

Sarcoidose como diagnóstico diferencial de mieloma múltiplo

Sarcoidosis as a differential diagnosis of multiple myeloma

André Luiz Ferreira de Brito¹, Eduardo Henrique Meneses Prado²,
Gustavo Carvalho Oliveira Gonçalves Machado², Natália Dias do Nascimento¹, Paulo Vítor Ribeiro²

RESUMO

A sarcoidose caracteriza-se como doença granulomatosa que acomete diferentes órgãos humanos, especialmente os pulmões, sendo sua patogênese pouco conhecida. No caso em questão, a paciente iniciou com sintomas inespecíficos, como fraqueza, perda ponderal e tosse seca esporádica, sendo internada para extensão da propedêutica. Sugeriu-se como hipótese diagnóstica inicial possível quadro de mieloma múltiplo, tendo em vista a anemia, a disfunção renal, a hipercalcemia e, sobretudo, as lesões osteolíticas apresentadas pela paciente. Todavia, o diagnóstico de sarcoidose foi selado a partir das biópsias de medula óssea e de linfonodo inguinal, que evidenciaram mielite e linfadenite granulomatosas, respectivamente. A terapêutica instituída baseou-se na administração de corticosteroides e em medidas de redução da calcemia. A paciente recebeu alta, com melhora do quadro clínico, para acompanhamento ambulatorial da doença. Conclui-se que a sarcoidose não possui tratamento curativo, mas a terapêutica imunossupressora é eficaz no controle da progressão da enfermidade, fazendo com que o paciente tenha um prognóstico favorável.

Descritores: Sarcoidose; Granuloma de células plasmáticas pulmonar; Hipercalcemia; Linfonodomegalia

ABSTRACT

Sarcoidosis is characterized as a granulomatous disease that affects different human organs, especially the lungs, and its pathogenesis is little known. In this case, the patient started with nonspecific symptoms, such as weakness, weight loss, and sporadic dry cough, being hospitalized for extension of the propaedeutics. The initial diagnostic hypothesis suggested was a possible case of multiple myeloma, based on the anemia, renal dysfunction, hypercalcemia and, above all, the osteolytic lesions presented by the patient. However, the diagnosis of sarcoidosis was made after bone marrow and inguinal lymph node biopsies that showed granulomatous myelitis and lymphadenitis, respectively. The therapy instituted was based on the administration of corticosteroids and on measures to reduce the level of calcium. The patient was discharged, with clinical improvement, for outpatient follow-up of the disease. It is concluded that sarcoidosis has no curative treatment, but immunosuppressive therapy is effective in controlling the progression of the disease, giving the patient a favorable prognosis.

Keywords: Sarcoidosis; Plasma cell granuloma, pulmonary; Hyperkalemia; Lymph node enlargement

¹ Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil.

² Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Data de submissão: 3/2/2020. **Data de aceite:** 28/10/2020.

Autor correspondente: Paulo Vítor Ribeiro. Rua das Flores, 336 – Nova Suíça. CEP: 30421-280 – Belo Horizonte, MG, Brasil – Tel.: 55 (37) 99938-8452 – E-mail: paulovitorribeiro30@gmail.com

Fonte de auxílio à pesquisa: nenhuma. **Conflitos de interesse:** nenhum.

Contribuição dos autores:

Concepção e delineamento do projeto: ALFB, EHMP, GCOGM, NND e PVR.

Coleta, análise e interpretação de dados: EHMP, GCOGM, NND e PVR.

Redação e revisão crítica do manuscrito: EHMP, GCOGM e PVR.

Aprovação da versão final do manuscrito a ser publicada: ALFB.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistêmica que acomete especialmente adultos jovens e de meia-idade. Caracteriza-se pelo surgimento de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos, podendo se manifestar de diversas formas.¹ O acometimento pulmonar é o mais comum, estando presente em até 90% dos casos e sendo o grande responsável pela morbimortalidade da doença. Já o envolvimento extrapulmonar, apesar de diverso, acomete cerca 30% dos pacientes, sendo que em apenas 8% deles acontecem de forma isolada.²⁻⁴

Epidemiologicamente, os negros são mais acometidos que os brancos, na ordem de 3:1. As manifestações em negros costumam ser mais agudas e graves quando comparadas às apresentações em indivíduos brancos, que tendem a ser mais crônicas e assintomáticas. Sua prevalência é de um caso para cada 10 mil habitantes no mundo, sendo uma doença rara.⁵

