. Após o diagnóstico deve iniciar-se terapêutica logo que possível, utilizando os esquemas terapêuticos recomendados pela OMS. O MT tem a particularidade de apresentar um crescimento lento e de adquirir resistências com facilidade. Assim, os esquemas terapêuticos a utilizar são constituídos por múltiplos fármacos que devem ser

tomados diariamente durante um mínimo seis meses, de acordo com a situação clínica e a resposta ao tratamento. Sendo também uma patologia infecciosa em ascensão (nos países desenvolvidos centrado nos grupos de riscos, como toxicodependentes) beneficia de uma abordagem terapêutica agressiva, até porque são cada vez mais comuns os casos de resistência medicamentosa[8, 9].

O presente trabalho, tem assim como objectivo a descrição de um caso clínico de um doente com tuberculose a que se associa posteriormente a sarcoidose. Os autores discutem também os pontos mais relevantes desta associação, nomeadamente a dificuldade de diagnóstico diferencial entre as duas doenças as complicações da corticoterapia prolongada, assim como as alternativas terapêuticas a esta, no caso da sarcoidose.

Métodos

Os dados clínicos foram recolhidos através dos registos do processo clínico do doente, arquivado nos Hospitais da Universidade de Coimbra e no Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra.

Caso clínico

Internamento inicial:

Doente do sexo masculino, de 43 anos de idade, que dá entrada no Serviço de Urgência dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) no dia 08/04/2003 por queixas de tosse matinal acompanhada por expectoração mucopurulenta e astenia com cerca de um mês de evolução. Negava febre, dispneia, hemoptises, toracalgia ou perda de peso.

Tratava-se de um doente não fumador, com hábitos alcoólicos moderados e sem hábitos toxifílicos. Trabalhava como electricista/canalizador da construção civil. Trabalhou ainda durante 12 anos na Suíça, também no sector da construção civil, tendo regressado definitivamente a Portugal há 11 anos. Tinha exposição na sua área residencial a piriQUITOS, merlos, caturras, canários frangos, cães e coelhos. Os antecedentes familiares eram irrelevantes.

Ao exame objectivo apresentava-se sem alterações, contudo à auscultação pulmonar apresentava ferveres inspiratórios posteriores nas metades inferiores de todo o tórax.

Realizou durante o internamento vários exames complementares de diagnóstico que incluíram:

- Hemograma e bioquímica sérica: não apresentava alterações.
- Radiografia do tórax: infiltrado micronodular em ambos os andares médios, poupando as bases.
- Tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR): micronódulos em toda a altura dos dois pulmões, bem com inúmeras adenopatias mediastínicas, supra-

aórticas, pré-vasculares, hilares, na loca de Barette e na janela aorto-pulmonar – quadro compatível com alveolite alérgica extrínseca.

- Precipitinas para merlos e piriúitos: negativas.
- Broncofibroscopia com lavado broncoalveolar: sem alterações morfológicas. Citologia com ausência de células neoplásicas; exame directo e culturas negativas, incluindo micobactérias.
- Estudo funcional ventilatório: síndrome ventilatório restritivo, moderadamente grave, apresentando diminuição da capacidade de difusão.

Face à ausência de diagnóstico definitivo nesta altura, o doente foi referenciado para biópsia pulmonar cirúrgica, com suspeita de doença pulmonar intersticial. A análise histopatológica da peça operatória revelou a existência de granulomas epitelióides ao longo dos eixos broncovasculares, com disposição subpleural, por vezes confluyente, com células gigantes multinucleadas de Langhan e focalmente com necrose, sendo que este quadro descrito se enquadra numa tuberculose pulmonar, contudo suspeitando-se também de sarcoidose pulmonar.

Foi considerado como diagnóstico mais provável a tuberculose pulmonar, sendo o doente referenciado ao Centro de Diagnóstico Pneumológico de Coimbra, onde foi iniciada terapêutica antibacilar a 27/05/2007.

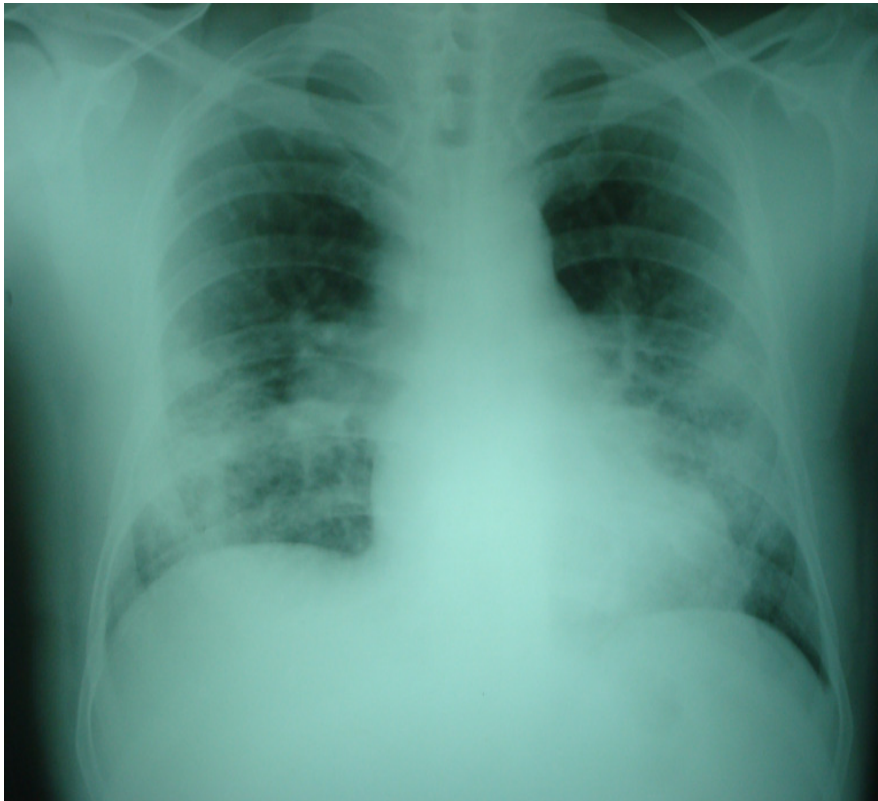


Fig. 1 – Radiografia torácica realizada aquando do início da terapêutica tuberculostática (27/05/2003).

