

Tratamento e prognóstico da sarcoidose. A propósito de um caso clínico.

Sarcoidosis's treatment and prognosis. Case report

Graça Loureiro¹, Carlos Loureiro², Celso Chieira³

¹ *Interna Complementar de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

² *Assistente Graduado de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

³ *Director de Serviço de Imunoalergologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra*

Resumo

Apresenta-se caso clínico de doente do sexo masculino, com 51 anos de idade, que apresenta quadro clínico de dispneia sibilante para médios esforços, tosse seca e emagrecimento, com um ano de evolução. O estudo realizado concluiu tratar-se de sarcoidose. Neste doente, apesar da presença de dados radiológicos de mau prognóstico, os dados imunológicos existentes apontam para um prognóstico favorável. Atendendo à gravidade clínica, decidiu-se pela introdução de corticoterapia oral.

A propósito deste caso revê-se a abordagem diagnóstica da sarcoidose e, atendendo a que não estão definidos os marcadores preditivos do prognóstico da sarcoidose, nem o papel da corticoterapia na progressão da doença, salienta-se a necessidade de identificação de marcadores imunológicos com uso na prática clínica, particularmente diagnósticos e preditivos da evolução da doença.

Summary

We report a case of a 51 year old male with complaints of exercise induced dyspnea, cough and weight loss. In September 1996 he was medicated with inhaled budesonide and oral prednisolone. The tests performed revealed sarcoidosis. This patient presented bad prognostic radiologic features, but good prognostic immunologic features. Because of the severe clinical presentation corticosteroid treatment was started.

There are no predictive markers of disease outcome. Immunological markers are needed to be validated as a clinically useful predictor of disease progression.

Palavras-chave: sarcoidose, marcadores imunológicos, evolução

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de sarcoidose remonta a 1877, quando J. Hutchinson refere um caso de lesões cutâneas múltiplas das mãos e pés, de cor purpúrea com dois anos de evolução. Em publicações subsequentes descreve casos adicionais, sugerindo tratar-se de “*form of skin disease which has ... hitherto escaped special recognition*”. Muito se acrescentou desde então, tendo sido reconhecido tratar-se de uma doença granulomatosa sistémica, sem no entanto se esclarecerem alguns aspectos da doença. Em 1999, decorreu uma reunião conjunta da American Thoracic Society (ATS), da European Respiratory Society (ERS) e da World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG), no intuito de se definirem consensos diagnósticos e terapêuticos, os quais foram adoptados pelas ATS e ERS¹. Actualmente, são conhecidos os dados clínicos, a abordagem diagnóstica, o efeito benéfico a curto prazo da corticoterapia, a incidência e prevalência, a influência de alguns factores genéticos e as características imunológicas do início da doença. Estão ainda por definir testes preditivos da progressão da doença, o papel da corticoterapia na história natural da doença, a duração óptima da terapia, a existência de terapêuticas menos agressivas que a corticoterapia, o mecanismo pelo qual os factores genéticos alteram a expressão da doença, o mecanismo de lesão pulmonar e fibrose, os mecanismos que resultam em doença persistente e a causa da sarcoidose.

A propósito do caso clínico apresentado salientam-se alguns aspectos controversos desta entidade nosológica, nomeadamente o não esclarecimento da sua história natural e prognóstico, com as implicações terapêuticas controversas consequentes. Realça-se a necessidade de identificação de marcadores com uso na prática clínica, tanto diagnósticos como preditivos da evolução da doença.

CASO CLÍNICO

Apresenta-se caso clínico de doente do sexo masculino, 51 anos de idade com antecedentes pessoais patológicos irrelevantes, com actividade laboral numa cimenteira.