A patogênese da sarcoidose ainda é pouco conhecida, tendo sido propostos inúmeros fatores desencadeantes. Alguns estudos revelaram que a exposição a certos agentes químicos, como berílio, zircônio e alumínio, podem desencadear uma resposta imunomediada, levando ao desenvolvimento da sarcoidose. Além disso, alguns quadros infecciosos também já foram estudados como possíveis desencadeantes da doença. Os principais deles seriam as infecções por *Mycobacterium tuberculosis* e por herpesvírus humano tipo 8 (HHV-8). Além dos fatores ocupacionais e infecciosos, componentes genéticos e de autoimunidade podem estar relacionados.⁶

A sarcoidose é histologicamente definida pelo acúmulo de linfócitos T, fagócitos mononucleares e granulomas não caseosos nos tecidos envolvidos. Os granulomas típicos da sarcoidose não possuem centro necrótico. Na maioria deles, o centro é formado por células gigantes multinucleadas, macrófagos, células epitelioides e linfócitos T CD4+, revelando intensa reação imune em atividade.^{7,8}

As manifestações clínicas dos pacientes com sarcoidose envolvem, majoritariamente, sintomatologias pulmonares, já que os pulmões são os principais órgãos acometidos. Tosse, dispneia e dor torácica, associadas à fadiga, ao mal-estar e à perda de peso, constituem achados clínicos comuns em pacientes portadores da doença. Manifestações extrapulmonares, apesar de menos comuns, podem ser importantes para direcionar o raciocínio clínico, sendo mais comumente envolvidos a pele, os olhos, o sistema reticuloendotelial, o sistema musculoesquelético, as glândulas exócrinas, o coração, os rins e o sistema nervoso central.^{9,10}

O diagnóstico de sarcoidose é suscitado a partir da associação de dados clínicos, laboratoriais e radiológicos, sem achados isolados específicos o suficiente para a confirmação da doença. Portanto, além de um conjunto de achados suspeitos, é necessário excluir outras doenças que possam se manifestar de forma similar e buscar a presença de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos.^{9,10}

RELATO DE CASO

Paciente de 65 anos, do sexo feminino, melano-derma, natural de Belo Horizonte (MG), evoluindo há 1 ano com quadro de perda ponderal não intencional, fraqueza e dores generalizadas. Tinha história prévia de *diabetes mellitus* tipo 2, miomectomia e cirurgia para retirada de bócio tireoidiano. Negava alergias, tabagismo ou etilismo.

Durante investigação ambulatorial do quadro, foi encaminhada pela Unidade Básica de Saúde ao nefrologista após queixa de urina espumosa e detecção de escórias renais aumentadas. Na avaliação com nefrologista, apresentava-se com anemia normocrômica e normocítica (hemoglobina – Hb – de 7,0g/dL), hipercalcemia importante (Ca^{2+} 14mg/dL) e agravamento da injúria renal (creatinina de 3,5mg/dL). Foi confirmado o diagnóstico de insuficiência renal aguda, sem relato de doença renal crônica. Nesse contexto, foi internada na Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte para propedêutica.

À admissão no hospital apresentava-se com estado geral comprometido, hipocorada (2+/4+), emagrecida, com edema simétrico (3+/4+) de membros inferiores e com linfadenomegalias inguinais (4cm) e axilares (3cm) indolores, de aspecto endurecido e pouco aderidas a planos profundos. Sob hipótese inicial de mieloma múltiplo, foi solicitada eletroforese de proteínas, que não evidenciou pico monoclonal. Raios X do esqueleto axial e apendicular apresentavam lesões líticas difusas, notadamente em calota craniana (Figura 1), além de mielograma discretamente hiper celular, sem aumento na série plasmocitária.

A seguir, foi realizada extensa investigação de neoplasia oculta, na perspectiva de que as lesões líticas pudessem ser implantes secundários. A pesquisa não apresentou achados relevantes, exceto por tomografia computadorizada de tórax com presença de múltiplos nódulos pulmonares intraparenquimatosos e subpleurais bilaterais, associados à calcificação linfonodal mediastinal.