Segundo internamento:

Uma semana após o início da terapêutica o doente recorre novamente ao SU dos HUC por um quadro de dispneia intensa e tosse seca com 2 dias de evolução, a que se associava odinofagia, otalgia esquerda, cefaleias paroxísticas frontais, corrimento nasal posterior e desconforto torácico. Apresentava murmúrio vesicular diminuído no hemitórax direito e crepitações bilaterais à auscultação pulmonar. Nas análises objectivou-se um aumento da PCR e da LDH e na radiografia observavam-se opacidades heterogêneas em ambos os campos pulmonares.

O doente foi assim novamente internado no Serviço de Pneumologia dos HUC com os diagnósticos de tuberculose pulmonar e pneumonia nosocomial, com insuficiência respiratória parcial grave. O exame cultural da expectoração foi positivo para *Mycobacterium tuberculosis complex*. Foi mantida a terapêutica tuberculostática e iniciada antibioterapia com levofloxacina e corticoterapia com metilprednisolona (16mg/dia por via oral). Apresentou boa resposta à terapêutica e teve alta a 24/06/2003.

Seguimento no CDP:

Após o primeiro internamento, o doente foi sujeito a terapêutica tuberculostática no CDP com isoniazida, rifampicina e pirazinamida durante 2 meses, passando depois a isoniazida e rifampicina durante sete meses, num total de nove meses (Figura 1). Nos primeiros 2 meses de tratamento as culturas continuaram positivas, sendo que após esse período negativaram. Após o final do tratamento o doente foi mantido vigilância trimestral durante mais 2 anos, tendo tido alta em 08/02/2006. Ao longo do seguimento, a evolução radiológica não alterações, mantendo-se sempre com as alterações iniciais de opacidades heterogêneas em ambos os campos pulmonares.

Evolução após o segundo internamento: durante cerca de 4 anos, o paciente não apresentou queixas de alterações respiratórias ou gerais. Manteve corticoterapia, prescrita pelo seu médico de família, sendo que viria a desenvolver cataratas bilaterais, possivelmente secundárias à corticoterapia, pelo que fora suspensa a medicação em Abril de 2007. Durante este período fora diagnosticada hipertensão arterial.

Terceiro internamento:

No dia 04/06/2007, quatro anos após o internamento inicial, o doente voltou ao SU dos HUC por queixas de tosse produtiva de expectoração mucopurulenta, com uma semana de evolução, à qual se associou cansaço e hemoptises, pieira, dispneia e febre nessa manhã. Ao exame objectivo apresentava sibilância e diminuição do murmúrio vesicular nos 2/3 inferiores dos pulmões. A radiografia torácica mostrava uma hipotransparência bilateral nos andares médios, similares aos exames radiológicos realizados em 2004 durante o seguimento no CDP (Figura 2). O hemograma apresentava eosinofilia 10,4% (1,6G/L). Foi assim internado no Serviço de Pneumologia do HUC com o diagnóstico de infecção respiratória, eosinofilia e sequelas de tuberculose (de há 4 anos). Neste internamento há a mencionar os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- Broncofibroscopia: mucosa brônquica com extensos sinais inflamatórios; exame directo e cultura de micobactérias negativos; Lavado broncoalveolar com 880 células/mm³, com 35% de linfócitos e 3% de eosinófilos. O rácio CD4/CD8 era 0,8.
- Estudo funcional ventilatório: síndrome ventilatório misto (CPT – 75,4%; CVF – 60,3%; VEMS – 38,5%; Tiffeneau – 53,18%) sem resposta à broncodilatação e diminuição da capacidade de difusão (DLco 58,5%);
- TAC torácica com produto de contraste (Figura 3): áreas de consolidação parenquimatosa com limites imprecisos, associando-se a áreas de cavitação à esquerda, sendo as áreas cavitadas maiores de cerca de 5,5cm. Ambos os pulmões apresentam distorção arquitectural e bronquiectasias de tracção. Referem-se ainda, algumas áreas de densificação parenquimatosa, mal definidas, por vezes de aspecto

nodular, a nível do lobo médio e lobo superior do pulmão esquerdo. Evidência de múltiplas formações adenopáticas mediastínicas, a maior, de localização subcarinal, com cerca de 2 cm. São visualizadas ainda, adenopatias hilares bilaterais. Quadro compatível com processo tuberculoso pulmonar cavitado.

Foi instituída a terapêutica antibiótica com claritromicina, ao que o doente apresentou melhoria gradual, com desaparecimento das queixas e melhoria radiológica

