

Sarcoidose renal*

MARIA ENEDINA CLAUDINO DE AQUINO¹, ROBERTA KARLA BARBOSA DE SALES¹,
JOSÉ ANTÔNIO FREIRE DOS SANTOS², ANA LIDIA RÉGIS³, NELSON MORRONE⁴

Em uma mulher de 62 anos, branca, em avaliação pré-operatória de facectomia, foram detectadas alterações urinárias, tendo sido firmados os diagnósticos de calculose renal esquerda e exclusão renal homolateral. No pré-operatório da nefrectomia foram evidenciados processo pulmonar intersticial bilateral e adenopatia torácica, cuja investigação foi adiada para após a cirurgia. No rim retirado foram detectados granulomas epitelióides não necrotizantes, o mesmo ocorrendo posteriormente em biópsia transbrônquica. A paciente foi tratada com metilprednisolona, com discreta melhora pulmonar, o que não ocorreu com a função renal. O diagnóstico final foi de sarcoidose com envolvimento pulmonar, ganglionar torácico e renal. (*J Pneumol* 2001;27(3):163-166)

Renal sarcoidosis

In a 62-year-old white woman, submitted to preoperative evaluation for facectomy, urinary alterations were detected. The diagnosis established included left-sided kidney stones and homolateral exclusion. At pre-nephrectomy, interstitial widespread lung disease and thoracic adenopathy were evidenced and their investigation was postponed to after surgery. In the removed kidney, non caseous epithelioid granulomas were found. Later, transbronchial biopsy disclosed this same aspect. The patient was treated with methylprednisolone and presented slight pulmonary improvement, though no amelioration in renal function occurred. Final diagnosis was sarcoidosis with lung, thoraco-lymphatic and renal involvement.

Descritores – Sarcoidose. Insuficiência renal. Sarcoidose pulmonar.

Key words – Sarcoidosis. Kidney failure. Pulmonary sarcoidosis.

INTRODUÇÃO

Sarcoidose é doença multissistêmica caracterizada por granulomas epitelióides não caseosos e de etiologia desconhecida; mais comumente, acomete pessoas jovens, sendo os comprometimentos torácico (ganglionar e parenquimatoso pulmonar), cutâneo e ocular os mais co-

muns. O envolvimento renal é verificado em 20 a 30% em necropsias de portadores de sarcoidose⁽¹⁾, mas raramente sua confirmação é verificada em vida⁽²⁻⁵⁾.

No presente trabalho é relatado o caso de uma paciente com sarcoidose torácica e com comprometimento renal diagnosticado em vida.

As finalidades do presente relato são várias: 1) apresentação do primeiro caso, ao melhor do nosso conhecimento, do comprometimento renal diagnosticado em vida na literatura latino-americana; 2) estimular o estudo sistêmico da função renal em sarcoidóticos; e 3) estimular a pesquisa da sarcoidose em casos de insuficiência renal.

RELATO DO CASO

Mulher, 62 anos, branca, casada, prendas do lar, natural e procedente de São Paulo. Em avaliação pré-operatória de facectomia, queixou-se de anorexia e emagrecimento de 8kg nos últimos meses associados à tosse com expectoração branco-amarelada escassa e dispnéia aos grandes esforços. Nos exames laboratoriais foram constatadas alterações da função renal caracterizadas por uréia e creatinina sanguíneas aumentadas (56 e 1,6mg/dl, respectivamente). O sedimento urinário revelou, como anormalidade, leucocitúria (300/campo); na urocultura houve

* Trabalho realizado no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo – Serviço de Pneumologia e Anatomia Patológica. Apresentado em parte no VIII Congresso Paulista de Pneumologia e Tisiologia em 5 de novembro de 1999.

1. Médica Residente do Serviço de Pneumologia.
2. Médico do Serviço de Pneumologia.
3. Médica do Serviço de Anatomia Patológica.
4. Chefe da Clínica de Pneumologia.

Endereço para correspondência – Av. 11 de Junho, 980, apt° 801 – 04041-003 – São Paulo, SP. Tels. (11) 5575-2212/9622-9095; E-mail: meca1@uol.com.br

Recebido para publicação em 3/3/00. Reapresentado em 11/12/00. Aprovado, após revisão, em 11/1/01.



