

SÍNDROME DE LÖFGREN: A IMPORTÂNCIA DA RADIOGRAFIA TORÁCICA

Catarina Ambrósio,* Armando Malcata**

Resumo

A sarcoidose é uma granulomatose sistémica de etiologia desconhecida que se caracteriza pela formação de granulomas não caseosos em vários órgãos, podendo apresentar-se de forma crónica, subaguda ou aguda. O Síndrome de Löfgren é uma forma aguda de sarcoidose e caracteriza-se pela presença de artrite/artralgias, lesões de eritema nodoso e adenopatias nos hilos pulmonares.

Apresentam-se 3 casos clínicos de artralgias/artrite e eritema nodoso, em indivíduos jovens, cujo diagnóstico acaba por se revelar compatível com Síndrome de Löfgren. Realça-se a importância dos achados na radiografia do tórax para a orientação do diagnóstico, especialmente perante valores séricos da enzima conversora da angiotensina (SACE) normais.

Palavras-chave: Löfgren; Sarcoidose; Eritema Nodoso; Enzima Conversora da Angiotensina; Adenopatia Hilar.

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatosis of unknown origin characterized by a formation of non-caseating granulomas in multiple organs, which can present as a chronic, subacute or an acute form. Löfgren's syndrome is an acute form of sarcoidosis characterized by the presence of arthritis/arthritis, erythema nodosum lesions and hilar lymphadenopathy.

The authors present 3 case reports of arthritis/arthritis and erythema nodosum lesions in 3 young patients in which the diagnosis was Löfgren's syndrome. The radiological findings were es-

sential for the final diagnosis, especially in the presence of a normal value of serum angiotensin-converting enzyme.

Keywords: Löfgren; Sarcoidosis; Erythema Nodosum; Angiotensin-converting Enzyme; Hilar Lymphadenopathy.

Introdução

A sarcoidose é uma doença multissistémica inflamatória caracterizada pela formação de granulomas não caseosos em vários órgãos.¹ Atinge preferencialmente adultos jovens, com uma prevalência superior em indivíduos de raça negra (35,5 por 100.000 habitantes) quando comparada com a prevalência em caucasianos (10,9 por 100.000 habitantes).² A etiopatogenia parece resultar da conjugação de factores genéticos ambientais e imunológicos.^{1,3} Afecta preferencialmente os pulmões, gânglios linfáticos, olhos e pele, em 25% dos casos sob a forma de nódulos subcutâneos, placas, máculas, pápulas e eritema nodoso (a forma de apresentação cutânea mais usual).⁴ As manifestações musculoesqueléticas, sendo raras, incluem geralmente quadros *polimiosite-like*, miopatias crónicas, granulomas microscópicos assintomáticos, dactilite, quistos ósseos e artrite.⁵ Pode apresentar-se de forma crónica, sub-aguda ou aguda (entre 20-50% dos casos). A apresentação aguda assume 2 formas possíveis: o Síndrome de Heerfordt-Waldstrom, com febre, tumefacção parotídea, uveíte anterior e paralisia do nervo facial e o Síndrome de Löfgren, caracterizado pela tríade artralgias/artrite, eritema nodoso e adenopatias hilares.⁶ Geneticamente, o Síndrome de Löfgren encontra-se associado ao HLA B8 e DR3.⁷ Parece apresentar sazonalidade com preferência pelos meses de Primavera e Inverno e caracteriza-se por uma evolução benigna com 90% dos casos autolimitados no 1º ano.⁸

Apresentam-se 3 casos clínicos de artralgias/artrite e eritema nodoso, em indivíduos jovens, com

*Médica do Internato Complementar de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

**Director do Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

o diagnóstico final de Síndrome de Löfgren. Realça-se a importância dos achados na radiografia do tórax para a orientação do diagnóstico, especialmente perante valores de enzima de conversão da angiotensina (ECA) sérica normais.

Caso clínico 1

Homem, 39 anos, que recorre ao serviço de urgência por artralguas de ritmo inflamatório dos punhos, tibiotársicas e joelhos, simétricas, com 12 dias de evolução, acompanhadas de rigidez matinal de 45 minutos e vários despertares nocturnos. Referia ainda febre (38,5°C), negando outras queixas. Os antecedentes pessoais e familiares eram irrelevantes. Ao exame objectivo apresentava-se febril, com lesões cutâneas eritemato-nodulares localizadas nas superfícies extensoras dos antebraços e pernas, dolorosas à palpação e tumefacção das tibiotársicas e punhos (Fig. 1), com dor à palpação e mobilização. O restante exame físico era normal, nomeadamente a orofaringe, auscultação cardiopulmonar e palpação abdominal. Não apresentava adenopatias palpáveis.

