PNEUMOLOGIA PEDIÁTRICA

Sarcoidose na Pediatria

Giovana Germano Tose
R5 Pneumologia Pediatrica no HIJPII



Epidemiologia

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA

0,22–0,29
casos /100.000 crianças/ano

13–15 a
pico de incidência

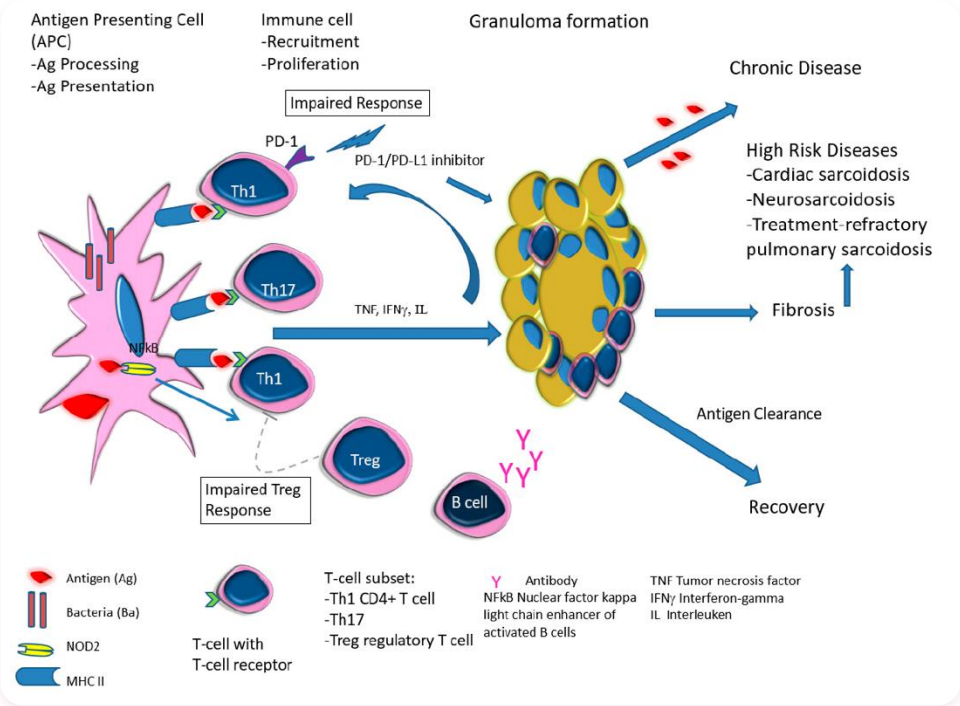
20–30%
dos casos < 10 anos nas coortes

~10×
menos frequente que em adultos

Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Fisiopatologia: gene + exposição + Th1/Th17

PEDIÁTRICA + ADULTOS



Predisposição genética

Formas familiares 3–5% · Genes reguladores da imunidade: BTNL2, ANXA11, HLA-DRB1 · vias de autofagia e mTORC1

Exposoma

Fragmento de Bactéria ou Micobactérias · partículas minerais (sílica, alumínio, poeiras inorgânicas) · vapes/THC (relatos)

Granuloma não caseoso persistente

Th1 CD4+ e Th17 (TNF, IFN-γ) · Macrófagos diferenciam-se em células epitelioides e fundem-se → cél gigantes multinucleadas · Treg disfuncional · antígeno persistente → fibrose e doença de alto risco

Figura: Chiu B et al. Diagnostics 2019 (Fig. 9, CC BY 4.0) · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019