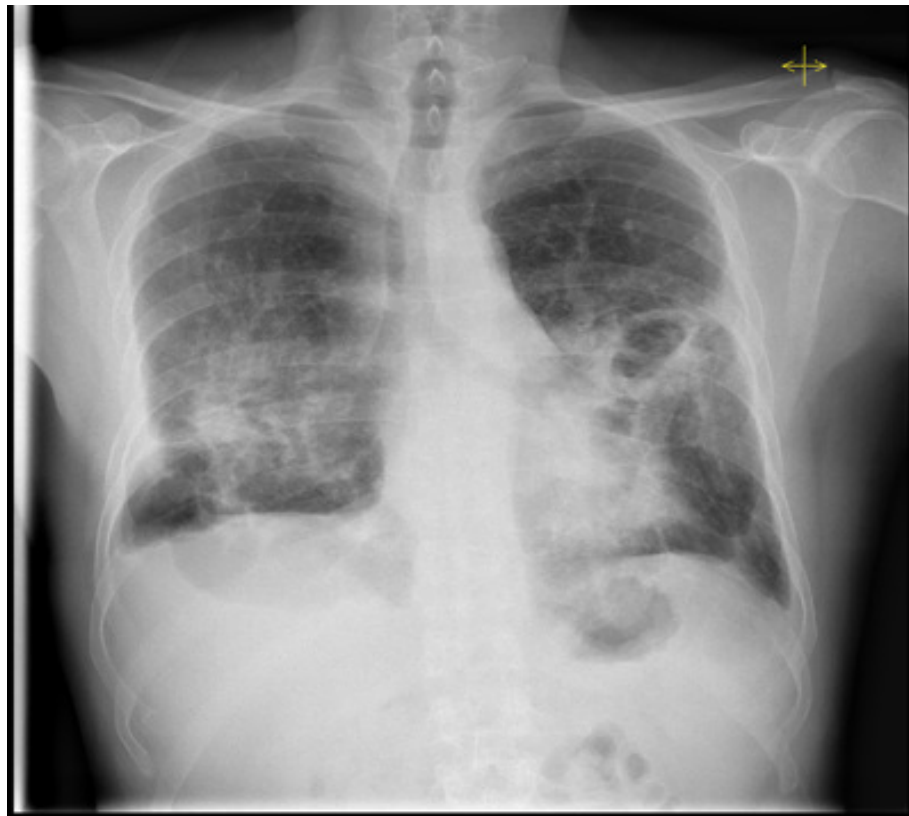


Fig. 2- Radiografia torácica realizada durante o 3º internamento (04/06/2007).

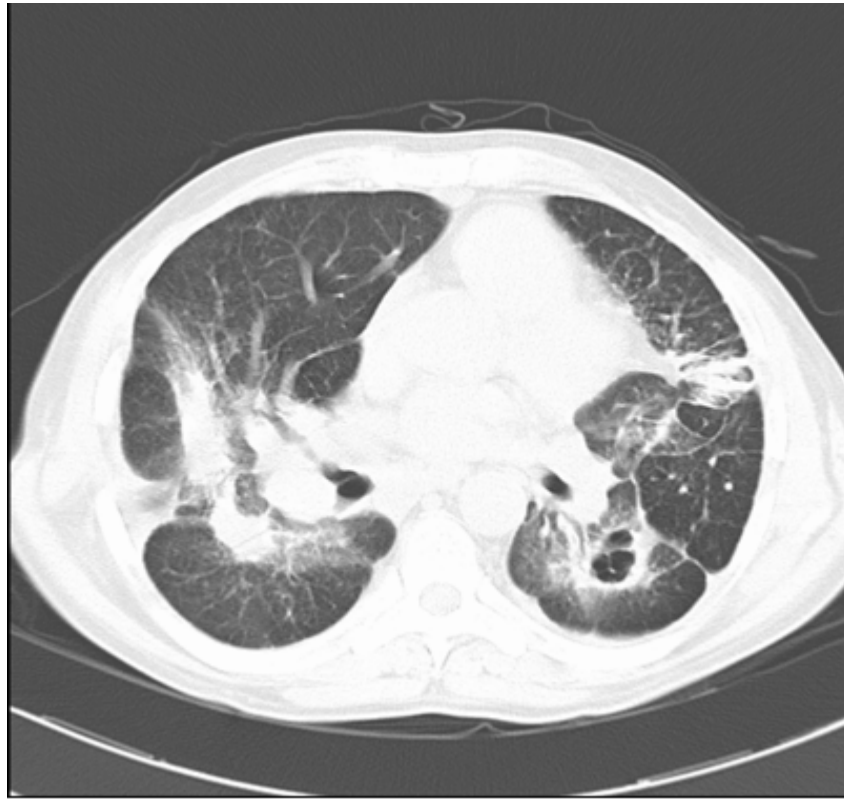


Fig. 3 – TAC torácica (22/06/2007) realizada durante o 3º internamento.

Quarto internamento:

No dia 22/07/2007 o doente recorreu novamente ao SU dos HUC por um quadro de dispneia, tosse produtiva com expectoração mucopurulenta e astenia com evolução de 2 dias. Tendo em conta o quadro e a história recente de internamento, optou-se por internar o doente no serviço de Pneumologia do HUC.

Ao exame objectivo, o doente encontrava-se consciente, colaborante e orientado no espaço e tempo. Sem sinais de cianose. Apresentava um quadro de astenia, e encontrava-se apirético e anictérico. Não apresentava edemas nos membros inferiores. Apresentava uma tensão arterial de 149/104 mmHg e uma saturação de O₂ a 90%.

Possuía uma frequência cardíaca de 128 bpm. Com uma altura de 1,62 m e um peso de 70kg, apresentava um IMC de 26,67 kg/m². Ao exame físico, de referir à auscultação cardíaca taquicardia, mas rítmica; a auscultação pulmonar apresentava crepitações na base do hemitórax direito e sibilância dispersa, SDR ligeiro. O exame físico demonstrava um abdómen mole e depressível. Realizou-se fundoscopia ocular, sendo que não foram encontradas anomalias.