O estudo complementar revelou hemograma com leucograma e plaquetas normais bem como a calcémia, função hepática e renal. Apresentava velocidade de sedimentação (VS) de 102 mm à 1ª hora e proteína C reactiva (PCR) de 15 mg/dl. O restante estudo laboratorial, incluindo serologias, adenosina desaminase (ADA), ECA, título de antitreptolisina O (TASO) e proteinograma electroforético foi normal. Hemoculturas e urocultura estéreis. Intra-dermoreacção (IDR) de 5 mm, feita com 2 unidades de tuberculina. Realizou radiografia do tórax que revelou reforço hilar bilateral (Figura 2), sem alterações parenquimatosas. O cintigrama com gálio 67 mostrou hipercaptação focal mediastínica e hilar, na porção postero-inferior do hemitórax esquerdo e hiperactividade difusa em ambos os campos pulmonares. A tomografia axial computadorizada (TAC) torácica, sem alterações parenquimatosas, revelou adenopatias mediastínicas e hilares (Figura 3). O estudo histológico destas, após colheita por mediastinoscopia, mostrou granulomas epiteloídes confluentes com células gigantes multinucleadas de Langhans, sugestivo de sarcoidose. Durante o internamento foi medicado com naproxeno, 500mg 2 vezes por dia e paracetamol 1g 8/8h associados a repouso com boa resposta clínica e laboratorial, caracterizada pelo desapareci-

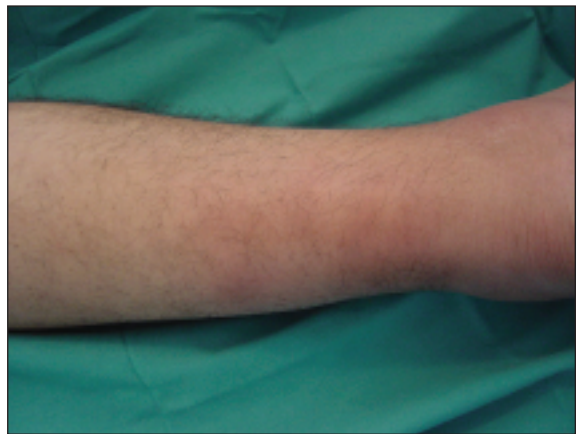


Figura 1: Caso clínico 1: Tumefacção da articulação tibiotársica associada a lesão de eritema nodoso



Figura 2: Caso clínico 1: Radiografia torácica sugerindo discreto reforço hilar

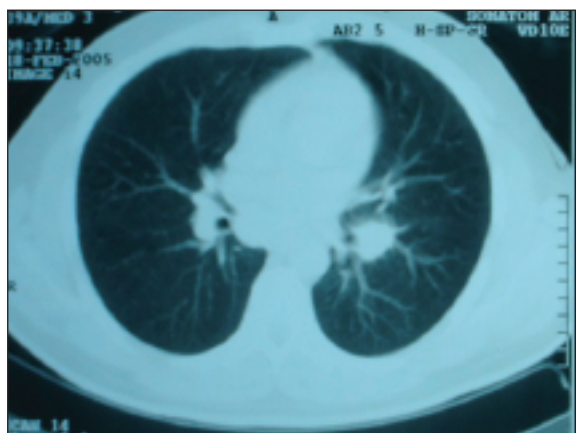


Figura 3: Caso clínico 1: TAC torácica mostrando adenopatias hilares, bilaterais



Figura 4: Caso clínico 2: Radiografia torácica mostrando reforço hilar bilateral

mento das lesões cutâneas, queixas álgicas e tumefacção articular e normalização dos valores da PCR e VS.

Caso clínico 2

Mulher, 30 anos, observada em Consulta de Reumatologia por artralguas de ritmo inflamatório localizadas às articulações tibiotársicas, acompanhadas de lesões cutâneas nodulares, eritematosas e dolorosas nos membros inferiores, com início 10 dias antes. Referia febre não quantificada e negava outras queixas de órgão ou sistema. Negava antecedentes pessoais relevantes e não fazia qualquer medicação regular. Ao exame objectivo apresentava-se: apirética, orofaringe, palpação tiroideia, auscultação cardiopulmonar e abdómen normais, sem adenopatias palpáveis. Apresentava lesões de eritema nodoso na superfície extensora das pernas e tumefacção das tibiotársicas, com dor à palpação e mobilização.