Dois fenótipos pediátricos

< 5 anos · EOS / síndrome de Blau

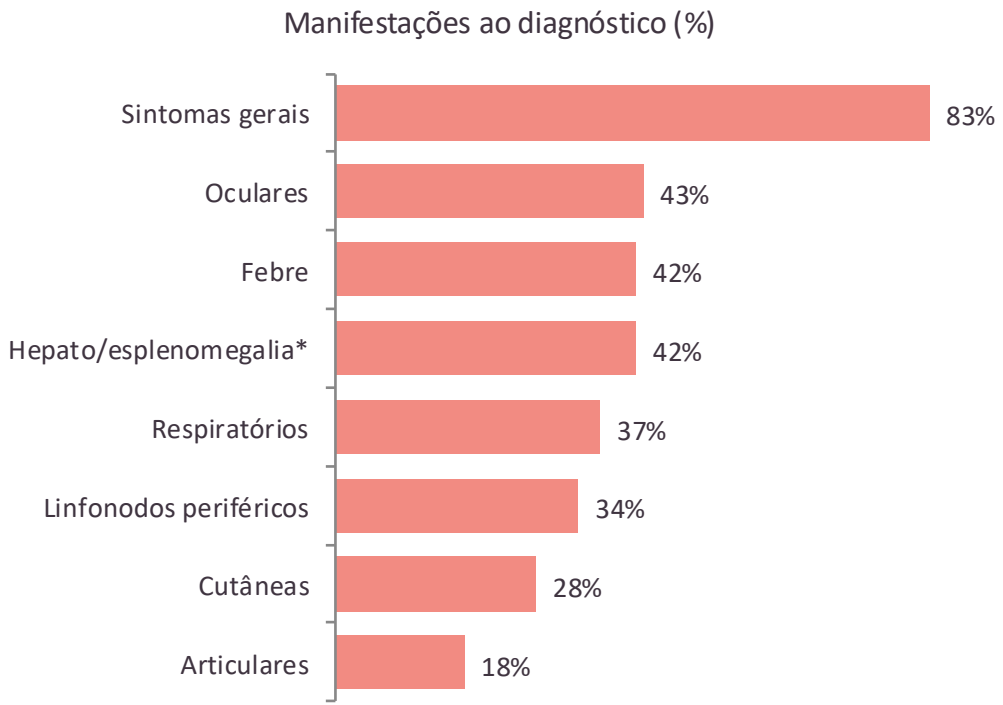
Genética	NOD2/CARD15 (16q12): Blau familiar (AD), EOS esporádica
Tríade	Uveíte + artrite + rash cutâneo
Pulmão	Raro; em geral sem linfonodomegalia hilar
Armadilha	Confundida com AIJ; o olho surge após pele e articulação

Escolar e adolescente

Padrão	Multissistêmica, semelhante ao adulto
Órgãos	Linfonodos, pulmão, olho, pele (eritema nodoso); articulação e fígado/baço
Pulmão	LHB; DPI e multiorgânica em até 50%
Curso	Cronificação em ~12% das crianças maiores

Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Manifestação Clínica: Sintomas gerais, pulmão silencioso



Fadiga intensa

semanas a meses antes do diagnóstico · febre e perda de peso

Pulmão acometido ≠ sintomático

FR: 100% com doença pulmonar, só 56% com queixa respiratória

Quando há sintomas

tosse seca 65% · dispneia 29% · dor torácica 12% (DK)

Multissistêmica

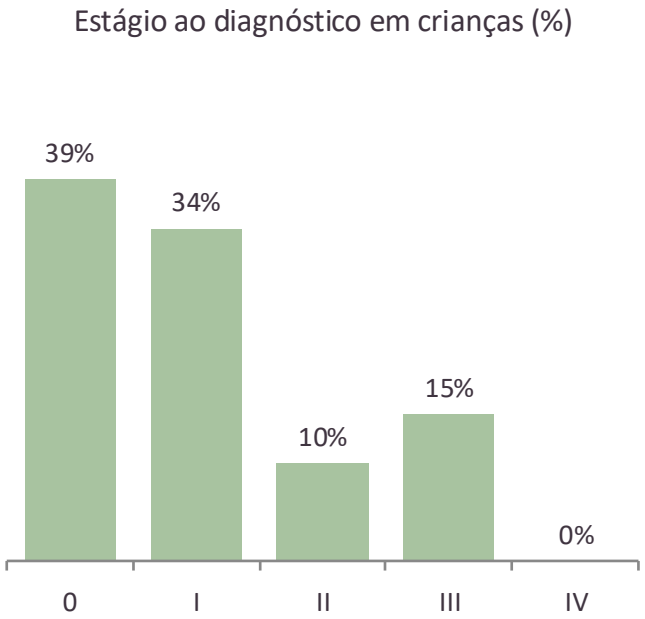
70–85% dos casos · PPD anérgico

Dados agregados das coortes DK, FR e US-LA (n = 116), tabela 1 de Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Radiografia e estadiamento de Scadding

PEDIÁTRICA + ADULTOS

- **0** Normal
- **I** LHB
- **II** LHB + infiltrado
- **III** Infiltrado sem LHB
- **IV** Fibrose lobos superiores



Adultos: I 50% · II 25–30% · III 10–12% · IV 5%

Na criança

- RX normal em 39%, mesmo com sintomas
- Nenhum estágio IV ao diagnóstico

Limites (adultos)

