

## A importância da histopatologia no diagnóstico de sarcoidose renal isolada: um relato de caso

The importance of histopathology in the diagnosis of isolated renal sarcoidosis: a case report

### Autores

João Onofre Trindade Filho<sup>1</sup>  
 Kaline Daniele de Souza Amaro<sup>1</sup>  
 Allana Desirée Teixeira de Oliveira<sup>1</sup>  
 Cecília Neta Alves Pegado Gomes<sup>1</sup>  
 Hermann Ferreira Costa<sup>1</sup>  
 Vinicius Nogueira Trajano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** A sarcoidose é uma doença inflamatória sistêmica de etiologia desconhecida caracterizada pela presença de granulomas não caseosos em diversos órgãos, sendo raro o comprometimento puramente renal. Quando acomete os rins, as manifestações mais prevalentes são hipercalcemia e hipercaleiúria. Este trabalho objetiva abordar o tema sarcoidose renal, por meio de relato de caso, e reafirmar a importância da histopatologia no diagnóstico. **Métodos:** Os dados foram obtidos por estudo clínico observacional com abordagem qualitativa, por meio de entrevista com a paciente portadora de sarcoidose renal e dados de seu prontuário médico. **Relato de caso:** Paciente D.M.S., 50 anos, caucasiana, apresentou como primeiras manifestações da doença olhos avermelhados e dores no corpo com duração de quinze dias. Em ultrassonografia renal, foi constatada nefropatia parenquimatosa renal bilateral. Testes seriados de função e metabolismo renal relataram anemia e alteração progressiva de ureia e creatinina, além de hipercalcemia e hipercaleiúria, constatando quadro de insuficiência renal aguda (IRA). Foi indicado exame histopatológico que sugeriu o diagnóstico, confirmado pelos dados clínicos, laboratoriais e histopatológico somados. Houve resolução terapêutica após corticoterapia. **Discussão:** A sintomatologia da sarcoidose é diversificada e, muitas vezes, inespecífica. A manifestação renal, que ocorre geralmente após o acometimento de outros órgãos, está presente em menos de 5% dos pacientes, e cerca de 1% a 2% destes podem desenvolver IRA. **Conclusões:** É de suma importância o auxílio da histopatologia somada aos dados clínicos e laboratoriais para diagnóstico de sarcoidose renal isolada, exclusão de outras etiologias e introdução de terapêutica precoce.

**Palavras-chave:** Sarcoidose; Nefrologia; Histologia.

### ABSTRACT

**Introduction:** Sarcoidosis is a systemic inflammatory disease of unknown etiology, characterized by the presence of non-caseating granulomas in several organs; renal impairment alone is a rare condition. When it affects the kidneys, the most prevalent manifestations are hypercalcemia and hypercalciuria. This paper aims to address the topic of renal sarcoidosis, by means of a case report, and restate the importance of histopathology in its diagnosis. **Methods:** The data came from an observational clinical study with a qualitative approach, through an interview with the renal sarcoidosis patient and data from her medical records. **Case report:** Patient D.M.S., 50 years old, Caucasian, presented with reddish eyes and body pains lasting for fifteen days as first manifestations of the disease. Upon kidney ultrasound scan, we found renal parenchymal nephropathy. Serial renal function and metabolic tests reported anemia and progressive urea and creatinine changes, as well as hypercalcemia and hypercalciuria, confirming acute kidney failure (AKF). A histopathological examination suggested the diagnosis, which was confirmed by clinical, laboratory and histopathological data. There was therapeutic resolution after steroid therapy. **Discussion:** The symptomatology of sarcoidosis is diverse and often non-specific. Renal manifestation, which usually occurs after organ involvement, is present in less than 5% of patients, and about 1% to 2% of these patients may develop AKF. **Conclusions:** The use of histopathology together with clinical and laboratory data to diagnose isolated renal sarcoidosis, rule out other etiologies and introduce early treatment is of paramount importance.

**Keywords:** Sarcoidosis; Nephrology; Histology.

Data de submissão: 23/03/2018.

Data de aprovação: 23/04/2018.