Inicia queixas de dispneia sibilante para médios esforços, tosse seca, cansaço fácil e perda ponderal não quantificada, com evolução de um ano. Ao exame objectivo apresenta crepitações bibasais à auscultação pulmonar, sem outras alterações. O estudo realizado revelou: hemograma com leucograma dentro dos parâmetros da normalidade, LDH 465 U/L, restantes parâmetros da bioquímica sérica e sumária de urina dentro dos valores de referência, Velocidade de Sedimentação (VS) 53mm; hiper-gamaglobulinémia policlonal (IgG 28,10g/L; IgA 5,73g/L; IgM 6,88g/L; IgE 378 UI/ml); SACE 87 U/L; Anticorpos antinucleares positivos (padrão granular denso); marcadores reumáticos e tumorais negativos (PSA, CA19.9, NES, CEA); PCR negativa. Os testes cutâneos por método de picada demonstraram reactividade cutânea a ácaros do pó doméstico e ácaros de armazenamento; o doseamento sérico de IgE específica a *Lepidoglyphus destructor* foi <0,35 KU/l (classe 0) e o doseamento de IgE específica a *Tyrophagus putrescentiae* foi de 0,9 KU/l (classe 2). A telerradiografia do tórax revelou opacidades de predomínio reticular e micro-nodular dispersas em ambos os hemitórax, com predomínio nas regiões para-hilares e basais (figura 1); o Estudo Funcional Respiratório revelou padrão ventilatório misto com DLCO diminuída (quadro 1); a gasometria revelou hipoxémia. A Tomografia Axial Computorizada (TAC) toracoabdominal revelou extensas áreas de fibrose em ambos os pulmões mais evidentes nos lobos inferiores, múltiplas adenopatias mediastino-hilares, e não documentou alterações abdominais (figura 2). A Broncofibroscopia (BFO) revelou árvore brônquica permeável com granulomas dispersos da parede. Foram realizados: a) lavado



Figura 1 – Telerradiografia do tórax: “opacidades de predomínio reticular e micronodular, dispersas em ambos os hemitórax com predomínio nas regiões para-hilares e basais”.

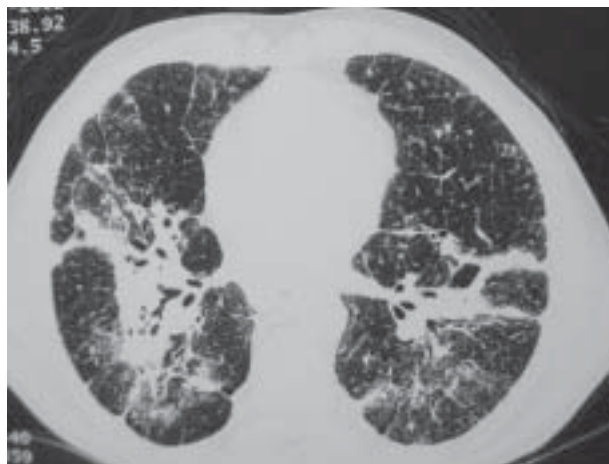


Figura 2 – TAC torácica: “extensas áreas de fibrose em ambos os pulmões mais evidentes nos lobos inferiores, múltiplas adenopatias mediastino-hilares”.

broncoalveolar (LBA) que revelou alveolite linfocítica (170 células/mm³ com 50% de linfócitos e 50% de macrófagos) com relação CD4/CD8 elevada (7,64); b) aspirado brônquico, cujo esfregaço revelou “células ciliadas reacionais, células inflamatórias e PMN, ausência de células neoplásicas, pesquisa de micobactérias negativa”; c) escovado cujo esfregaço revelou “células brônquicas ciliadas reacionais, células inflamatórias, macrófagos e metaplasia epidermóide com displasia ligeira”; d) biópsia pulmonar cujo estudo anatomo-patológico revelou “fragmentos de parênquima pulmonar justabrônquico mostrando numerosos granulomas epitelióides, não necrotizantes e com células gigantes tipo multinucleadas de Langhans, escassa coroa linfocitária e sem resposta inflamatória exuberante de parênquima pulmonar. Estas características apontam para sarcoidose. Fragmentos colhidos no brônquio lobar médio correspondem a epitélio respiratório sem alterações”; realizou ainda ecografia abdominal e endoscopia digestiva alta que se revelaram normais. ECG sem alterações.

Quadro I – Estudo funcional respiratório: evolução

2002	Março	Mai	Outubro
CVF	58	63	67
VEMS	52	48	55
IT	65	65	67
DEMA			83
DEM 50	14	18	22
R	165	259	192
VR	95	118	103
DLCO	diminuído	diminuído	



Figura 3 - Telerradiografia do tórax: “em ambos os andares médios e inferiores, múltiplas imagens em estria – lesões fibróticas”.

Foi submetido a mediastinoscopia de Carlens com “exploração das grandes cadeias ganglionares peritraqueais e biópsias destas”. Foi observada a “presença de múltiplas adenopatias, de tom amarelo palha, sugestivas macroscopicamente de sarcoidose”. O estudo histopatológico da peça operatória revelou: “numerosos granulomas epitelióides não necrotizantes e hialinizantes – sarcoidose”.