- Não é progressão em degraus
- Fraca correlação com função e sintomas

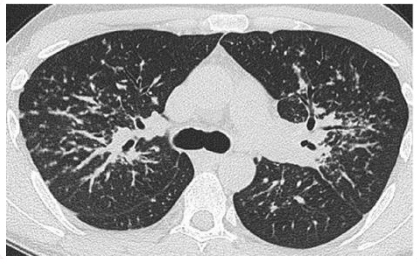
Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Bernardinello N et al. Diagnostics 2021 · Bailey GL et al. J Clin Med 2024

TCAR: o padrão linfático típico

ADULTOS · EXTRAPOLADO

TC + sensivel que RX para linfonodo e parênquima

Linfonodos simétricos favorecem sarcoidose sobre linfoma e TB



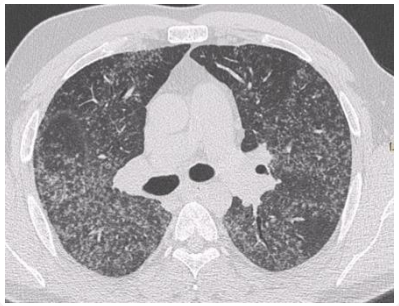
Micronódulos broncocêntricos e perilinfáticos, médio-superiores



Linfonodos simétricos com calcificação em “açúcar de confeiteiro”



Sinal da galáxia: nódulo central + micronódulos satélites



Padrão miliar (< 1%): diferencial com TB miliar

84–97%

linfonodomegalia mediastinal/hilar

80–93%

nódulos pulmonares

~1/3

sinal da galáxia (não patognomônico)

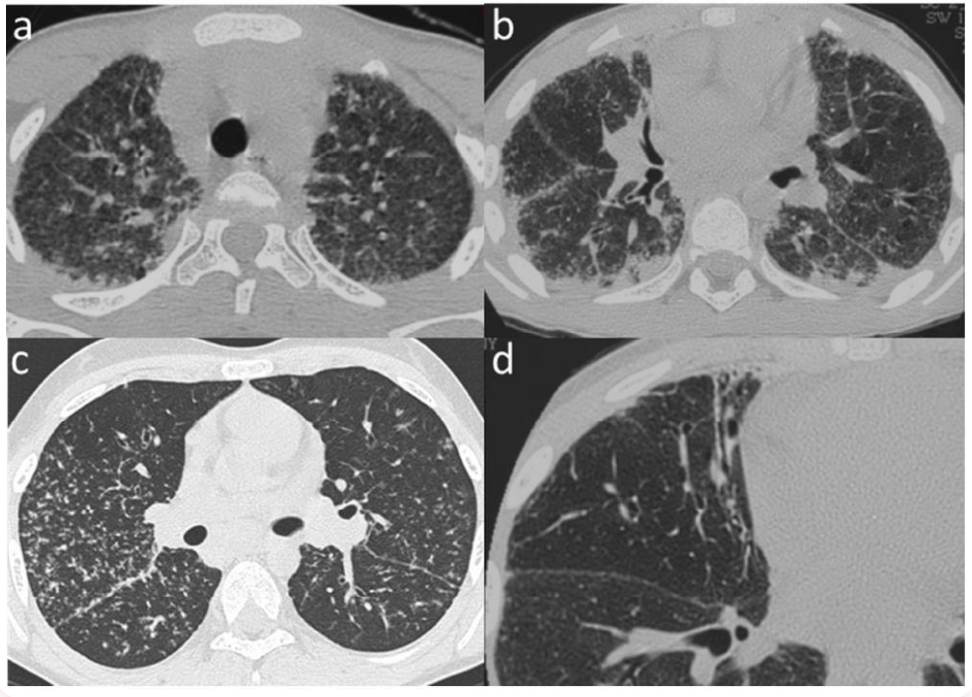
16–42%

vidro fosco, quase sempre associado

Imagens: Bailey GL et al. J Clin Med 2024 (Figs. 1–3) e Bernardinello N et al. Diagnostics 2021 (Fig. 1b), CC BY 4.0

TCAR na criança

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



a) 12 a · b) 6 a · c) 13 a · d) 7 a: bronquiectasias e bandas parenquimatosas

Parênquima

Nódulos e micronódulos perilinfáticos (pleura, fissuras, interstício peribroncovascular), vidro fosco, consolidação, septos espessados