Quando questionada com relação a sintomas respiratórios, relatou apenas tosse seca esporádica. Aventando-se a hipótese de sarcoidose, foram realizadas biópsias

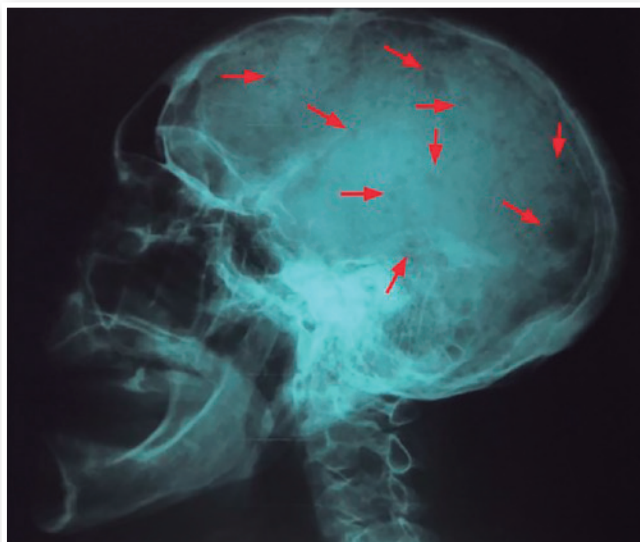


Figura 1. Radiografia de calota craniana da paciente evidenciando múltiplas lesões osteolíticas.

de medula óssea e linfonodo inguinal, que corroboraram o diagnóstico, ao demonstrarem mielite granulomatosa com células gigantes e linfadenite granulomatosa, respectivamente, ambas com ausência de necrose caseosa e bacilo álcool-ácido resistente (BAAR) negativo.

O tratamento foi realizado com uso de corticosteroides – inicialmente prednisona 40mg ao dia –, além de medidas para redução dos níveis séricos de cálcio, sendo estas empregadas mesmo antes da definição diagnóstica de sarcoidose: hidratação venosa, diureticoterapia e pamidronato.

A paciente manteve-se estável durante toda internação, evoluindo com melhora progressiva do estado geral, da hipercalcemia, da função renal e das dores ósseas. Recebeu alta para seguimento ambulatorial, com proposta de ajuste da corticoterapia, além de ser orientada quanto a medidas não farmacológicas para controle da hipercalcemia, como redução da ingestão de cálcio e limitação da exposição a luz solar.

DISCUSSÃO

O mieloma múltiplo configura-se como importante diagnóstico diferencial da sarcoidose, sobretudo em casos de manifestações ósseas dessa doença. Numa análise retrospectiva realizada na *Mayo Clinic*, em Rochester, Minn, entre os anos de 1985 e 1998, com 1.027 pacientes, as principais manifestações clínicas do mieloma múltiplo foram anemia (concentração de Hb ≤ 12 /dL) em 73% dos casos, sendo a mais comum a anemia normocítica normocrômica; dor óssea; elevação da creatinina; fadiga e fraqueza generalizadas; hipercalcemia e perda de peso

importante, sendo que, em metade dos pacientes, a perda ponderal foi maior ou igual a 9kg. Parestesias, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatia e febre foram achados incomuns, acometendo em torno de 5% ou menos dos pacientes estudados. A elevação da proteína sérica associadas à clínica também é achado sugestivo de mieloma múltiplo e que deve ser melhor esclarecido.⁹

O atendimento inicial da paciente em questão foi realizado ambulatorialmente, com as queixas de espumúria, piora da função renal e perda ponderal de 16kg em 1 ano associada à prostração, além de tosse seca associada à dor em região escapulodorsal com 4 meses de evolução. Exames laboratoriais indicaram anemia e hipercalcemia. Tais sintomas, com exceção da tosse seca, sugerem fortemente um quadro de mieloma múltiplo. Vale destacar o fato de que 58% dos pacientes apresentam dor óssea no momento do diagnóstico, sobretudo nas regiões peitoral ou dorsal, o que se encaixa no quadro da paciente.⁹ Os achados tomográficos da paciente, indicando linfonodomegalias axilares bilaterais e calcificações linfonodais hilares e subcarinais, corroboraram o diagnóstico de mieloma múltiplo. No mesmo exame, todavia, foram encontrados também múltiplos nódulos pulmonares bilaterais, com diferentes coeficientes de atenuação, sendo sugestivos de doença pulmonar granulomatosa.

O diagnóstico da sarcoidose é feito a partir da combinação de achados clínicos, radiológicos, laboratoriais e histológicos, sendo significativa a diversidade de padrões de apresentação, podendo fazer diferencial com inúmeros agravos infecciosos, neoplásicos e autoimunes. Portanto, apesar de rara, costuma ser frequentemente lembrada quando os sistemas mais comumente acometidos (respiratório, linfático, cutâneo e oftalmológico) estão envolvidos.^{10,11}

O presente caso destaca uma forma de sarcoidose em que os raros acometimentos renal, medular e ósseo foram preponderantes. Além de sintomas constitucionais inespecíficos, a paciente se apresentava com anemia normocítica e normocrômica, lesões osteolíticas sintomáticas, hipercalcemia e injúria renal, achados que poderiam corresponder a um quadro típico de mieloma múltiplo. Ademais, apesar de haver envolvimento linfático e respiratório, estes foram oligossintomáticos, não despertando, inicialmente, a devida atenção diante dos demais achados clínicos.