Inicia terapêutica com metilprednisolona oral (1 mg/kg/dia), associada a terapia inalada (fluticasona 500 mg 2id e salmeterol 50mg 2id). Aos 6 meses de evolução, apresenta-se assintomático. Foi realizado estudo laboratorial e imagiológico para reavaliação, que revelou: hemograma,

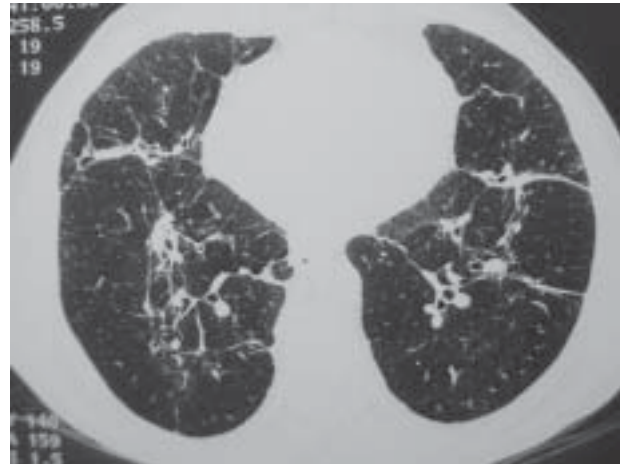


Figura 4 - TAC torácica: “evidentes alterações de fibrose, com distorções vasculares, mais evidentes nos segmentos inferiores dos lobos superiores e nos lobos inferiores, no entanto melhoria das áreas de densificação parenquimatosa grosseira em relação ao exame anterior, adenopatias na loca de Baretty e subcarínicas”.

bioquímica sérica, sumária de urina e Imunoglobulinas séricas dentro dos parâmetros da normalidade; VS 7mm; SACE 15 U/L; Anticorpos antinucleares negativos; Marcadores reumáticos e tumorais negativos; PCR negativa. A telerradiografia do tórax revelou “em ambos os andares médios e inferiores, múltiplas imagens em estrias - lesões fibróticas” (figura 3). O Estudo Funcional Respiratório revelou padrão ventilatório misto (quadro 1) e a gasometria não apresentou alterações. A TAC toracoabdominal revelou “evidentes alterações de fibrose, com distorções vasculares, mais evidentes nos segmentos inferiores dos lobos superiores e nos lobos inferiores, no entanto melhoria das áreas de densificação parenquimatosa grosseira em relação ao exame anterior, adenopatias na loca de Baretty e subcarínicas; sem alterações abdominais” (figura 4). A BFO realizada não demonstrou alterações morfológicas, tendo sido realizados: a) LBA – alveolite linfocítica com relação CD4/CD8 de 4,81 e b) Aspirado brônquico com pesquisa de

micobactérias negativa. Manteve corticoterapia sistêmica, mantendo-se assintomático.

DISCUSSÃO

Neste caso, o correcto enquadramento clínico da dispneia sibilante conduziu ao diagnóstico de sarcoidose, que é uma doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida¹. Os estudos epidemiológicos disponíveis, em paralelo com o esclarecimento do tipo de resposta inflamatória, permitem propor que a doença resultará da exposição a agente ambiental específico em indivíduo geneticamente susceptível, com o desenvolvimento duma resposta imune celular exagerada conduzindo à formação de granulomas. Sendo a raça um factor de risco reconhecido e atendendo à descrição de casos em agregados familiares, é de admitir a importância dos factores genéticos na etiopatogenia da sarcoidose. A análise HLA das famílias afectadas sugere uma transmissão genética poligénica, em que os génotipos mais frequentemente encontrados foram HLA-A1 e HLA-B8 da classe I e HLA-DR3 da classe II^{2,3}. Quanto ao antigénio implicado têm-se acumulado várias hipóteses propondo o envolvimento de agentes ambientais, ocupacionais ou infecciosos, sem no entanto nenhuma ter sido comprovada^{1,4}. Neste caso não se documentou antecedentes familiares de sarcoidose, nem suspeita de agente ambiental suspeito.