Linfonodos

Hilares ± mediastinais, simétricos, não compressivos, não necróticos

Fibrose

Alterações irreversíveis menos comuns que no adulto

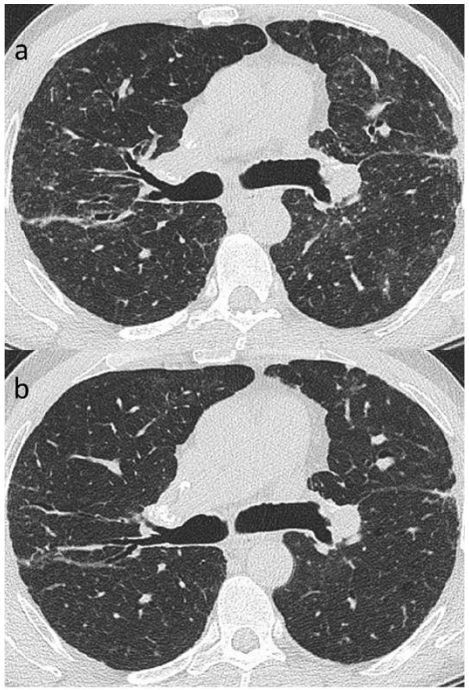
Alerta

Necrose linfonodal → investigar TB

Figura: Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 (Fig. 3, CC BY-NC 4.0) · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Bailey GL et al. J Clin Med 2024

Reversível ou fibrótico?

ADULTOS · EXTRAPOLADO



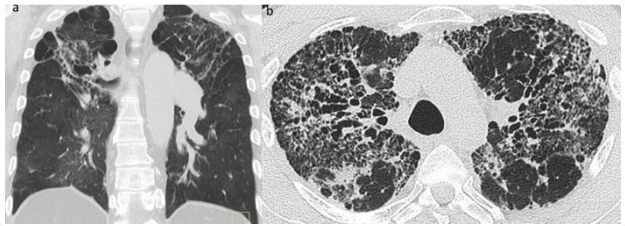
Micronódulos: 2015 → 2017

Potencialmente reversível

- Nódulos e micronódulos
- Espessamento peribroncovascular
- Consolidação
- Vidro fosco (imprevisível)

Provavelmente irreversível

- Reticulação broncocêntrica
- Distorção arquitetural
- Bronquiectasia de tração
- Faveolamento (médio-superior)



Fibrose de lobos superiores

20–30% fibrose

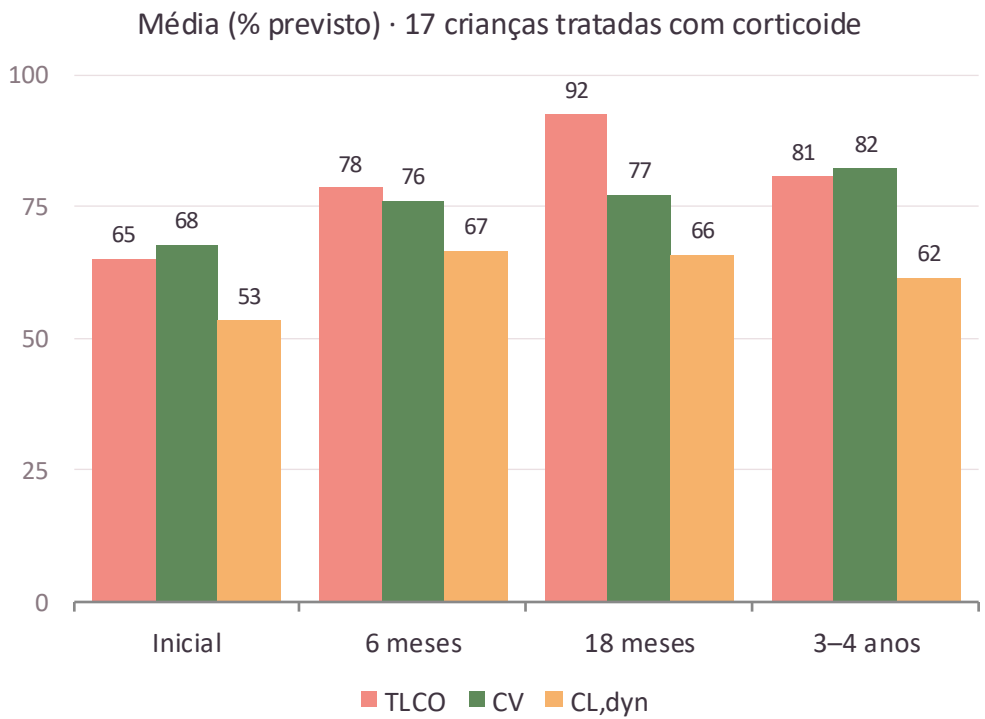
5,7–12% hipertensão pulmonar

3–12% Colonização pro Aspergillus

Imagens: Bailey GL et al. J Clin Med 2024 (Figs. 4b e 8, CC BY 4.0) · Bailey GL et al. J Clin Med 2024 · Bernardinello N et al. Diagnostics 2021