O envolvimento renal na sarcoidose pode manifestar-se de diferentes formas. Naderi et al. ressaltam que nefrolitíase e nefrocalcinose são achados mais frequentes, enquanto a ocorrência de falência renal é mais rara, ocorrendo em 0,7% a 4,3% dos casos. Os achados laboratoriais demonstraram hipercalcemia grave na paciente

(Ca^{2+} 14mg/dL). A hipercalcemia é encontrada em 10% dos casos de sarcoidose em geral e em 24% a 37% dos pacientes com sarcoidose com acometimento renal.¹² Esse achado é decorrente de uma maior absorção intestinal de cálcio e reabsorção óssea, consequência da produção elevada de calcitriol por parte dos macrófagos ativados presentes nos granulomas, e pode implicar na piora da função renal, como no caso apresentado.¹³ Dentre os mecanismos para a ocorrência da injúria renal, pode-se citar a vasoconstrição provocada pela hipercalcemia, a qual pode levar desde a diminuição do ritmo de filtração glomerular à necrose tubular aguda isquêmica.¹⁴

Os granulomas sarcoides também podem se formar em outros órgãos, como nos ossos. O acometimento ósseo da sarcoidose pode afetar qualquer osso e é considerado raro, sendo relatado em apenas 5% dos casos, apesar da possibilidade de sua frequência estar subestimada, pois comumente é assintomático.^{15,16} No presente relato, a paciente se apresentava com dores ósseas e achado radiológico de lesões osteolíticas, notadamente na calota craniana.

A anemia é um achado incomum na sarcoidose. Quando presente, geralmente resulta da anemia da doença crônica; apesar do hipersplenismo, o envolvimento da medula óssea ou a anemia hemolítica autoimune podem ocorrer em alguns pacientes.¹⁰ Neste caso, a anemia foi provavelmente secundária à combinação da anemia de doença crônica associada à invasão medular por granulomas sarcoides.

O quadro pulmonar oligossintomático revelou-se apenas por meio de um achado incidental ao exame de imagem. A tomografia computadorizada de tórax apontou nódulos intraparenquimatosos e subpleurais bilaterais, associados a calcificações de linfonodos mediastinais. Esse padrão nodular é o mais frequente na sarcoidose pulmonar, geralmente com nódulos múltiplos, pequenos e com distribuição perilinfática. Alguns nódulos podem ser cavitados ou de diâmetro maior, mas são encontrados apenas em 15% a 25% dos casos.⁷ As calcificações normalmente atingem múltiplas cadeias de linfonodos e são mais frequentes os padrões difuso, focal ou em “casca de ovo”.⁸

Neste relato, a paciente também apresentou acometimento de linfonodos inguinais, axilares e mediastinais, o que contribuiu para suspeição clínica e, posteriormente, com a definição diagnóstica. Por meio da biópsia de um linfonodo inguinal direito, foi encontrada a presença de vários granulomas epitelioides, sem necrose central, para células gigantes multinucleadas e, por vezes, corpos asteroides (fibras colágenas de aspecto estrelado) com corpos de Schaumann (Figura 2). Para excluir diagnósticos diferenciais, foram realizadas pesquisas para fungos e BAAR, sendo todas negativas.