Durante o internamento foram realizados os seguintes exames complementares de diagnóstico:

- Bioquímica sérica e hemograma: ácido úrico elevado (7,1 mg/dl), PCR aumentada (2,81 mg/dl), sem outras alterações.
- Electroforese das proteínas séricas: sem alterações
- Evolução da gasometria arterial:

Tabela I – Evolução de gasometrias arteriais, realizadas durante o quarto internamento			
Data	22/07/2007	30/07/2007	20/08/2007
Análise	(O ₂ a.a.)	(O ₂ a.a.)	(O ₂ 1L/min)
pH	7,47	7,43	7,40
pO ₂ (mmHg)	58,7	56	79
pCO ₂ (mmHg)	37,3	44	47
HCO ₂ (mEq/l)	26,5	29	29
BE (mEq/l)	2,9	4	-
SatO ₂ (%)	92	89	95

(O₂ a.a.) – O₂ em ar ambiente/FiO₂-21%

- Radiografia torácica (22/07/2007) –infiltrado bilateral nas bases pulmonares com oclusão dos seios costofrênicos, infiltrado justa-pleural à esquerda e cavitação no andar médio à esquerda (Figura 4);
- Exame directo e culturas de expectoração negativas para MT;
- Pesquisa de auto-anticorpos: negativos.
- Electrocardiograma (22/07/2007) –Ritmo sinusal, com uma frequência de 118bpm, sem outras alterações;
- Análise sumária de urina de tipo II (25/07/2007) – não apresentava qualquer tipo de alterações;
- Doseamento de Imunoglobulinas (30/07/2007) – IgE total de 67 UI/ml (valor de referência <100 UI/ml);
- Doseamento de Imunocomplexos circulantes e o factor reumatóide: sem alterações;
- Doseamento da ADA (adenina desaminase) e da SACE (enz.conv. angiotensina) – 33,5 U/L (valor de referência 4,8-23, 1 U/L) e 112 U/L (valor de referência 8-52 U/L) respectivamente (26/07/2007).
- Doseamento de cálcio na urina das 24 horas (26/07/2007) – 617,4mg/24h (valor de referência 100,0 – 300,0 mg/24h).
- Serologias negativas para HIV, hepatites B e C, citomegalovírus, herpes simplex vírus 2, rubéola, Borrelia, Listeria monocytogenes; Mycoplasma pneumoniae e Chlamydia pneumoniae e *Toxoplasma gondii*.
- Pesquisa de antígeno da Legionella pneumophila na urina: negativo;
- Serologias para foram negativas (26/07/2007);
- Pesquisa de IgG e IgE para Arpergilus fumigatus negativos;

- Broncofibroscopia: na árvore brônquica direita observavam-se irregularidades da mucosa da parede anterior do lobo médio, sem aspecto infiltrativo, local onde foram realizadas biópsias. Na árvore brônquica esquerda observava-se uma alteração da arquitectura do brônquio lobar superior esquerdo por prováveis sequelas, condicionando uma diminuição do calibre, sobretudo dos segmentares apico-posterior e anterior. Era visível a existência de secreções mucopurulentas.
 - Bacteriologia do aspirado negativa.
 - Escovado brônquico com ausência de células neoplásicas.
 - Lavagem bronchoalveolar: linfocitose de 35% com inversão de CD4+/CD8+ 0,29.
 - Biópsia brônquica: retalhos de células epiteliais sem atipia celular.
- TAC torácica de alta resolução: pneumotórax livre à esquerda (surgira após a realização de biópsia transtorácica), consolidação volumosa e heterogénea do parênquima pulmonar nos lobos inferiores, de aspecto retráctil, com broncograma aéreo e cavitação à esquerda de bordo regular. Padrão intersticial visível em toda a altura dos campos pulmonares, caracterizado por espessamento de septos e micronódulos de distribuição aleatória. Encontram-se ainda opacidades nodulares em vidro despolido distribuídas aleatoriamente. Presença de adenopatias mediastínicas (Figura 5).
- Biópsia transtorácica guiada por TAC: fragmento de parênquima pulmonar de morfologia habitual alterada pela presença de granulomas epitelióides, confluentes e com algumas microcalcificações, observando-se ainda áreas de necrose, sendo concordantes com tuberculose ou sarcoidose.

- Ecografia abdominal: ligeiro derrame pleural bilateral, associado a sinais de consolidação no espaço aéreo nos segmentos posteriores dos lobos inferiores, bilateralmente.



Figura 4 – Radiografia torácica (22/07/2007) realizada no 4º internamento

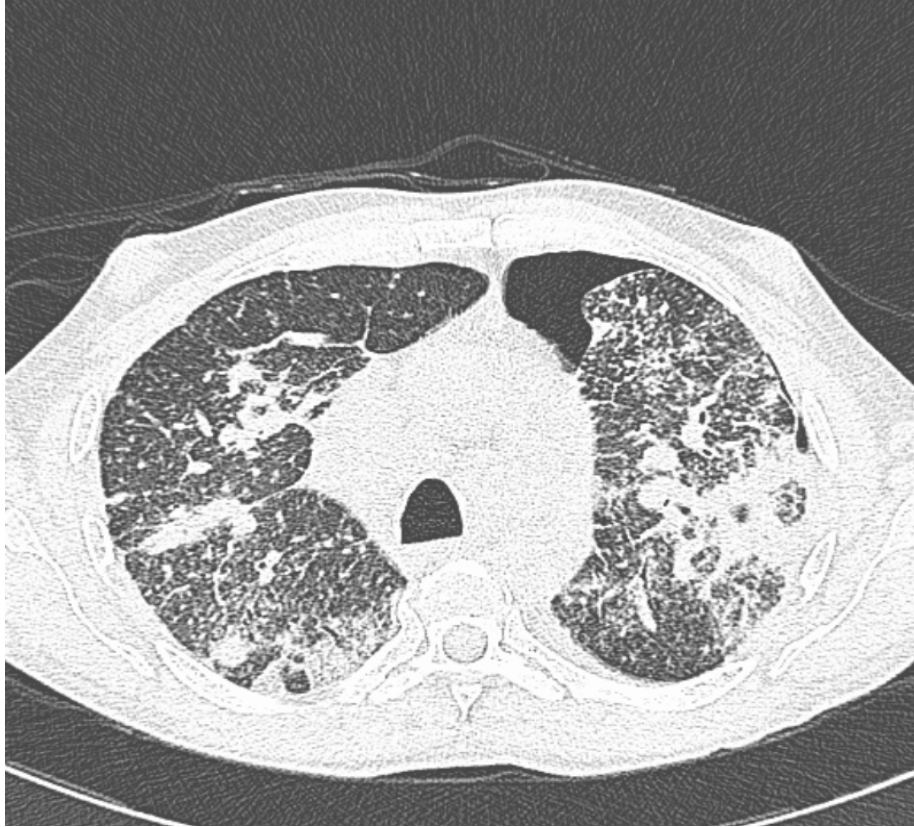


Figura 5 – TAC torácica de alta resolução (31/07/2007) realizada durante o 4º internamento

Face aos resultados dos múltiplos exames complementares e após discussão clínica, foi colocada como hipótese diagnóstica mais provável a sarcoidose pulmonar estágio IV de Scadding (Tabela II)[1, 10-12].