Apesar de a etiologia da sarcoidose permanecer desconhecida, esta doença é caracterizada por eventos imunopatológicos identificados⁴, tratando-se de uma reacção mediada por células. Sumariamente, ocorre uma acumulação sistêmica de células T activadas, predominantemente expressando o fenótipo CD4, e macrófagos. O evento imunopatológico final é a formação de granuloma, em resposta a estímulo específico que induz uma resposta local mediada por células T tipo Th₁, o qual,

por ser persistente, resulta na estimulação crónica de macrófagos, cujos mediadores inflamatórios libertados perpetuam a acumulação de células Th₁, contribuindo para a estrutura do granuloma. A resposta Th₁ persistente tem sido associada à fibrose que ocorre na sarcoidose, enquanto que um desvio para Th₂ tem sido associada à resolução do granuloma com ou sem fibrose. Permanecem por esclarecer os mecanismos imunológicos da progressão e da resolução da doença.

A distribuição dos granulomas sarcóides é sistêmica, com localizações predominantes nos gânglios linfáticos, pulmão, fígado, baço e pele, podendo qualquer órgão estar atingido. Apesar da etiologia desconhecida e da diversidade de apresentação clínica, a sarcoidose é uma doença com abordagem diagnóstica consensual¹, obedecendo ao cumprimento de três critérios: apresentação clínica e radiológica compatível; evidência histológica de granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças granulomatosas.

Apresentação clínica e radiológica A apresentação clínico-radiológica depende de factores como a raça, a duração da evolução da doença, o local e extensão da doença e a actividade do processo granulomatoso. Neste doente, o quadro clínico caracterizou-se por rebate constitucional insidioso, tal como pode ocorrer com 1/3 dos doentes e manifestação pulmonar grave. O envolvimento pulmonar ocorre em 90% dos doentes, ainda que apenas 40 a 60% tenham sintomatologia respiratória (dispneia, tosse seca, desconforto torácico e ocasionalmente hemoptises). A tradução radiológica do envolvimento intra-torácico é definida em cinco estádios (quadro 2). Este doente apresentava um envolvimento pulmonar bilateral, poupando o mediastino, enquadrando-se num estádio III. A radiologia convencional não foi concordante com a TAC, uma vez que demonstrava o envolvimento mediastínico, além de caracterizar a natureza do envolvimento pulmonar, descrevendo extensas áreas de fibrose. A sarcoidose apresenta um

Quadro II – Estadiamento. Classificação em função dos achados radiológicos (radiologia convencional)

Estádio	Características
0	Telerradiografia do tórax normal
I	Linfadenopatia hilar bilateral
II	Linfadenopatia hilar bilateral e Infiltrado pulmonar
III	Infiltrado pulmonar (sem Linfadenopatia hilar bilateral)
IV	Fibrose pulmonar

conjunto de parâmetros laboratoriais e funcionais que não são diagnósticos *per se*, mas que têm valor no diagnóstico diferencial, e também como marcadores de actividade e/ou gravidade da doença. O hemograma pode revelar anemia e/ou leucopenia, a VS habitualmente está elevada e observa-se uma hipergamaglobulinémia policlonal, a qual traduz a activação policlonal dos linfócitos B; a hipercalcúria com ou sem hipercalcémia quando presente indica actividade do granuloma e resulta da alteração da produção de 1,25-(OH) 2-D3 (calcitriol) pelas células de Langhans, podendo consequentemente resultar em envolvimento renal. O SACE elevado⁴ tem uma sensibilidade diagnóstica de 57% e especificidade de 91%, não tendo deste modo valor diagnóstico pois pode ocorrer em muitas patologias. No entanto valores superiores a pelo menos o dobro do normal são raros noutras doenças⁵. Neste doente, os parâmetros laboratoriais encontrados foram o aumento da VS e do SACE e a hipergamaglobulinémia policlonal. A avaliação funcional respiratória traduziu o que habitualmente ocorre nesta patologia: síndrome restritivo com diminuição do DLCO, com componente obstrutivo nos casos de sarcoidose endobrônquica, o que foi evidenciado neste doente pela observação de granulomas endobrônquicos na BFO. O LBA apresentou uma alveolite linfocítica com uma relação CD4/

/CD8 elevada (normal – 1,2 a 1,6:1), o que se encontra neste caso. Costabel⁶ descreve que a relação CD4/CD8 > 3,5 tem uma sensibilidade de 53%, especificidade de 94%, VPP 76% e VPN 85%, no diagnóstico de sarcoidose.