Analiticamente: VS de 79 mm à 1ª hora e PCR 6,7 mg/dl sendo o restante estudo laboratorial, incluindo hemograma com leucograma, plaquetas, função renal e hepática, ADA, ECA, TASO, serologias e proteinograma electroforético normais. Hemoculturas e urocultura estéreis. IDR (realizada com 2 unidades de tuberculina) de 0 mm. Realizou radiografia do tórax que revelou alargamento hilar bilateral (Figura 4) e cintigrama com gálio mostrando hiper captação a nível para-traqueal e hilar, ocular e parotídeo. A TAC torácica confirmou a pre-

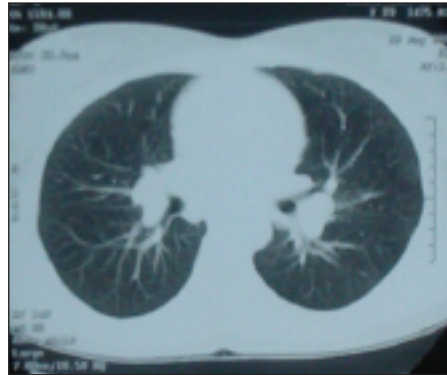


Figura 5: Caso clínico 2: TAC torácica com adenopatias hilares bilaterais

sença de adenopatias mediastínicas e hilares (Figura 5), sem alterações parenquimatosas. A doente recusou a mediastinoscopia. Durante o internamento foi medicada com naproxeno 500 mg 2 vezes por dia, prednisolona 15 mg em toma única diária oral e analgésicos com boa resposta clínica e laboratorial.

Caso clínico 3

Homem, 29 anos, com artralguas de ritmo inflamatório localizadas às tibiotársicas bilateralmente, com 20 dias de evolução. Negava febre ou outras queixas nomeadamente oculares, gastrointestinais, genitourinárias, respiratórias ou da orofaringe. Ao exame objectivo apresentava-se apirético, com lesões cutâneas nas pernas, sugestivas de eritema nodoso e tumefacção dolorosa das tibiotársicas (Figura 6). O restante exame físico era normal. Os antecedentes pessoais fisiológicos e patológicos eram irrelevantes bem como os antecedentes familiares. Analiticamente apresentava VS: 41 mm 1ª hora; PCR: 10 mg/dl com o restante estudo laboratorial normal e IDR negativa. Na radiografia do tórax apresentava um alargamento hilar bilateral (Figura 7), TAC torácica mostrando adenopatias mediastínicas e hilares. A histologia ganglionar (pós mediastinoscopia) foi sugestiva de sarcoidose.

A conduta terapêutica incluiu repouso e diclofenac 75 mg 2 vezes por dia com boa resposta clínica e laboratorial.

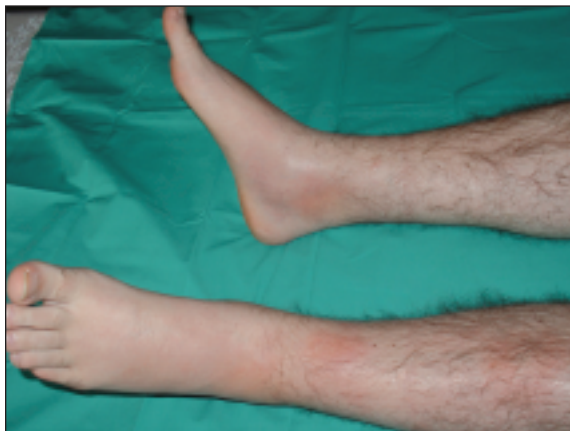


Figura 6: Caso clínico 3: Lesões de eritema nodoso nos membros inferiores



Figura 7: Caso clínico 3: Radiografia torácica com alargamento marcado dos hilos

Discussão

O diagnóstico de sarcoidose permanece pouco específico e assenta em aspectos clínicos, imagiológicos, histológicos e na exclusão de quadros mimetizantes nomeadamente infecções, neoplasias e vasculites.⁹

Clínica e laboratorialmente o Síndrome de Löfgren difere da forma crónica de sarcoidose. A ECA encontra-se geralmente aumentada nos casos de sarcoidose crónica, no entanto o seu valor não difere entre as formas clinicamente estáveis e progressivas. No Síndrome de Löfgren essa elevação é significativamente mais baixa, podendo mesmo ser normal, sendo que o seu valor não é preditivo da actividade da doença, provavelmente devido às variações polimórficas que a ECA pode apresentar.¹⁰ Alguns estudos mostraram ainda que o valor da proteína C reactiva (PCR) se encontra elevado no Síndrome de Löfgren comparativamente à forma crónica e progressiva de sarcoidose, levando à especulação sobre um possível efeito protector da PCR.¹⁰ No que toca à avaliação da função pulmonar, nomeadamente a capacidade vital e difusão alveolo-capilar do dióxido de carbono, verifica-se que os doentes com Síndrome de Löfgren apresentam valores semelhantes aos dos grupos controlo constituídos por indivíduos saudáveis, o que não acontece com a forma crónica de sarcoidose, em que estes parâmetros se encontram claramente diminuídos. Estas diferenças entre grupos não são encontradas no lavado broncoalveolar, em que ambos apresentam aumento da percentagem de