Tabela II- Classificação de Siltzbach para estadiamento radiológico de pacientes com sarcoidose, adaptado de *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation*[10].

Estado	Descrição	Porcentagem dos pacientes com sarcoidose que têm o referido estágio
Estado 0	Aparência Normal	5-10%
Estado 1	Linfadenopatias	50%
Estado 2	Linfadenopatias e infiltração pulmonar	25-35%
Estado 3	Infiltração pulmonar	10-12%
Estado 4	Fibrose Pulmonar	5%

Foi assim iniciada corticoterapia com uma dose de 1mg/Kg/dia de metilprednisolona, associada a terapêutica da tuberculose latente com isoniazida 300 mg id durante nove meses, omeprazol e oxigenoterapia domiciliária, para além da sua medicação prévia do doente. Teve alta para a consulta de Pneumologia, onde manteve o seguimento.

Seguimento em Consulta após o quarto internamento:

Após a introdução da corticoterapia, o doente apresentou melhoria gradual das suas queixas e da sua insuficiência respiratória. Na tabela III pode observar-se a evolução do estudo funcional do doente. As alterações radiológicas mantiveram-se

estáveis (Fig. 6). Actualmente, o paciente está proposto para a realização de transplante pulmonar. Na última consulta de seguimento, em Julho de 2011, o paciente tem sentido dificuldade respiratória, apresentando dispneia para esforços, sendo que à auscultação pulmonar apresenta diminuição do murmúrio vesicular na base esquerda e sibilos à expiração forçada.

Tabela III – Evolução das provas respiratórias CVF, FEV1 e DLco entre 2007-2011						
Data	24/09/2007	18/01/2008	21/07/2008	13/04/2009	08/02/2010	25/07/2011
Parâmetros						
CVF (%)	54.1	54,5	46,4	49,4	55,2	50,0
FEV1 (%)	37.3	31,9	28,8	29,4	30,7	30,4
DLco (%)	62.2	51,2	-	-	-	51,2

CVF – capacidade vital forçada; FEV1 – volume expiratório forçado no primeiro segundo; DLco – capacidade de difusão do pulmão para óxido de carbono



Fig.6 – TAC torácica realizada em contexto de consulta de seguimento (Fevereiro 2008): observam-se adenopatias, padrão intersticial micronodular e espessamento nodular dos septos interlobulares, mais evidente nos lobos superiores. Várias massas fibróticas ao longo das bainhas broncovasculares, associadas a bronquiectasias de tracção e enfisema cicatricial e distorção da arquitectura pulmonar, com alterações compatíveis com sarcoidose evoluída com fibrose pulmonar.

Discussão

O presente caso clínico é exemplo da dificuldade do diagnóstico da sarcoidose, nomeadamente no diagnóstico diferencial com tuberculose pulmonar, sendo que diversos factores devem ser considerados.

Relativamente ao contexto epidemiológico, a tuberculose pulmonar, com uma incidência de 24 casos/100.000 habitantes[8], é mais comum do que a sarcoidose, sendo pois uma hipótese de diagnóstico mais provável. Observa-se assim frequentemente a atribuição de patologia granulomatosa pulmonar, quando observada, à tuberculose[10].

No primeiro e segundo internamento, os resultados dos exames complementares de diagnóstico foram positivos para tuberculose, nomeadamente as culturas. O paciente iniciou assim terapêutica tuberculostática com duração de 9 meses, sendo este o regime recomendado pela OMS. Este regime teve em consideração o resultado anatomopatológico da biópsia pulmonar, concordante com tuberculose, as opacidades heterogêneas bilaterais na radiografia torácica, assim como os resultados positivos de culturas de BK, obtidos 2 meses após o início da terapêutica antibacilar[9]. O tratamento da tuberculose é composto por duas fases, uma primeira de curta duração, bactericida e, uma segunda de duração mais prolongada com o objectivo de esterilização, sendo os fármacos geralmente utilizados em tratamentos iniciais da tuberculose a isoniaziada, a rifampicina, a pirazinamida e o etambutol. À terapêutica tuberculostática do nosso paciente fora adicionada piridoxina, para prevenção da neuropatia por isoniazida. Com a terapêutica, ocorre uma melhoria da tosse, um ganho de peso e melhoramento do quadro clínico durante as semanas seguintes.

Quanto à idade do paciente, esta não se enquadra totalmente no espectro da sarcoidose, visto que por norma surge em idades mais jovens (intervalo 20-29 anos)[13], sendo que este factor diminuiu a probabilidade de ser considerada sarcoidose.