Neste doente não se evidenciou o envolvimento extra-pulmonar, o qual poderia ser variável: adenopatias (móveis e não dolorosas) em 32% dos casos; hepatomegália em 27% dos casos, usualmente anomalias da função hepática sem repercussão como hipertensão portal ou insuficiência hepática, ainda que em dados anatomo-patológicos de autópsias o envolvimento hepático atinja 50 a 80% dos casos; lesões cutâneas em 23% dos casos; uveíte (17%); envolvimento dos nervos periféricos (15%); esplenomegália, habitualmente mínima (13%); artrite (10%); atingimento cardíaco, o qual pode manifestar-se com um espectro amplo, variando de arritmias até morte súbita (5%); aumento das glândulas salivares (5%); edema da mucosa nasal (5%) e paralisia facial (2%). A pele encontra-se envolvida em 25% dos casos, sendo duas as manifestações cutâneas clinicamente importantes e facilmente reconhecíveis: eritema nodoso e lupus pernio, sendo o eritema nodoso a lesão major da sarcoidose aguda.

Evidência histológica de granulomas não caseosos A confirmação histológica da doença é fundamental. O local para a realizar a biópsia é variável e decorre da apresentação clínica, sendo possível a biópsia de parênquima pulmonar (transbrônquica ou a céu aberto), pele, lábios ou gânglios linfáticos, mediastínicos ou periféricos. O estudo histopatológico das biópsias realizadas neste doente, pulmonar (transbrônquica) e ganglionar mediastínica, comprovou a presença de granulomas não caseosos sugestivos de sarcoidose. Os granulomas sarcóides são caracteristicamente granulomas de células epitelióides, compactos e não caseosos, cuja porção central consiste em linfócitos T CD4, rodeados de linfócitos T CD8. Podem resolver ou sofrer alterações fibróticas com início na periferia

e evoluindo para o centro até terminar em fibrose completa do granuloma sarcóide.

Exclusão de outras doenças granulomatosas. Outras doenças cursam com granulomas (tuberculose, infecções fúngicas, beriliose, por exemplo), sendo fundamental a exclusão destas para o diagnóstico de sarcoidose.

ESTADIAMENTO E PROGNÓSTICO

Uma vez feito o diagnóstico é imperativo definir a extensão e gravidade da doença, avaliar a estabilidade/probabilidade de evolução e determinar se o tratamento beneficiará o doente. São aspectos que permanecem controversos, uma vez que a expressão clínica, a história natural e também o prognóstico da sarcoidose são muito variáveis, não estando definidos marcadores preditivos de evolução e prognóstico da doença. Há poucos estudos que analisam a história natural da doença, e a maioria é confundida com o uso de corticoterapia, alterando eventualmente o curso natural da doença.

Actualmente, o estadiamento baseia-se na apresentação radiológica do envolvimento pulmonar (quadro 2), proposto por Wurm em 1958 e que tem vindo a ser adoptado como indicador de prognóstico. No entanto tal não é satisfatório pois não traduz realmente o envolvimento pulmonar, e consequentemente não se correlacionará com a extensão e gravidade da doença. Está descrito que a TAC apresenta uma maior sensibilidade na detecção de granulomas e adenopatias, não alterando o diagnóstico ou tratamento. No entanto, como é documentado neste caso, a radiologia convencional caracteriza este doente num estágio III e a TAC esclarece não só a gravidade do envolvimento pulmonar, como também o envolvimento mediastínico. A cintigrafia com gálio detecta a inflamação pulmonar de qualquer etiologia, mas tem utilidade limitada, quer diagnóstica quer prognóstica, porque

não se correlaciona com a actividade da doença. A avaliação funcional respiratória é importante como parâmetro preditivo da evolução pulmonar.

A evolução dos granulomas para fibrose ou resolução é imprevisível e tal reflecte-se na variabilidade da evolução da doença. Está descrito que 60% dos doentes têm remissão espontânea, quer clínica quer radiológica, em 2 anos, 20% resolvem com tratamento e 10 a 20% evoluem mesmo sob corticoterapia. O que não está esclarecido é a objectividade de indicadores clínicos, laboratoriais e/ou radiológicos da evolução da doença. Há vários factores, quer epidemiológicos, quer clínicos, radiológicos e imunológicos que têm sido associados a melhor ou pior prognóstico.