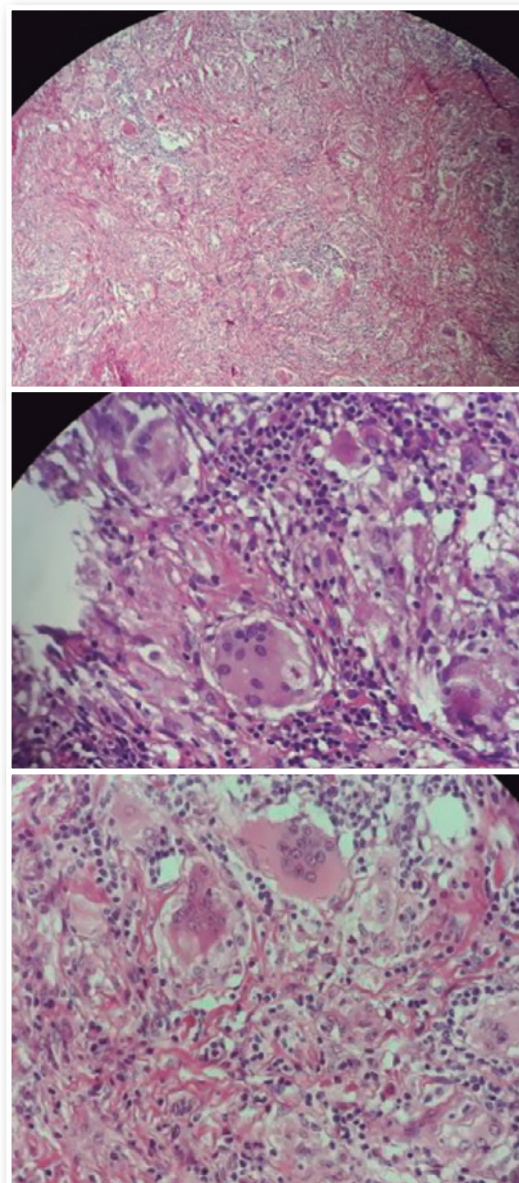


Figura 2. Biópsia de linfonodo inguinal direito da paciente mostrando granulomas epitelioides com ausência de necrose central.

Conclui-se, portanto, que a sarcoidose consiste em uma patologia rara, que pode se apresentar de diversas maneiras, afetando os mais variados órgãos, o que pode levar o profissional de saúde a uma dificuldade diagnóstica e à necessidade de extensa propedêutica, para que sua confirmação seja possível. Apesar de incomum, é frequentemente lembrada quando os sistemas respiratório, linfático, cutâneo e oftalmológico estão envolvidos. Todavia, nem sempre esses sistemas estarão acometidos e, mesmo que sejam, podem se apresentar de forma oligo ou assintomática. No caso relatado, os aco-

metimentos ósseo, medular e renal foram dominantes, mimetizando um quadro de mieloma múltiplo, reforçando a necessidade de sempre ter a sarcoidose como possível diagnóstico diferencial.

REFERÊNCIAS

1. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003; 289(24):3300-3. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3300>
2. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H Jr, Bresnitz EA, et al.; Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS) research group. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 1):1885-9. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.10.2104046>
3. Rizzato G, Tinelli C. Unusual presentation of sarcoidosis. *Respiration*. 2005;72(1):3-6. doi: <https://doi.org/10.1159/000083392>
4. James WE, Koutroumpakis E, Saha B, Nathani A, Saavedra L, Yucel RM, et al. Clinical Features of Extrapulmonary Sarcoidosis Without Lung Involvement. *Chest*. 2018;154(2):349-356. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.02.003>
5. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 1997;336(17):1224-34. doi: 10.1056/NEJM199704243361706. Erratum in: *N Engl J Med* 1997;337(2):139.
6. Fontenot A, King TE Jr. Pathology and pathogenesis of sarcoidosis. UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-pathogenesis-of-sarcoidosis>
7. Soler P, Basset F, Bernaudin JF, Chretien J. Morphology and distribution of the cells of a sarcoid granuloma: ultrastructural study of serial sections. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1976;278(1):147-60.
8. Ma Y, Gal A, Koss MN. The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol*. 2007;24(3):150-61. doi: <https://doi.org/10.1053/j.semdp.2007.06.002>
9. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(1):21-33. doi: <https://doi.org/10.4065/78.1.21>
10. King TE Jr, Flaherty KR, Hollingsworth H. Clinical manifestations and diagnosis of pulmonary sarcoidosis. UpToDate [Internet]. 2014 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis>
11. King TE Jr. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. UpToDate [Internet]. 2018 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/extrapulmonary-manifestations-of-sarcoidosis>
12. Naderi S, Amann K, Janssen U. Renal involvement in sarcoidosis: Histologic findings and clinical course. *Nephrology@ Point of Care*. 2019;5:2059300719834928.
13. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):856-70. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.022>
14. Netto MV, Lima HV, Borges AP, Santos EM, Costa EN, Netto LC. Insuficiência renal aguda secundária à sarcoidose. *J Bras Nefrol*. 2006;31(3):223-7.
15. James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum*. 1976;6(1):53-81.
16. Sequeira W, Aggarwal R, Rosen CJ. Sarcoidosis of bone. UpToDate [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/sarcoidosis-of-bone>