No que toca ao quadro semiológico do último internamento, este não é típico de sarcoidose[2, 14], sendo que alguns sintomas como a dispneia e a tosse[2, 15] podem, também, surgir nas mais diversas patologias pulmonares, incluindo a tuberculose[4, 14]. A tuberculose pulmonar, manifesta-se por sintomas e sinais inespecíficos e insidiosos como febre vespertina (sendo que a ausência desta não exclui o diagnóstico de tuberculose), suores nocturnos, dor torácica, tosse inicialmente não-productiva e restrita à manhã que evolui para tosse purulenta, hemoptises perda de peso, anorexia e mau estado geral[4, 16]. A sarcoidose pulmonar tem manifestações respiratórias pouco específicas, como tosse e dispneia, associada a sintomas constitucionais não específicos, tais como fadiga, febre, suores nocturnos e perda de peso[1]. Sem contexto de outras alterações sistémicas, como manifestações cutâneas, será mais difícil de obter um diagnóstico definitivo de sarcoidose. Já na presença de tais manifestações, o diagnóstico pode ser facilitado, uma vez que estas seriam mais provavelmente notificadas pelo doente[15]. Assim, para um diagnóstico mais célere e preciso, deve-se recorrer a exames complementares de diagnóstico. No decorrer do quarto internamento do doente foram realizadas culturas da expectoração, aspirado brônquico e de biopsia pulmonar para o BK, que foram negativas, o que permitiu ponderar outras hipóteses de diagnósticos. Contudo, culturas negativas não excluem por completo a tuberculose, pelo que a realização de outros exames mais específicos tais como a *PCR*[4, 5], permitiriam obter um resultado mais assertivo. A presença SACE elevada e hipercalcúria são consistentes com sarcoidose. A anemia, presente em cerca de 10% dos pacientes com

tuberculose localizada[4] não se manifesta no nosso paciente, encontra-se contudo uma proteína C reactiva elevada.

A nível imagiológico, a ausência de linfadenopatias hilares bilaterais e simétricas, o facto de aglomerados ovalados de múltiplos pequenos nódulos no parênquima pulmonar, assim como a existência de áreas nodulares de opacidades em vidro-despolido serem comuns em ambas as patologias, vão dificultar o diagnóstico. Contudo, é possível condicionar a nossa escolha, através de características imagiológicas mais comuns em cada patologia, tal como a presença de nódulos perilinfáticos, mais característicos de sarcoidose (tabela IV)[10, 14, 17].

Como se verifica noutros casos na literatura[18, 19], a coexistência de ambas as patologias, sarcoidose e tuberculose pulmonar tornam o diagnóstico diferencial complexo e duvidoso. Para um diagnóstico de sarcoidose mais seguro em relação à tuberculose, será sempre essencial recorrer à biópsia, com a demonstração da existência de granulomas não necrosantes, negativos para microorganismos[20], que alicerçada pelos resultados de lavagem bronco-alveolar, em conjunto com alterações laboratoriais presentes na sarcoidose, irão permitir uma associação coerente com a clínica e a imagiologia, permitindo, só assim, um diagnóstico correcto e atempado.

Em relação à biópsia, visto que o nosso doente apresentava necrose na biópsia transtorácica, e apesar de a necrose raramente surgir na sarcoidose, este achado não excluí o diagnóstico de sarcoidose, visto que a necrose, apesar de atípica, pode ser encontrada[1, 13].

Um dado muito importante neste caso é a manutenção da terapêutica contínua com corticóides, devido à suspeita de sarcoidose, por prescrição do médico assistente de Medicina Geral e Familiar, durante quatro anos, após o internamento inicial, em Junho

de 2006. Este dado exemplifica e realça os riscos da ocasional ausência de coordenação entre serviços hospitalares e restantes serviços de cuidados primários, no que se refere à troca de informação e prestação de cuidados contínuos, sendo que neste caso, culminou com complicações - cataratas bilaterais, devidas à utilização de corticóides de forma prolongada[21, 22]. Esta terapêutica, permitiu possivelmente controlar a progressão da suposta sarcoidose durante estes anos, sendo que a sua cessação da terapêutica em Abril de 2007, motivada pelo desenvolvimento de cataratas pode ter levado ao exacerbamento da patologia oculta.

Quanto aos efeitos secundários observados, refere-se que a utilização de doses baixas de 5mg/dia de corticóide oral, mesmo por períodos curtos, como 2 meses, são suficientes para originar cataratas [22]. A maioria dos casos em que surgem cataratas por corticoterapia, é referente a doses ≥ 10 mg/dia, durante períodos de pelo menos 1 ano [22]. Sabendo, portanto, que o paciente fora medicado com metilprednisolona oral (16mg/dia) durante 4 anos, tudo aponta para que a corticoterapia seja o agente etiológico das cataratas (num adulto de 46 anos, sendo que o risco de desenvolver cataratas sobre corticoterapia será de 8,2%[21]). Ainda associadas a patologia oftalmológica secundária a corticoterapia, é de mencionar a miopia, hemorragias conjuntivais e um aumento da pressão intraocular [22]. Esta última poderá ser exacerbada em caso de o paciente padecer de HTA[22], sendo o nosso caso.

A utilização de corticóides de acção sistémica, utilizados neste caso por um longo período, podem desencadear uma variedade complicações, sendo as mais comuns as alterações morfológicas o fenótipo cushingóide. [21, 22]. Como factor que potencia o risco de alterações fenotípicas no nosso paciente temos a idade inferior a 50 anos[22]. Outras complicações possíveis de se observarem neste doente, são as alterações metabólicas [21, 23], tais como hiperglicemia, HTA e excesso de peso, sendo que o

risco para pacientes com ingestão >7,5mg/dia de prednisolona é de 23% e de 21,5% para a HTA e excesso de peso, respectivamente [21, 22].

Tendo em conta que os corticóides desencadeiam efeitos imunossupressores[22], a sua utilização prolongada pode levar ao surgimento de infecções oportunistas[21, 23, 24], nomeadamente micoses, sendo que neste paciente o risco seria de aproximadamente 8,2%[21, 25] Relembrando que o paciente possuía história de tuberculose pulmonar, a utilização de corticoterapia poderia ter aumentado a susceptibilidade para desenvolver novamente tuberculose, ou mesmo reactivando uma infecção latente e mesmo mascarando a doença, ao originar resultados negativos nos exames complementares de diagnóstico[26].