### Correspondência para:

João Onofre Trindade Filho.  
 E-mail: joaofilho.o2@hotmail.com

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0069



## INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória multissistêmica crônica, caracterizada pela presença de granulomas epiteliais e granulomas de células gigantes não necrosantes. Dentre os órgãos acometidos, os pulmões são os mais prevalentes, sendo raro o acometimento renal. Quando ocorre, são comuns distúrbios do metabolismo ósseo e mineral, como a hipercalemia e a hipercaleciúria, as quais predis põem à azotemia pré-renal, necrose tubular aguda, nefrolitíase e nefrocalcinose.<sup>1</sup> A concomitância de lesões pulmonares é relatada em 90% dos casos de comprometimento renal. No entanto, raramente a confirmação do envolvimento renal na sarcoidose é verificada em vida.<sup>2</sup> A incidência é maior nos países desenvolvidos, acometendo um pouco mais as mulheres, com picos de incidência em adultos jovens entre 25 e 29 anos, e um segundo pico em pessoas com idade entre 65 a 69 anos.<sup>3</sup>

No que tange à etiologia, a causa é desconhecida, porém a hipótese mais aceita é a do hospedeiro geneticamente susceptível relacionado à exposição ambiental. Alguns estudos sugerem maior risco de sarcoidose relacionado a alelos HLA.<sup>3</sup>

O diagnóstico precoce e o tratamento adequado preservam a função renal e evitam a progressão para a forma crônica, podendo desencadear doença renal crônica e até uma possível falência renal irreversível.

O presente trabalho tem como objetivo relatar um caso clínico de raro acometimento mundial, a sarcoidose renal isolada, e reafirmar a importância do diagnóstico histopatológico precoce para confirmação ou exclusão da suspeita etiológica e adequada terapêutica.

## METODOLOGIA

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina Nova Esperança, foi realizado um estudo descritivo do tipo Relato de Caso Clínico, com abordagem quantitativa e

qualitativa, sobre sarcoidose renal isolada, por meio de entrevista com a paciente, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), e levantamento de dados do prontuário médico a partir de um formulário preestabelecido, com posterior discussão científica do caso em análise.

## RELATO DE CASO

D.M.S., paciente do sexo feminino, 50 anos, caucasiana, solteira, farmacêutica, procurou inicialmente atendimento em uma emergência hospitalar referindo olhos vermelhos e dores no corpo nos últimos quinze dias como primeiras manifestações da doença, que era tratada como conjuntivite, mas sem resolubilidade. Possuía histórico de microcálculos renais por dois anos, e na ultrassonografia renal foi evidenciada uma nefropatia parenquimatosa renal bilateral por aumento da ecogenicidade medular. Logo, foram solicitados testes seriados de função e metabolismo renal, relatando-se uma anemia, com queda de hematócritos de 25,5% para 24,9% (VR: 36 - 45), e elevação progressiva de ureia de 75 mg/dL para 132 mg/dL (VR: 16-40) e de creatinina de 1,2 mg/dL para 2,5 mg/dL (VR: 0,6-1,2) em sete dias de acompanhamento, confirmando quadro de Injúria Renal Aguda (IRA).

Iniciou-se terapêutica com prednisona 2 mg/kg ao dia por 3 meses, com redução de 5 mg por semana após esse período, até suspensão completa. Nesse ínterim, foram realizadas sorologias para hepatites B e C, anti-DNA, C3 e C4, anticorpo antiestreptolisina O (ASLO) e gamaglobulina, todos com resultados negativos, além de albumina normal de 4,4 g/dL (VR: 3,5,-4,8), descartando-se diversas possíveis etiologias infecciosas e autoimunes. Contudo, verificou-se elevação persistente da Proteína C Reativa (PCR) 11 mg/L (VR: < 8), que é um marcador inflamatório, proteinúria crescente atingindo 856,3 mg/24h em 60 dias de acompanhamento (VR: até 150), hipercalemia de 13,1 mg/dL (VR: 8,5-10,2) e hipercaleciúria de 504,7 mg/24h (VR: 100-300) (Tabela 1).