Factores epidemiológicos¹⁻³ Apesar de ter uma distribuição universal, afectando ambos os sexos, todas as raças e idades, a sarcoidose tem uma incidência variável, registando-se as prevalências mais elevadas na população escandinava e afro-americana. São também os afro-americanos que têm formas de apresentação clínica de pior prognóstico. Além destes factores raciais, tem sido descrito que os factores genéticos, nomeadamente os marcadores HLA reflectem o local de envolvimento e consequentemente o prognóstico. Um estudo realizado em escandinavos sugere um prognóstico favorável relacionado com o haplotipo DR17, enquanto que os haplotipos DR15 e DR16 sugerem pior evolução. Outro estudo realizado em checos e italianos, correlaciona um bom prognóstico com HLA-DR3. Muitos outros estudos têm sido publicados, sem no entanto se ter esclarecido qualquer relação entre o fenótipo HLA e o curso clínico. A doença atinge predominantemente adultos jovens (idade inferior a 40 anos) com um pico entre os 20-29 anos, e tem sido descrito que a idade de início da doença superior a 40 anos é factor associado a pior prognóstico.

Factores clínicos.^{1,2} Também o início e a extensão da doença têm sido correlacionados com a evolução da doença, sendo que o início agudo com eritema

nodoso ou linfadenopatia hilar bilateral assintomática está associado a uma resolução rápida e espontânea em > 80 % dos casos, enquanto que o início insidioso, especialmente com lesões extratorácicas múltiplas pode progredir para fibrose progressiva, pulmonar e de outros órgãos. Também a hipercalcemia tem sido descrita como factor de pior prognóstico. O envolvimento do sistema nervoso central e/ou cardíaco têm sido associados a uma maior mortalidade.

Quanto aos parâmetros radiológicos definidos no estadiamento, está associado a resolução espontânea os doentes do estágio 0 e 55 a 90% dos doentes com estágio I, 40 a 70% dos doentes em estágio II, 10 a 20% dos doentes em estágio III e 0% dos doentes em estágio IV.

O prognóstico para os doentes dos estádios II e III é variável. A radiologia convencional não discrimina realmente a inflamação activa da fibrose, sendo o caso apresentado ilustrativo desse problema, pelo que a definição de estadiamento depende dos sintomas iniciais e compromisso funcional.

Tem sido descrito o bom prognóstico associado à documentação de relação CD4/CD8 elevada (>3,5), bem como à descida destes parâmetros imunológicos². Neste doente, a elevada relação CD4/CD8 no LBA e a sua descida após tratamento, constituem um parâmetro sugestivo de bom prognóstico.

Neste caso o doente apresenta vários factores de mau prognóstico: idade, sexo, ausência de apresentação clínica favorável e gravidade radiológica. Por outro lado apresenta ausência de factores descritos como de mau prognóstico, nomeadamente o envolvimento cardíaco, lesões extratorácicas e hipercalcemia, e apresenta dados imunológicos sugestivos de bom prognóstico,.

Com o progressivo esclarecimento da imunopatogénese da sarcoidose, vários parâmetros genéticos e imunológicos têm sido propostos na identificação destes doentes e seu estadiamento, uma vez

que os parâmetros utilizados são insatisfatórios, como é exemplo este caso. Como já referido os marcadores genéticos propostos são vários e traduzem a heterogenicidade da doença, não constituindo valor uniforme de identificação diagnóstica e prognóstica. Quanto aos parâmetros imunológicos, também não se conhece a sua sensibilidade e especificidade como avaliação prognóstica, mas admite-se a correlação desses mediadores com a actividade da doença. Os marcadores séricos são o SACE, com o valor limitado já referido, e porções extramembranas de receptores de citocinas como o TNF-RI e sIL-2R, bem como do-seamento de citocinas no LBA, tais como TNF- α e IL-2, cuja utilidade permanece aquém da aplicabilidade na prática clínica actual, uma vez que nenhum marcador sérico ou do LBA está validado como preditivo da progressão da doença ou da resposta ao tratamento.