Função pulmonar alterada mesmo com RX normal

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



Ao diagnóstico

Baculard: PFP normal em 3/21 · CL,dyn ↓ 14 · TLCO ↓ 12 · CV ↓ 9

Padrões

Restritivo: FR 65% · DK 20% — Obstrutivo: DK 37% — DLCO ↓: FR 54% · DK 80%

Idade

FR: maiores de 10 anos com função mais comprometida

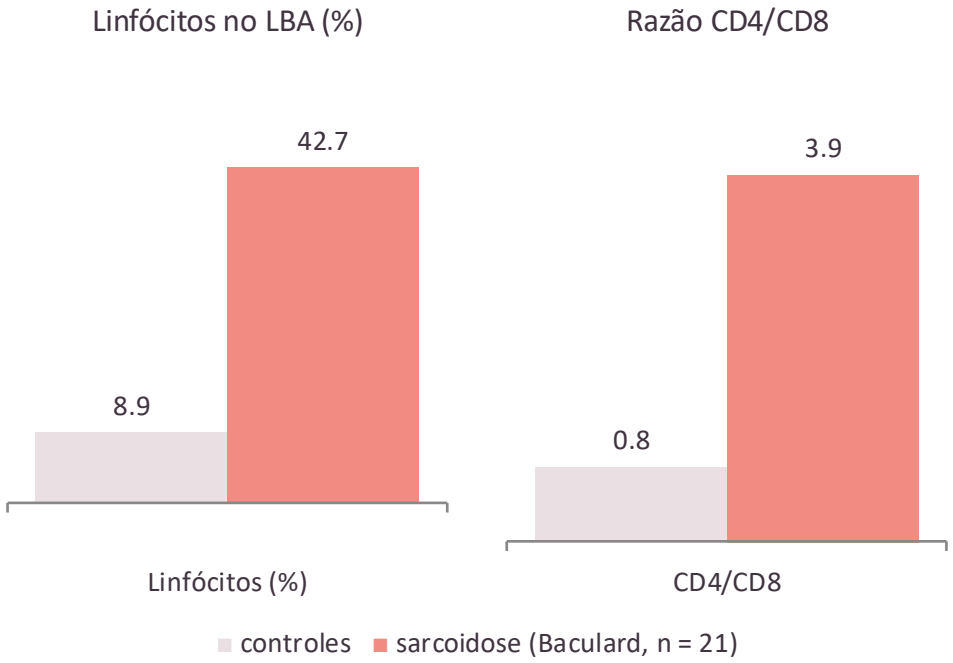
Evolução

CV e TLCO melhoram em 6 meses; CL,dyn segue baixa

Baculard A et al. Eur Respir J 2001 (dados redesenhados) · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Bernardinello N et al. Diagnostics 2021

Broncoscopia e LBA

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



Na criança

- **Broncoscopia**: aspecto macroscópico geralmente normal.
- **BAL:** Linfocitose e Relação CD4+/CD8+ Elevada
- **Momento ideal:** realizar BAL preferencialmente antes da corticoterapia.
- **Atenção:** BAL com celularidade normal não exclui sarcoidose.
- Linfocitose persiste após 1–2 a de corticoide: não repetir sem motivo

Baculard A et al. Eur Respir J 2001 · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Bernardinello N et al. Diagnostics 2021

Confirmação Diagnóstica: onde e como biopsiar

A regra principal é sempre priorizar o local mais acessível e menos invasivo

Adultos	Sens.	Esp.	Rendimento
EBUS-TBNA	83–93%	100%	77–84%
Biópsia transbrônquica	37%	100%	50–75%
Biópsia endobrônquica	46%	86%	30–70%
Mediastinoscopia	100%	100%	82–100%
LBA CD4/CD8 ≥ 3,5	53–59%	93–96%	56%

Biopsiar antes do corticoide: poucos dias a semanas de tratamento podem mascarar o granuloma

Bernardinello N et al. Diagnostics 2021 (Tabela 1) · Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Confirmação Diagnóstica: onde e como biopsiar

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA

- Locais preferenciais para biópsia: glândulas salivares acessórias, pele e linfonodos periféricos (menos invasivos e dispensarem anestesia geral)
- Fígado: biópsia guiada por imagem é útil em hepatoesplenomegalia (presente em 30–50% dos casos pediátricos).
- Muitas vezes > 1 sítio para achar o granuloma
- Broncoscopia com biópsia difícil < 6 anos (Diâmetro reduzido do aparelho)
- EBUS-TBNA: rendimento razoável e ótima segurança
- Biópsia cirúrgica (VATS/toracotomia): alternativa segura