**TABELA 1** ACOMPANHAMENTO LABORATORIAL

|   | Admissão | 7 dias | 30 dias | 2 meses | 6 meses | 9 meses |
|---|----------|--------|---------|---------|---------|---------|
| Creatinina (mg/dL)                                | 1.5      | 2.5    | 3.04    |         | 1.1     |         |
| Ureia (mg/dL)                                     | 75       | 132    |         |         |         |         |
| Clearance de Cr*<br>(mL/min./1,73m <sup>2</sup> ) |          |        | 69.3    |         |         | 29.11   |
| Calcemia (mg/dL)                                  |          | 8.9    |         | 13.1    | 10.2    | 12.7    |

\*Cr Clearance: creatinine clearance

Logo, devido ao quadro agudo de lesão renal associado à hipercalcemia e à hipercalemiúria possuir indicação de biópsia renal, foi realizado exame histopatológico, que evidenciou reações granulomatosas inflamatórias no interstício renal, um achado que não é incomum em casos de lesão tubular com rotura e exposição do conteúdo para o interstício, tornando o diagnóstico de Sarcoidose Renal uma sugestão da histopatologia. Contudo, somando-se tal achado aos dados clínicos e laboratoriais da paciente, por exclusão de demais causas, e após avaliação por oftalmologista e por pneumologista, relatando ausência de demais manifestações, foi confirmado diagnóstico de Sarcoidose Renal Isolada.

A terapêutica com corticoesteroides em altas doses foi finalizada e bem-sucedida, e a paciente referiu melhora do quadro clínico e estabilidade laboratorial.

## DISCUSSÃO

A sintomatologia da sarcoidose é muito ampla, podendo variar desde indivíduos assintomáticos ou com sintomas inespecíficos, como febre, emagrecimento, sudorese noturna e fadiga, até o comprometimento pulmonar, ocular, cutâneo, musculoesquelética e linfonodomegalia, a depender do órgão acometido. Sintomas neurológicos e cardíacos são raros, assim como as manifestações renais,<sup>3,4</sup> que ocorrem em menos de 5% dos pacientes, dentre os quais cerca de 1% a 2% podem desenvolver Injúria Renal Aguda (IRA).<sup>3</sup> O presente caso revelou apenas manifestações renais, confirmadas após avaliação de outros especialistas, e que evoluiu para IRA, evidenciada pelo aumento expressivo da ureia e da creatinina, em apenas sete dias de acompanhamento, inserindo-se dentro do seletivo grupo mundial de pacientes com sarcoidose exclusivamente renal.

Geralmente, a manifestação renal aparece após o diagnóstico em outros órgãos ou de forma concomitante.<sup>5</sup> As formas mais comuns de apresentação da sarcoidose renal estão relacionadas às alterações no metabolismo do cálcio, principalmente hipercalcemia, hipercalemiúria, uropatia obstrutiva, doenças tubulointersticiais e doenças glomerulares.<sup>5</sup> D.M.S. apresentou significativa hipercalcemia e hipercalemiúria, e os microcálculos renais, havia 2 anos referidos na história da paciente, podem já ter sido provenientes da sarcoidose, visto que a hipercalemiúria é a grande responsável pelas alterações agudas da função do rim, podendo provocar defeitos na

concentração urinária, nefrocalcinose, acidose tubular renal e litíase renal, dificultando o diagnóstico.<sup>6</sup>

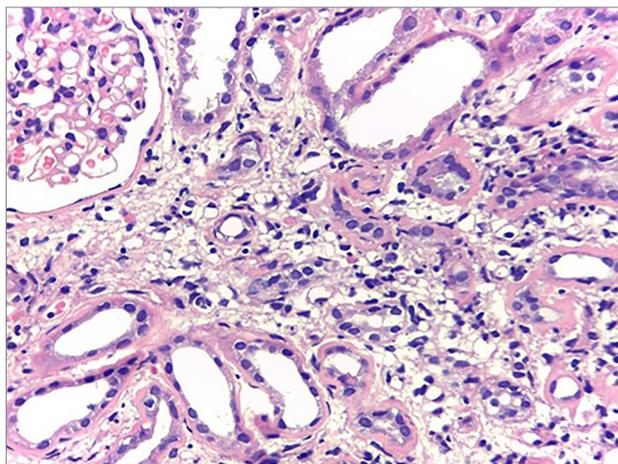
Os quadros de hipercalcemia prolongada que se desenvolvem na sarcoidose induzem vasoconstrição intrarrenal que, com a evolução da doença e com o retardo no diagnóstico e tratamento, acarreta isquemia persistente, podendo ocasionar diminuição da filtração glomerular e necrose tubular aguda isquêmica. A hipercalcemia é um achado comum na sarcoidose, chegando a ser encontrada em 10% a 20% dos pacientes, e decorre do aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea, secundárias à elevação dos níveis da vitamina D ativa (calcitriol). Os macrófagos ativados presentes nos granulomas são os responsáveis pelo aumento do calcitriol.<sup>6</sup>