Figura 1 – Radiografia do tórax em PA. Infiltrado intersticial difuso, adenopatia hilar bilateral.

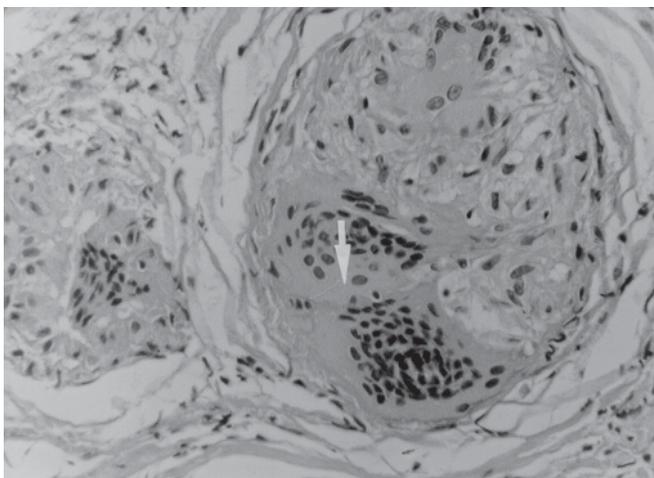


Figura 3 – Tomografia do tórax de alta resolução. Infiltrado intersticial periférico e medular pulmonar, com nódulos peribroncovasculares, espessamento septal, nódulos subpleurais e gânglios mediastinais.

crescimento de *E. coli* em número superior a 100.000 colônias/ml. O hemograma era normal, com 6.300 leucócitos/mm³, Hb de 13,6g/dl e Ht de 40,6%. A uretrocistografia demonstrou cálculo renal à esquerda, com exclusão do rim homolateral, e rim direito normal. Cintilografia renal demonstrou atrofia renal esquerda (8,1 x 5,9cm), com acentuado déficit funcional, sendo o rim direito responsável por 91% da função tubular. Na avaliação pneumológica foram constatados estertores crepitantes no terço inferior de ambos os hemitórax e, na radiografia do tórax (Figura 1), processo intersticial bilateral difuso, micronodular; a espirometria e a saturação de O₂ em repouso eram normais. Como foi considerado que a

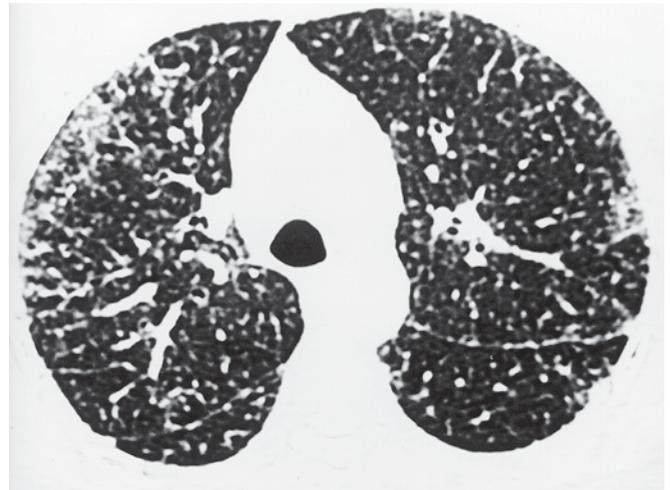


Figura 2 – Biópsia renal. Granuloma epitelióide intersticial, glomerulosclerose, arteriosclerose, tireoidização renal (HE, 400x).

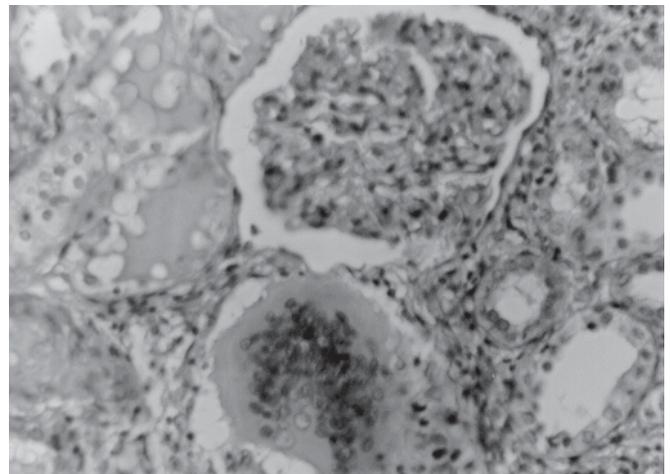


Figura 4 – Biópsia transbrônquica. Granulomas não confluentes (HE, 400x).