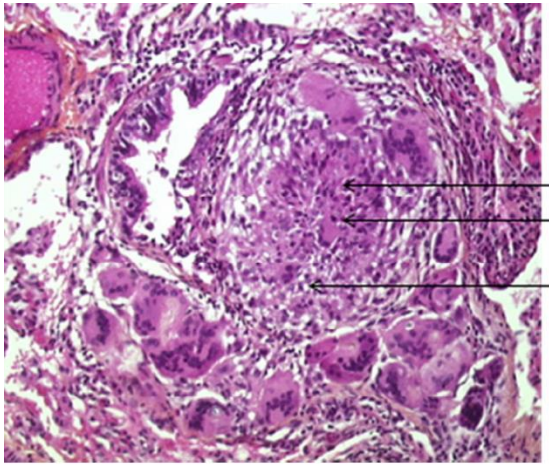
Menores de 5 anos:

- Raramente apresentam o padrão pulmonar/linfonodal clássico
- **Suspeitar de síndrome de Blau** (artrite, uveíte e rash cutâneo),
- Realizar biópsia da lesão de pele ou da membrana sinovial + teste genético do gene NOD2.

Bernardinello N et al. Diagnostics 2021 (Tabela 1) · Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Histopatologia: o granuloma não necrosante

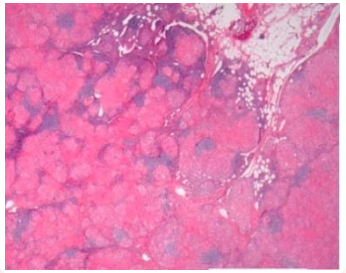
EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



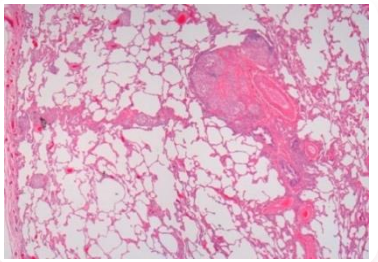
Folículo central: macrófagos epitelioides + LT CD4 (Th1)

Anel periférico: LT CD8 e LB

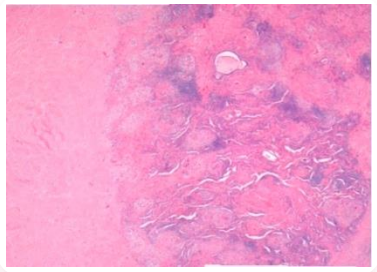
Sem necrose: necrose sugere TB ou outra causa



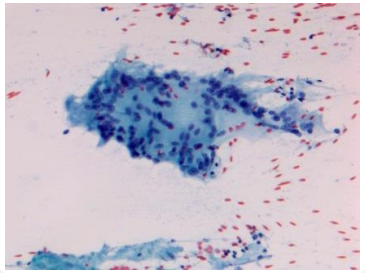
Linfonodo mediastinal (H&E)



Pulmão (H&E)



Pulmão fibrótico (H&E)



Citologia de glândula salivar (Pap)

Imagens: Nathan N et al. 2019 (Fig. 2, CC BY-NC 4.0) e Chiu B et al. 2019 (Figs. 1, 2a, 2c, 6, CC BY 4.0)

Algoritmo diagnóstico na criança

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA

> 5 anos / adolescente

Linfadenopatia Hilar Bilateral, DPI, sintomas gerais, outros órgãos

↓

Investigar

TCAR · PFP · LBA (CD4/CD8) · EBUS-TBNA ou biópsia acessível

↓

Sarcoidose = 3 critérios

1. Quadro clínico-radiológico compatível
2. Granuloma epitelioide não necrosante
3. Exclusão de outras causas (micobactérias, fungos, imunodeficiência…)

< 5 anos

Uveíte + artrite + rash, sem Linfadenopatia Hilar Bilateral

↓

Oftalmo + reumato

Excluir AIJ e infecção → estudo de NOD2

↓

NOD2 +

Esporádico → Sarcoidose de Início Precoce
Familiar → Síndrome de Blau

Quadro agudo

Sínd Löfgren: artrite, febre, eritema nodoso e LHB
Sind Heerfordt: uveíte anteriror, febre, paralisia do nervo facial e parotidomegalia

↓

Adulto ≠ criança

Adulto: diagnóstico clínico possível.
Criança: confirmar por biópsia

Laboratório (inespecífico)

ECA ↑ em 63%
Hipercalcemia 16%
VHS ↑
Hipergamaglobulinemia
Citopenias → avaliar medula