Alterações cutâneas, tais como equimoses, edemas dos membros inferiores, “parchement-like skin” e o comprometimento da cicatrização de lesões também se pode são alterações decorrentes da corticoterapia[21, 22].

O surgimento de miopatia, caracterizada por fadiga e atrofia muscular, também se associa a corticoterapia, sendo um dos tipos de miopatias induzidas por drogas mais comuns[21, 22, 27].

A nível gastrointestinal, em particular a ocorrência de epigastralgias, são manifestações frequentes[28], contudo o risco de úlceras pépticas ou hemorragias gastrointestinais secundárias a corticoterapia é rara.[28].

A nível esquelético, é de mencionar a osteoporose secundária a terapêutica por corticóides, sendo a principal causa iatrogénica da doença, em que a sua manifestação principal é a fractura, que ocorre em cerca de 30-50% dos pacientes com terapêuticas prolongadas de corticoterapia[29]. A osteoporose induzida por corticóides é dose-dependente, sendo que pacientes que tomam doses elevadas têm risco aumentado de

perda de massa óssea em relação a pacientes que utilizam doses menores[30]. Tendo em conta o risco de desenvolvimento de osteoporose, devem ser implementadas medidas de prevenção, entre as quais o uso de suplementos de cálcio e vitamina D, realização de exercício físico diário, assim como manter a duração da corticoterapia o mais curta possível e na dose eficaz mais baixa[30, 31].

Outras patologias, bastantes comuns, que poderão surgir do advento da corticoterapia, de mencionar a supressão adrenal [22]; distúrbios psiquiátricos[22], em particular depressão (com um risco de 19.1% no contexto do paciente) e distúrbios do sono (com um risco no 44,3% no contexto do nosso paciente).

Tendo em consideração os efeitos adversos mencionados na utilização de corticoterapia por longos períodos, aliados à evolução da sarcoidose pulmonar no nosso paciente, será desejável recorrer a terapêutica de segunda linha para a sua sarcoidose. A utilização de agentes citotóxicos como o metotrexato, que tem sido utilizado como poupador de corticóides, sendo considerado, dos agentes citotóxicos, o mais eficaz para o tratamento da sarcoidose pulmonar, apresenta resultados na ordem dos 60%, contudo apresenta uma toxicidade relevante, nomeadamente no que toca ao risco de malignização, hepatotoxicidade e pancitopenia[1, 23, 32]. A sua utilização, com corticóides, tem permitido uma dosagem eficaz menor de corticóides. [33]. Assim, a sua utilização ou em alternativa a leflunomida e/ou azatiopirina, têm permitido diminuir a toxicidade inerente à toma de corticóides, aumentando a imunossupressão por diversos mecanismos de acção[32]. Em caso de falha da terapêutica, intolerância a terapêuticas anteriormente instituídas, indisponibilidade de terapêuticas alternativas, bem como em casos de sarcoidose refractária[2, 34], deve-se recorrer aos moduladores das citocinas. Agentes biológicos, como o Adalimumab, agente terapêutico eficaz na sarcoidose

sistémica[35], assim como o Infliximab, fármacos anti -TNF α , são eficazes no tratamento dos casos mencionados anteriormente. No caso do nosso paciente, a utilização de Infliximab pode ser considerada, tendo em conta que determinadas condições, tais como FVC < 70%, patologia com evolução >2 anos, e outras condições inerentes ao nosso paciente, são possíveis indicações para o tratamento por Infliximab[2]. Seria assim recomendada uma dose intravenosa inicial de 3-5mg/kg e outra 2 semanas mais tarde, sendo as seguintes mensais[2], permitindo de acordo com os estudos uma melhoria pequena, mas significativa da CVF[23, 36] e um melhor controlo da patologia. Contudo, devemos sublinhar que esta terapêutica acarreta riscos, como reações alérgicas, teratogenicidade e o surgimento de infecções oportunistas, bem como o surgimento de reacções “sarcoid-like” quando utilizada para outras condições[2, 23, 37, 38], bem como o facto de não se encontrar ainda definida a duração da terapêutica para pacientes que respondem à terapêutica, assim como é desconhecido o risco da recaída da patologia em que a administração é suspensa.[38]

Tabela IV – Características imagiológicas facilitam o diagnóstico diferencial de pequenos nódulos entre sarcoidose e tuberculose, adaptado de *Atypical distribution of small nodules on high resolution CT studies: patterns and differentials*[17]

Patologia	Principais características que permitem o diagnóstico diferencial
Tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> • História epidemiológica; • Anomalias na TAC torácica, são localizados preferencialmente nos lobos superiores e nos segmento superior dos lobos inferiores do pulmão, sendo raro no lobo médio; • Cavitações e opacidades “tree-in-bud” são comuns; • Linfadenopatias são raras (com exceção nos imunossuprimidos).
Sarcoidose	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalias na TAC torácica, são localizados preferencialmente nos lobos superiores e no lobo médio dos pulmões, sendo incomum nos inferiores; • Opacidades em vidro-despolido são comuns; • Linfadenopatias hilar e paratraqueal são comuns; • Os nódulos pequenos têm uma distribuição perilinfática.

Agradecimentos

Antes de mais gostaria de agradecer ao Professor Doutor Carlos Robalo Cordeiro por ter permitido a realização deste trabalho.

Quero também expressar o meu sincero agradecimento ao Dr. Tiago Alfaro, pois este trabalho não seria possível sem a sua ajuda e estreita colaboração, sempre disponível para qualquer dúvida e orientação científica.

Gostaria de dirigir um especial agradecimento à Sr^a. Ana, pela sua disponibilidade e atenção.

Por fim, endereço um agradecimento à minha família e amigos, por me terem apoiado sempre, ajudando-me a ultrapassar todas as dificuldades e, assim, permitindo atingir os meus objectivos.