TRATAMENTO

O tratamento adequado da sarcoidose não é conhecido. Sabe-se que a corticoterapia tem benefícios nos efeitos agudos dos granulomas pulmonares, no entanto não se conhecem os seus efeitos na história natural da doença. O tratamento indicado é a corticoterapia (prednisolona) sistémica na dose de 20-40mg/dia, estando indicado no grupo de doentes que beneficiam do tratamento, ou seja aqueles que não têm remissão espontânea e aqueles que não apresentam irreversibilidade. Tal como exposto anteriormente, e inerente à imprevisibilidade e ausência de marcadores preditivos de evolução de doença, a definição de critérios para introdução terapêutica tem sido sobejamente discutida, sendo considerada em sintomáticos com evidência de deterioração funcional e radiológica pulmonar ou doentes com envolvimento extratorácico. Define-se que os assintomáticos com envolvimento pulmonar exclusivo não necessitam

de tratamento. Os doentes com fibrose terão doença irreversível. Um estudo multicêntrico⁷ realizado pela British Thoracic Society propõe que os doentes com sarcoidose pulmonar assintomáticos, mas sem regressão radiológica, após um período expectante de 6 meses, devem ser submetidos a corticoterapia sistémica prolongada, uma vez que estes doentes têm benefício, pelo menos funcional. Descrevem também que 50% dos doentes que nesse período não necessitam de corticoterapia para controlo dos sintomas têm resolução espontânea nesse período.

De acordo com os parâmetros radiológicos, este doente apresentava um quadro sugestivo de fraca resposta ao tratamento (fibrose). A gravidade clínica, quer sintomatológica quer funcional, associada a parâmetros imunológicos indicadores de bom prognóstico, apesar da gravidade radiológica, impuseram a introdução de corticoterapia sistémica, que resultou em melhoria clínico-radiológica e imunológica, evidenciada pela reavaliação aos 6 meses de tratamento.

A resposta clínica ao tratamento foi francamente positiva, caracterizada por resolução sintomatológica acompanhada de melhoria dos parâmetros laboratoriais, designadamente a VS, o SACE e a hipergamaglobulinémia, que normalizaram. Também a BFO não evidenciou alterações, e os parâmetros imunológicos do LBA melhoraram. O estudo radiológico por TAC também evidenciou a resposta positiva ao tratamento, com melhoria da densificação parenquimatosa pulmonar e regressão parcial do envolvimento ganglionar mediastínico. A evolução funcional respiratória não acompanhou a evolução clínica observada. Admitindo que o padrão restritivo será devido a fibrose, não se esperaria grandes melhorias nesta reavaliação funcional; já no componente obstrutivo, descrito como decorrente da presença de granulomas endobrônquicos, seria de esperar melhoria, uma vez que se documentou a regressão de tais granulomas (BFO).

Outro aspecto não consensual relativamente à sarcoidose é a duração do tratamento. Não estando

definida, a evolução clínica continuará a ser um indicador precioso no acompanhamento dos doentes, em cada caso.

FACTORES PREDITIVOS DE PROGNÓSTICO E DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Os dados que a literatura acumula não são suficientes para esclarecer a história natural da doença, ou melhor, são insuficientes para definir o uso de marcadores de prognóstico, e consequentemente preditivos de resposta ao tratamento, pois não sabemos perante cada doente qual vai ser a sua evolução. Os factores descritos como de bom ou pior prognóstico da evolução da doença, muitas vezes entrecruzam-se no mesmo doente. A propósito deste caso, o qual apresenta dados clínicos, radiológicos e imunológicos díspares em termos de valor preditivo na evolução da doença, exemplifica-se a necessidade de identificação de marcadores imunológicos com uso na prática clínica, particularmente diagnósticos e preditivos da evolução da doença.

Associadamente à compreensão da patogénese da sarcoidose, um dos objectivos dos estudos imunológicos é a identificação de marcadores, como antígenos de superfície e produção de citocinas, que possam ser utilizados na abordagem dos doentes, não só em termos prognósticos, mas também para definir diferentes fases de doença com directo interesse no estadiamento e abordagem terapêutica inerente.

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 736-755.

2. Pasturenzi L, Martinetti M, Cuccia M *et al.* HLA Class I, II and III polymorphism in Italian patients with sarcoidosis. *Chest* 1993; 104: 1170-1175
3. Martinetti M, Tinelli C, Vitèzslav K *et al.* "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 557-564
4. Comron M, du Bois RM. Immunological mechanisms in sarcoidosis. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 543-554
5. Allen RK. A review of angiotensin converting enzyme in health and disease. *Sarcoidosis* 1991; 8: 95
6. Costabel U. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (S1): 211
7. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF *et al.* British Thoracic Society Sarcoidosis study: effects of long term corticosteroid treatment. *Thorax* 1996; 51: 238-247.