Adaptado de Chiu B et al. Diagnostics 2019 (Fig. 8, CC BY 4.0) · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Bernardinello N et al. Diagnostics 2021

Diagnóstico Diferencial: granuloma ≠ sarcoidose

PEDIÁTRICA + ADULTOS

Tuberculose

Granuloma necrosante · cultura/PCR · IGRA/PPD + · linfonodos assimétricos, necrose, cavitação

Fungos

Histoplasmose, coccidioidomicose · culturas de LBA, sangue e urina

Imunodeficiências

ICV: Ig baixas + infecções de repetição, nódulos mal definidos em bases

Exposição

Beriliose (BeLPT +) · silicose (calcificação em casca de ovo) · história ocupacional

Reação sarcoid-like

Anti-TNF, anti-PD-1/PD-L1, IFN-α· neoplasias e linfoma

Pediatria

Blau/EOS (NOD2) · AIJ · Crohn · granuloma eosinofílico · tumores

Bernardinello N et al. Diagnostics 2021 (Tabela 2) · Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Bailey GL et al. J Clin Med 2024

Além do pulmão: rastrear sempre

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



43%

Olho

uveíte · exame oftalmológico obrigatório



42%

Fígado e baço

US abdominal alterado em 50% (todos com doença torácica)



28%

Pele

eritema nodoso, lesões maculopapulares



18%

Articulação

artrite: diferencial com AIJ



raro

Coração

relatos de caso · ECG + ecocardiograma em todos



53 casos

Neurológico

pré-púberes: convulsões e lesão expansiva



16%

Rim e cálcio

hipercalcemia · nefrite granulomatosa



34%

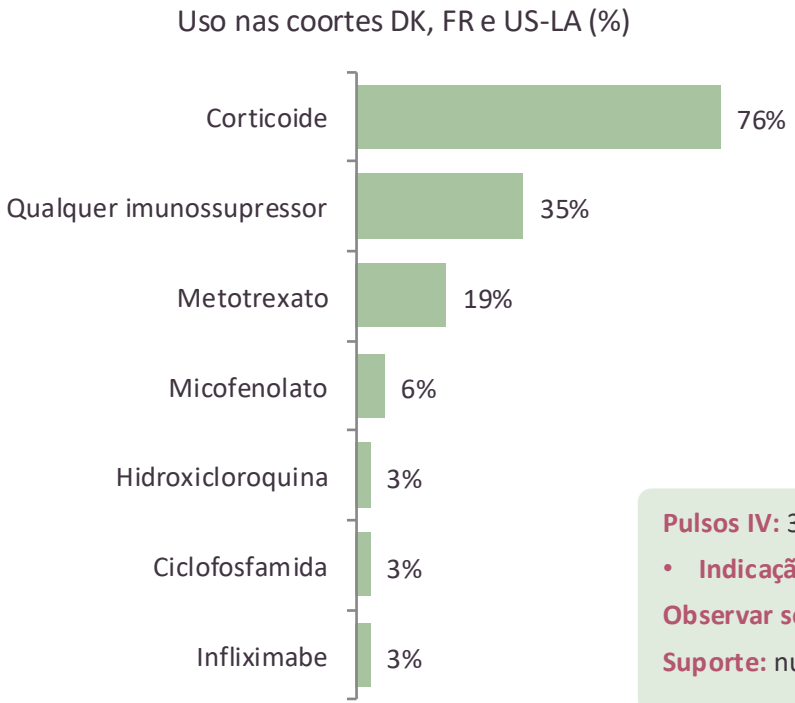
Linfonodos periféricos

sítio acessível de biópsia

Agregado pediátrico (Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019) · Chiu B et al. Diagnostics 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Tratamento: corticoide é a base

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



1ª Linha

Prednisona 1-2 mg/kg/dia

Costuma ser prolongado (mantido por vários meses a anos), com desmame lento e gradual da dose para evitar recaídas

2ª Linha

Imunossupressores e Poupadores de Corticoide

Doença refratária, doses muito altas de corticoides por tempo prolongado, recaídas frequentes ou desenvolve efeitos colaterais graves do corticoide

Pulsos IV: 300–500 mg/m²/d por 3 dias

- **Indicação:** sintoma respiratório limitante, doença sistêmica ou CV/TLCO < 60%