nefrectomia era mais urgente e que não havia contra-indicação para esta, a investigação pneumológica foi adiada para após a cirurgia, que decorreu sem anormalidades. O exame da peça revelou rim contraído, pesando 79 gramas; na microscopia foram evidenciados granulomas epitelióides não confluentes, não necrotizantes, com distribuição difusa, cortical e intersticial, isto é, periglomerular, perivascular e peritubular e com células multinucleadas do tipo corpo estranho em torno de material amorfo (tireoidização renal), arteriosclerose e glomerulosclerose; pesquisa de fungos e BAAR, negativa (Figura 2). Nova avaliação pneumológica, realizada um mês após a cirurgia, não demonstrou alterações no exame físico e na radiografia do tórax; tomografia computadorizada de alta resolução revelou processo intersticial periférico e medular pulmonar, com nódulos peribroncovasculares, espessa-

mento septal, nódulos subpleurais, zonas em vidro fosco e adenopatia mediastinal (Figura 3). A espirometria revelou CVF 2,25L (85%), VEF₁ 1,78L (83%), VEF₁/CVF 79,1%. Na biópsia transbrônquica foi visualizado processo inflamatório crônico granulomatoso, com múltiplos granulomas epitelióides não necrotizantes, não confluentes e com células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho; a pesquisa de fungos e BAAR foi negativa (Figura 4).

Com o diagnóstico de sarcoidose pulmonar, ganglionar torácica (estádio II) e renal, a paciente foi submetida à pulsoterapia semanal com um grama de metilprednisolona.

Após seis ciclos, a TC revelou discreta diminuição das áreas em vidro fosco em relação à anterior; a espirometria revelou CVF 2,34L (81%), VEF₁ 1,88L (88%) e VEF₁/CVF 80%; a saturação de O₂ em repouso foi 96% e a de exercício, 87%. A uréia e a creatinina sanguíneas mantiveram-se em níveis elevados (51 e 1,4mg/dl, respectivamente).

DISCUSSÃO

Em nossa paciente, o diagnóstico de sarcoidose com envolvimento ganglionar torácico, pulmonar e renal é baseado no quadro clínico e nas biópsias. No fragmento pulmonar e no produto da nefrectomia foram demonstrados granulomas epitelióides não necrotizantes, com pesquisa de fungos e BAAR negativa. Outras granulomatoses poderiam ser a causa deste envolvimento renal e/ou pulmonar, como Wegener, poliangeíte microscópica, glomerulonefrite rapidamente progressiva, Churg-Strauss, periarterite nodosa, glomerulonefrite antimembrana basal glomerular, tuberculose, Whipple, nefropatia induzida por drogas⁽⁶⁾, além de beriliose e pneumonia de hipersensibilidade. A tuberculose entre nós merece destaque especial pela sua freqüência e, quando envolve o rim, o faz, em geral, isoladamente, sendo incomum a concomitância de comprometimento torácico, pois a tuberculose renal é usualmente causada pela reativação de foco de disseminação hematogênica ocorrida vários anos antes. Outro argumento importante contra a tuberculose é a raridade de comprometimento ganglionar em adultos imunocompetentes; a adenopatia torácica, por outro lado, é altamente sugestiva de sarcoidose em adultos com processo pulmonar intersticial, caracterizando o estágio II; a concomitância de lesões pulmonares é relatada em 90% dos casos de comprometimento renal^(2,7-9).

A resposta pulmonar ao corticóide, embora não muito marcante, é favorável ao diagnóstico de sarcoidose, pois a probabilidade de piora acentuada de processos infecciosos pela corticoterapia é muito grande.