Apesar de a anemia ter origem multifatorial, nessa paciente pode ter tido origem a partir da doença renal, visto que a progressão da doença é acompanhada por uma diminuição da eritropoietina, que gera hipoproliferação das hemácias, ocasionando anemia normocrômica e normocítica. A anemia geralmente se desenvolve quando o *clearance* de creatinina é inferior a uma dosagem entre 35 e 45 ml/min.<sup>8</sup> Além disso, há produção de enzima conversora de angiotensina pelos granulomas, e sua dosagem pode estar elevada em 60% dos casos.<sup>7</sup>

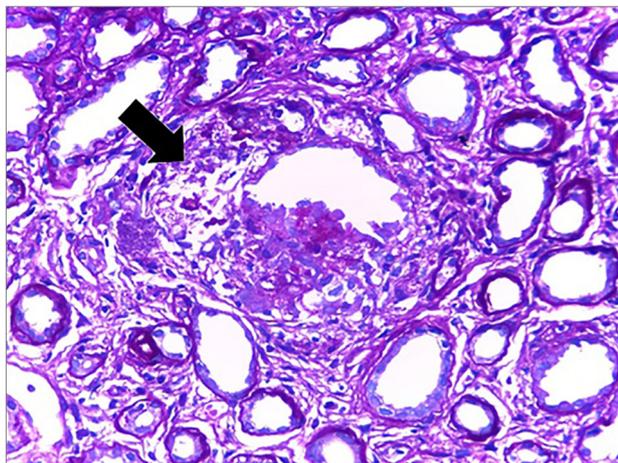
Diante disso, o padrão ouro para o diagnóstico da sarcoidose é a histopatologia por biópsia renal, especialmente na ausência de outros sinais extrarrenais. A sua realização é valiosa na determinação do diagnóstico e do prognóstico, e no planejamento do tratamento em curto prazo da insuficiência renal intrínseca aguda, bem como da própria sarcoidose renal e suas complicações metabólicas. O envolvimento renal parenquimatoso mais frequente (79%) é a NGTI (nefrite tubulointersticial granulomatosa não caseosa), geralmente um comprometimento agudo da função renal, quando sintomático.<sup>8</sup>

Conjuntamente, na microscopia, os tecidos acometidos pela sarcoidose desenvolvem granulomas não caseificantes constituídos por células epitelioides densamente arrançadas, com tubérculos bem individualizados,<sup>9</sup> o que é condizente com o exame histopatológico de D.M.S., que possuiu ainda focos intersticiais de células inflamatórias histiocitárias em arranjo nodular ao redor de túbulos e entremeadas por células gigantes multinucleadas. A paciente apresentou também atrofia tubular multifocal com fibrose intersticial moderada, nefrite

**Figura 1.** Atrofia tubular com fibrose intersticial, edema e infiltrado inflamatório de células linfóides (H&E - 100x). Colaboração do médico patologista Dr. Luiz A. Moura.



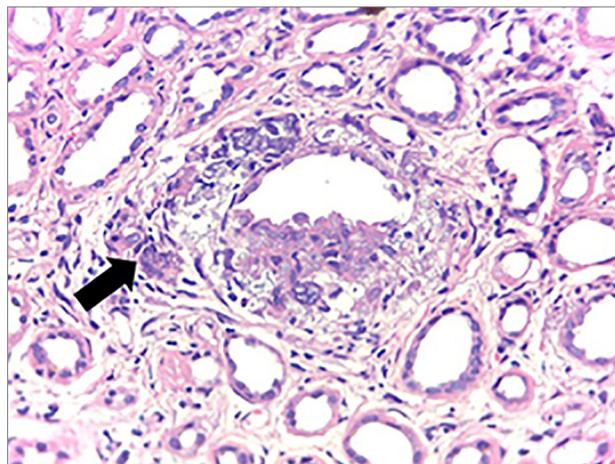
**Figura 2.** Túbulo com arquitetura alterada e circundado por reação inflamatória granulomatosa de padrão tuberculoide (seta) (PAS - 100x). Colaboração do médico patologista Dr. Luiz Moura.



tubulointersticial crônica com focos granulomatosos de padrão tuberculoide (Figuras 1, 2 e 3). Porém, esse achado não é incomum em casos de outras lesões tubulares com rotura e exposição do conteúdo para o interstício, a partir de causas medicamentosas, infecciosas e inflamatórias (Tabela 2), o que tornou o diagnóstico de Sarcoidose Renal uma sugestão da análise histopatológica.