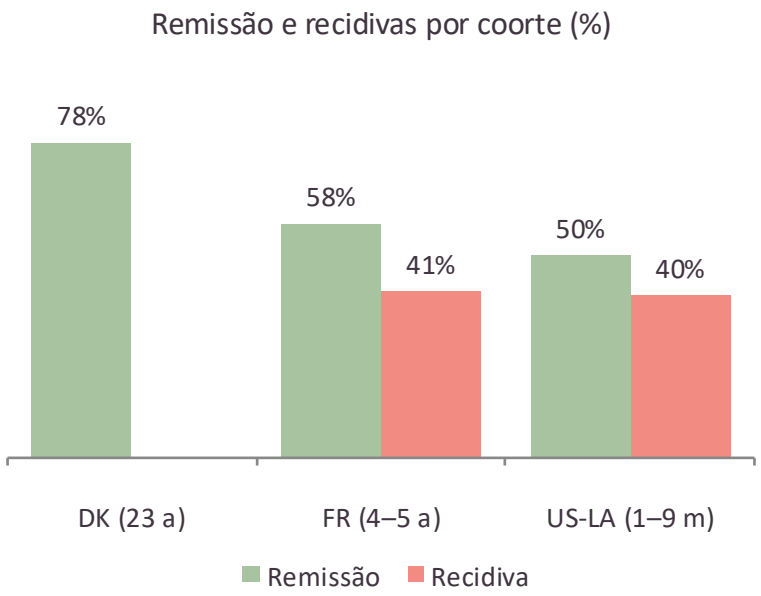
Observar sem tratar: Em Adultos com formas Agudas Benignas

Suporte: nutrição, cálcio/vitamina D conforme calcemia, acompanhamento multidisciplinar

Agregado pediátrico (n = 114, Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019) · Baculard A et al. Eur Respir J 2001

Evolução, prognóstico e seguimento

EVIDÊNCIA PEDIÁTRICA



Prognóstico

- **Idade < 10 anos**: doença mais leve, maior chance de recuperação e menos recaídas.
- **Acometimento multiorgânico:** principal fator de risco para recaídas.
- **Estadiamento de Scadding:** baixo valor prognóstico na pediatria; fibrose pulmonar é rara.
- **Síndrome de Löfgren:** excelente prognóstico, com resolução espontânea em até 90% dos casos em 2 anos.
- **Adultos:** fibrose e HP predizem mortalidade

Seguimento

- Clínico por toda a vida, com transição para o adulto
- Espirometria correlaciona com TCAR: menos radiação
- Não repetir LBA de rotina
- Qualidade de vida adulta semelhante à população
- Suporte multidisciplinar: adaptações escolares durante períodos de fadiga e acompanhamento nutricional, especialmente durante corticoterapia.

Nathan N et al. Paediatr Respir Rev 2019 · Baculard A et al. Eur Respir J 2001 · Bailey GL et al. J Clin Med 2024

Mensagens para levar

1. Pense em sarcoidose diante de febre, fadiga e perda de peso com linfonodomegalia, uveíte ou hepatoesplenomegalia: o pulmão costuma estar acometido mesmo sem tosse e com RX normal. Abaixo de 5 anos, pense em NOD2.

2. Na criança, a biópsia é obrigatória e deve preceder o corticoide; exclua ativamente TB, fungos e imunodeficiências. LBA linfocitário com CD4/CD8 alto apoia, mas não confirma.

3. Corticoide é a base (~18 meses); recidivas são frequentes na redução e o seguimento deve continuar por toda a vida. A evidência pediátrica é pequena e retrospectiva: muito ainda é extrapolado de adultos.

Referências

1. Baculard A, Blanc N, Boulé M, Fauroux B, Chadelat K, Boccon-Gibod L, Tournier G, Clement A. Pulmonary sarcoidosis in children: a follow-up study. Eur Respir J. 2001;17:628–635. Disponível em: publications.ersnet.org
2. Chiu B, Chan J, Das S, Alshamma Z, Sergi C. Pediatric sarcoidosis: a review with emphasis on early onset and high-risk sarcoidosis and diagnostic challenges. Diagnostics. 2019;9(4):160. doi:10.3390/diagnostics9040160
3. Nathan N, Sileo C, Calender A, Pacheco Y, Rosental PA, Cavalin C, Macchi O, Valeyre D, Clement A. Paediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev. 2019;29:53–59. doi:10.1016/j.prrv.2018.05.003 (HAL: hal-02112883)
4. Bernardinello N, Petrarulo S, Balestro E, Cocconcelli E, Veltkamp M, Spagnolo P. Pulmonary sarcoidosis: diagnosis and differential diagnosis. Diagnostics. 2021;11(9):1558. doi:10.3390/diagnostics11091558
5. Bailey GL, Wells AU, Desai SR. Imaging of pulmonary sarcoidosis — a review. J Clin Med. 2024;13(3):822. doi:10.3390/jcm13030822

Obrigada!