O diagnóstico de várias angeítes pode ser afastado pelo quadro clínico e pela biópsia renal, de acordo com um grupo internacional para estudo do antígeno ANCA⁽⁶⁾; es-

tes autores reviram 157 biópsias renais com suspeita de vasculite e provenientes de 12 centros europeus, tendo adotado a seguinte classificação para os granulomas: 1) reação granulomatosa, definida como destruição dos glomerulos com acúmulo de células epitelióides e/ou células gigantes; a contrapartida inespecífica e não granulomatosa foi definida como infiltrado periglomerular; 2) todos os demais granulomas foram classificados como intersticiais, podendo ter distribuição perivascular, periglomerular e peritubular (ausência de remanescentes glomerulares caracterizam o segundo tipo). Reação granulomatosa em vários estágios foi evidenciada em 16 pacientes, em nenhum dos quais foi diagnosticada sarcoidose; os autores afirmam ser raro o envolvimento intersticial em Wegener, que seria característico de doenças sistêmicas, como ocorreu em nossa paciente. Outras granulomatoses pulmonares, como beriliose, lues, pneumonia por hipersensibilidade, podem também ser afastadas como causa da granulomatose, pois não comprometem o rim e o quadro clínico-radiológico também difere.

O comprometimento renal na sarcoidose é raro; o comprometimento da função renal na paciente foi demonstrado no pré-operatório da nefrectomia, cuja indicação foi a ausência de função em órgão contraído, com cálculo, e sede de processo infeccioso. A demonstração de granulomas no rim foi completamente inesperada e só foi valorizada após a elucidação da doença pulmonar.

A primeira descrição de sarcoidose renal diagnosticada em vida foi feita em 1955 por Berger e Relman⁽¹⁰⁾; estes autores fizeram referência ao comprometimento, em geral de grau mínimo, verificado em autópsias e à insuficiência renal em sarcoidóticos por hipercalcemia e nefrocalcinose; referiram ainda ser possível o envolvimento renal por outras causas não relacionadas à sarcoidose. O paciente descrito era negro, com 38 anos e com sintomas gerais; a radiografia do tórax sugeria sarcoidose, o mesmo ocorrendo com anormalidades no exame físico (adenopatia periférica, rash cutâneo, conjuntivite, febre). As anormalidades urinárias eram caracterizadas por proteinúria, cilindrúria, leucocitúria e hematúria; a uréia e a creatinina sanguíneas estavam elevadas. Biópsia renal a céu aberto demonstrou numerosos granulomas epitelióides, intersticiais, além de alterações glomerulares. A resposta ao corticóide foi excelente, com normalização da função renal, mas nova biópsia renal demonstrou estabilização das lesões. Após algumas semanas, o corticóide foi suspenso, tendo havido piora da função renal em pouco tempo. A reinstalação do corticóide induziu à nova normalização da função renal.

Na base de dados *Lilacs* não há nenhum trabalho publicado referente à sarcoidose renal, mas no *Medline* são referidas algumas dezenas de relatos de caso; nestes relatos predominam os casos de insuficiência renal diagnosti-

cados em pacientes com sarcoidose, sendo muito mais raros os diagnósticos de sarcoidose em insuficientes renais.

Entretanto, o estudo sistemático da função renal em sarcoidóticos ou, inversamente, a pesquisa de sarcoidose como causa de insuficiência renal não têm sido relatados com freqüência. Exceções são os trabalhos de Coutant *et al.*⁽³⁾ e MacSearraigh *et al.*⁽⁸⁾; os primeiros relataram 11 casos de insuficiência renal por sarcoidose em crianças, diagnosticados por biópsia renal e observados em seis centros pediátricos franceses em 16 anos; os últimos procuraram ativamente envolvimento renal em 90 pacientes com sarcoidose através de proteinúria, hematúria, hipertensão arterial, proteínas séricas, cálcio e fósforo séricos, ácido úrico, creatinina e capacidade de concentração urinária, tendo diagnosticado nove casos (10%).

O comprometimento renal na sarcoidose manifesta-se geralmente por proteinúria, aumento da creatinina sérica, diminuição da capacidade de concentração urinária, hipercalcemia, hipercaleiúria e alterações no sedimento urinário (cilindrúria, hematúria, leucocitúria) em porcentagens variáveis de 10 a 40%^(8,11); a calcinose renal como a primeira manifestação da doença é rara. A insuficiência renal pode ser aguda ou crônica, havendo a sugestão de procurar sarcoidose em casos de origem obscura e, principalmente, se houver hipercalcemia⁽⁹⁾.