O tratamento foi realizado com altas doses de corticoesteróide, visto que melhora a função renal de forma rápida, porém muitos pacientes não se

**Figura 3.** Área de processo inflamatório em padrão granulomatoso, com célula gigante multinucleada (seta), entremeado por focos de calcificação distrófica, disposto ao redor de estrutura tubular (H&E - 100x). Colaboração do médico patologista Dr. Luiz Moura.



recuperam completamente.<sup>10</sup> A paciente apresentou resposta satisfatória à terapêutica instituída, com melhora do quadro clínico e laboratorial completo. Corticoterapia é a base do tratamento, com utilização de 20 a 40 mg de prednisona/dia durante 6 a 12 semanas, com posterior redução da dose. Se houver falha terapêutica ou se existirem contraindicações, podem ser usados agentes imunossupressores, como azatioprina e micofenolato mofetil, ou ainda o antagonista de TNF-alfa infliximab, em crescente uso nos últimos anos e com boa resposta nos casos refratários.<sup>11</sup>

## CONCLUSÕES

Constata-se a raridade do diagnóstico da sarcoidose puramente renal, uma vez que a doença afeta um pequeno contingente populacional e dificilmente é detectada, variando de quadro assintomático a Doença Renal Crônica. O diagnóstico precoce e o tratamento adequado preservam a função renal e evitam progressão para a forma crônica secundária. Logo, é necessária a detecção rápida da queda da função renal por meio de testes de função renal, bem como realização da biópsia do órgão a partir da indicação para exame histopatológico, de forma a ratificar o quadro clínico apresentado pelo paciente e, a partir disso, iniciar o tratamento precoce e eficiente.

**TABELA 2** CAUSAS DE NEFRITE INTERSTICIAL INFLAMATÓRIA

|                |   |
|----------------|---|
| Medicamentosas | Omeprazol, furosemida, alopurinol, captopril, paracetamol, AINEs, penicilinas, quinolonas, aciclovir, vancomicina, rifampicina. |
| Infecciosas    | Tuberculose, hanseníase, toxoplasmose, candidíase, criptococose.  |
| Inflamatórias  | Granulomatose com poliangeíte, granulomatose eosinofílica com poliangeíte, sarcoidose.  |
| Miscelânea     | Pigmento de ácido úrico, heroína, nefrite tubulointersticial com uveíte (TINU).   |

Neste estudo de caso, os achados clínicos, laboratoriais, radiológico e histopatológico somados confirmaram, por exclusão de demais causas, o diagnóstico de Sarcoidose Renal Isolada, instituindo-se a corticoterapia prevista com melhora clínica e laboratorial completa do quadro.

## REFERÊNCIAS

- 1 Stehlé T, Boffa JJ, Lang P, Desvaux D, Sahali D, Audard V. [Atteintes rénales de la sarcoidose]. *Rev Med Interne* 2013;34:538-44. In French.
- 2 Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill; 2015.
- 3 Silva VL, Rufino R, Costa CH. Epidemiologia da Sarcoidose no Brasil e no Mundo. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto* 2012;11:18-23.
- 4 Daldon PEC, Arruda LHF. Granulomas não-infecciosos: sarcoidose. *An Bras Dermatol* 2007;82:559-71.
- 5 Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, *et al.* Renal sarcoidosis: clinical, laboratory and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:98-106.
- 6 Pádua Netto MV, Lima HV, Borges APS, Santos EM, Costa EN, Netto LCP. Insuficiência renal aguda secundária à sarcoidose. *J Bras Nefrol* 2009;31:223-7.
- 7 Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007;357:2153-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra071714>
- 8 Löffler C, Bergner R. Sarkoidose. *Renale Manifestationen. Z Rheumatol* 2017;76:398-407.
- 9 Kumar V, Abbas AK, Fausto N. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.
- 10 Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Nefrologia Clínica: Abordagem Abrangente*. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
- 11 Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet* 2014;383:1155-67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60680-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60680-7)