linfócitos, com elevação da razão CD4/CD8.¹⁰

Na sarcoidose, os doentes podem ser classificados de acordo com as alterações encontradas na radiografia do tórax em: Estádio 0 - sem alterações; Estádio 1 - adenopatias hilares/mediastínicas presentes; Estádio 2 - adenopatias hilares/mediastínicas e infiltrados intersticiais difusos; Estádio 3 - infiltrados intersticiais difusos sem adenopatias e Estádio 4, com alterações parenquimatosas avançadas, nomeadamente em «favo de mel».⁹

O recurso a outros exames de imagem, nomeadamente a cintigrafia com gálio 67, pode ser muito útil especialmente para estudo do envolvimento das glândulas lacrimais e salivares («sinal do panda»), podendo ainda servir como guia para a escolha do local da biopsia, de acordo com as áreas de hipercaptação. A tomografia por emissão de positrões (PET) permite uma boa definição das áreas afectadas e, sob a forma de PET-CT (aliada à tomografia computadorizada), pode também ajudar a uma localização precisa das áreas a biopsar. Até ao aparecimento da PET, a TAC torácica era o meio de eleição para o estudo de lesões intratorácicas, no entanto a PET veio a revelar-se mais sensível, especialmente na diferenciação entre lesões malignas e benignas.⁹

A necessidade de um estudo histológico no estágio radiológico 1, na presença de sintomas mínimos e TAC pulmonar sem alterações parenquimatosas, como nos casos clínicos apresentados, não é consensual e depende muito da prevalência local de quadros infecciosos mimetizantes nomeadamente por micobactérias.¹¹ Em países com ele-

vadas ou moderadas taxas de tuberculose parece pois ser mandatário o estudo histológico dos gânglios hilares/mediastínicos.⁹

Apesar das novas abordagens na obtenção de material para estudo histológico, nomeadamente a aspiração transbrônquica por agulha, a mediastinoscopia permanece como método *gold standard* pois, apesar das possíveis morbilidades associadas, é o método que melhor garante a colheita de gânglios.⁹ A pele e nódulos linfáticos superficiais podem também ser locais de colheita histológica. As lesões de eritema nodoso não são bons locais de colheita, já que não apresentam granulomas.

A evolução do Síndrome de Löfgren é geralmente benigna e autolimitada. O tratamento é assim sintomático e recorre ao uso de anti-inflamatórios não esteróides e repouso. Ocasionalmente, podem ser necessários corticóides, com doses iniciais de 15-40 mg oral, com desmame progressivo. Alguns doentes podem apresentar recorrências após a suspensão da corticoterapia exigindo uma terapêutica mais prolongada com doses baixas de corticóide.¹

Correspondência para

Catarina Ambrósio
Serviço de Reumatologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Mota Pinto, Coimbra
E-mail: catambrosio1@netcabo.pt

Referências

1. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropaties. *Baillière's Best Pract Res Clin Rheumatol* 2000;14:461-476
2. Rybicki BA et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997;145:234-241
3. Demirkok SS et al. Analysis of 87 patients with Löfgren's syndrome and the pattern of seasonality of subacute sarcoidosis. *Respirology* 2006;11:456-461
4. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1999;336:1224-1234
5. Matsui K. Sarcoidosis acutely involving the musculoskeletal system. *Intern Med* 2007;46:1471-1474
6. Tutor-Ureta P et al. Prognostic value of neutrophils and NK cells in bronchoalveolar lavage of sarcoidosis. *Cytometry* 2006;70:416-422
7. Hedfors E, Lindstrom F. HLA B8/DR3 in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1983;22:200-203
8. Mana J et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107:240-245
9. Luh S et al. Experiences and benefits of positron emitted tomography-computed tomography (PET-CT) combined with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in the diagnosis of stage 1 sarcoidosis. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8:410-415
10. Ziegenhagen MW et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Resp J* 2003;21:407-413
11. Pakhale SS. Has mediastinoscopy still a role in suspected stage 1 sarcoidosis? *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23:66-69