As causas mais comuns da insuficiência renal são a infiltração granulomatosa intersticial e os distúrbios do metabolismo do cálcio; glomerulopatia, angéite granulomatosa e compressão ureteral bilateral por adenopatia retroperitoneal também têm sido implicadas^(3,7,11).

O envolvimento renal pela sarcoidose pode ocorrer por diferentes condições, como já referido; merece menção

especial a calcinose decorrente de hipercalcemia e consequente hipercaleiúria; em nossa paciente não foi encontrada hipercalcemia, o que não afasta a possibilidade de tal ter ocorrido previamente, pois esta alteração pode ser transitória⁽⁸⁾, dependendo de vários fatores, como calcitriol e condições climáticas (exposição ao sol), com suas implicações no metabolismo da vitamina D e determinadas pela ativação dos macrófagos, que potencializam a transformação da 25-hidroxivitamina-D3 em 1,25-hidroxivitamina-2-D3⁽⁷⁾. A exclusão renal certamente não foi a causa da insuficiência renal constatada, pois não se alterou com a cirurgia. O envolvimento renal bilateral parece ser mais provável pela tendência de a sarcoidose envolver órgãos pares.

A não resposta ao corticóide não é freqüente, sendo em geral a resposta rápida^(1,8,9,12); no nosso caso, tempo insuficiente de observação pode ter sido a causa. Entretanto, a resposta anatomopatológica é variável, tendo sido descritos casos de involução completa⁽⁹⁾, progressão para fibrose intersticial⁽³⁾ e estabilização⁽⁹⁾; não foram descritos fatores associados a estas diferentes evoluções, mas melhora clínica não depende da involução completa das lesões.

A não resposta ao corticóide ou a recidiva após sua suspensão podem associar-se à piora da insuficiência renal, com necessidade de diálise e, inclusive, transplante renal; notável é a observação de recidiva da doença no rim transplantado, como observado por Shen *et al.*⁽¹¹⁾ em uma paciente tratada de sarcoidose, inclusive renal, por seis anos; a apresentação anatomopatológica no rim próprio e no transplantado foi a mesma e rara (arterite granulomatosa). A recidiva também tem sido observada em transplante pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Sitirling RG, Culliman P, Des Bois R. Sarcoidosis. In: Schwarz MI, King Jr TE, eds. Interstitial lung diseases. BC Decksdon, 1998;279-323.
2. Rossi JA, Garcia RC. Sarcoidose. In: Cukier A, Nakatani J, Morrone N, eds. Pneumologia: atualização e reciclagem. 1ª ed. São Paulo: Athinaeum, 1997;2:343-352.
3. Coutant R, Leroy B, Niaudet P, et al. Renal granulomatous sarcoidosis in childhood: a report of 11 cases and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1999;158:154-159.
4. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), The European Respiratory Society (ERS) and The World Association Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG). Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736-755.
5. Lynch JP 3rd, Sharma OP, Baughman RP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998;13:229-254.
6. Bajema IM, Hagen EC, Ferrario F, et al. Renal granulomas in systemic vasculitis. *Clin Nephrol* 1997;48:16-21.
7. Siebels M, Waldherr R. The hypercalcemic lady with abnormal urinary findings. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:571-572.
8. MacSearraigh ET, Doyle CT, Twomey M, O'Sullivan DJ. Sarcoidosis with renal involvement. *Postgrad Med J* 1978;54:528-532.
9. Quaschnig T, Baundenbacher H, Gassel AM, Wanner C. The patient with asymptomatic acute renal failure-renal biopsy gives the diagnosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2147-2148.
10. Berger KW, Relman AS. Renal impairment due to sarcoid infiltration of the kidney. Report of a case proved by renal biopsies before and after treatment with cortisone. *N Engl J Med* 1955;252:44-49.
11. Shen SY, Hall-Craggs M, Posner JN, Shabazz B. Recurrent sarcoid granulomatous nephritis and reactive tuberculin skin test in a renal transplant recipient. *Am J Med* 1986;80:699-702.
12. Mills PR, Burns AP, Dorman AM, Sweny PJ, Moorhead JF. Granulomatous sarcoid nephritis presenting as frank haematuria. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:1649-1651.