Bibliografia

1. *Statement on sarcoidosis.*
2. Baughman, R.P., D.A. Culver, and M.A. Judson, *A concise review of pulmonary sarcoidosis.* Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(5): p. 573-81.
3. Rios, M. and T. Monleon-Getino, *A graphical study of tuberculosis incidence and trends in the WHO's European region (1980-2006).* Eur J Epidemiol, 2009. **24**(7): p. 381-7.
4. *Diagnostic Standards and Classification of Tuberculosis in Adults and Children.*
5. Salian, N.V., et al., *Polymerase chain reaction to detect Mycobacterium tuberculosis in histologic specimens.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(4): p. 1150-5.
6. Richeldi, L., *An update on the diagnosis of tuberculosis infection.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(7): p. 736-42.
7. *CDC-Center for Disease Control and Prevention - [home page] - TB Elimination -The Difference Between Latent TB Infection and TB Disease.* 2011: p. 1-2.
8. *Direcção-Geral da Saúde [homepage on the Internet]. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT), Março de 2010 - Dia mundial da tuberculose.*
9. *Treatment of Tuberculosis American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2003. **167**: p. 603--63.
10. Criado, E., et al., *Pulmonary sarcoidosis: typical and atypical manifestations at high-resolution CT with pathologic correlation.* Radiographics, 2010. **30**(6): p. 1567-86.
11. Hoang, D.Q. and E.T. Nguyen, *Sarcoidosis.* Semin Roentgenol, 2010. **45**(1): p. 36-42.
12. Mihailovic-Vucinic, V. and D. Jovanovic, *Pulmonary sarcoidosis.* Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 459-73, viii-ix.

13. Judson, M.A., *The diagnosis of sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 415-27, viii.
14. Drent, M., K. Mansour, and C. Linssen, *Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis*. Semin Respir Crit Care Med, 2007. **28**(5): p. 486-95.
15. Kvale, P.A., *Is it difficult to diagnose sarcoidosis?* Chest, 2003. **123**(2): p. 330-2.
16. Gonzalez-Martin, J., et al., [*Consensus document on the diagnosis, treatment and prevention of tuberculosis*]. Arch Bronconeumol, 2010. **46**(5): p. 255-74.
17. Marchiori, E., et al., *Atypical distribution of small nodules on high resolution CT studies: patterns and differentials*. Respir Med, 2011. **105**(9): p. 1263-7.
18. Singh, M. and K. Kothur, *Pulmonary sarcoidosis masquerading as tuberculosis*. Indian Pediatr, 2007. **44**(8): p. 615-7.
19. J.Canora Lebrato, A.H.G., B.Frutos Pérez, J. Jaqueti Aroca y A.Zapatero Gaviria, *Efermedad granulomatosa diseminada: sarcoidosis o tuberculosis?* Rev. Clin. Esp., 2007. **207** (8): p. 408-10.
20. Das, D.K., et al., *Sarcoidosis diagnosed on transbronchial fine needle aspiration smears: a case report with new information on asteroid bodies*. Acta Cytol, 2010. **54**(2): p. 225-8.
21. Huscher, D., et al., *Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(7): p. 1119-24.
22. Poetker, D.M. and D.D. Reh, *A comprehensive review of the adverse effects of systemic corticosteroids*. Otolaryngol Clin North Am, 2010. **43**(4): p. 753-68.
23. Baughman, R.P., U. Costabel, and R.M. du Bois, *Treatment of sarcoidosis*. Clin Chest Med, 2008. **29**(3): p. 533-48, ix-x.
24. Baughman, R.P. and E.E. Lower, *Fungal infections as a complication of therapy for sarcoidosis*. QJM, 2005. **98**(6): p. 451-6.

25. Cutolo, M., et al., *Use of glucocorticoids and risk of infections*. *Autoimmun Rev*, 2008. **8**(2): p. 153-5.
26. de Larrea, C.F., et al., *Use of anabolic-androgenic steroids masking the diagnosis of pleural tuberculosis: a case report*. *J Med Case Reports*, 2009. **3**: p. 30.
27. Pereira, R.M. and J. Freire de Carvalho, *Glucocorticoid-induced myopathy*. *Joint Bone Spine*, 2011. **78**(1): p. 41-4.
28. Arena, C., et al., *Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy*. *Br J Dermatol*, 2010. **163**(4): p. 832-7.
29. Weinstein, R.S., *Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(1): p. 62-70.
30. Moghadam-Kia, S. and V.P. Werth, *Prevention and treatment of systemic glucocorticoid side effects*. *Int J Dermatol*, 2010. **49**(3): p. 239-48.
31. Dore, R.K., *How to prevent glucocorticoid-induced osteoporosis*. *Cleve Clin J Med*, 2010. **77**(8): p. 529-36.
32. Baughman, R.P. and E.E. Lower, *Novel therapies for sarcoidosis*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007. **28**(1): p. 128-33.
33. Paramothayan, S. and T. Lasserson, *Treatments for pulmonary sarcoidosis*. *Respir Med*, 2008. **102**(1): p. 1-9.
34. Aguiar, M., et al., *Infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience*. *Rev Port Pneumol*, 2011. **17**(2): p. 85-93.
35. Kamphuis, L.S., et al., *Efficacy of adalimumab in chronically active and symptomatic patients with sarcoidosis*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **184**(10): p. 1214-6.

36. Loza, M.J., et al., *Inflammatory profile and response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with chronic pulmonary sarcoidosis*. Clin Vaccine Immunol, 2011. **18**(6): p. 931-9.
37. Pink, A.E., et al., *The development of sarcoidosis on antitumour necrosis factor therapy: a paradox*. Br J Dermatol, 2010. **163**(3): p. 648-9.
38. Morais, A., *Comment to the article: infliximab for treating sarcoidosis patients, Portuguese experience*. Rev Port Pneumol, 2011. **17**(2): p. 94-5.