

Biópsia de conjuntiva para diagnóstico de sarcoidose

Conjunctival biopsy for the diagnosis of sarcoidosis

Maria Auxiliadora M. F. Sibinelli⁽¹⁾

Márcio B. Maia⁽²⁾

José Wilson Cursino⁽³⁾

Carlos Roberto Neufeld⁽⁴⁾

Ralph Cohen⁽⁵⁾

RESUMO

O objetivo deste trabalho é avaliar a utilidade da biópsia de conjuntiva como procedimento rotineiro na avaliação de pacientes com suspeita de sarcoidose. Estudamos histologicamente 18 biópsias de 9 pacientes com sarcoidose sistêmica previamente comprovada por biópsias de diferentes tecidos. Os 18 exames (100%) foram negativos para processo granulomatoso sem necrose de caseificação. Concluímos que a biópsia de conjuntiva parece não ser procedimento útil para o diagnóstico de sarcoidose.

Palavras-chave: Sarcoidose; Histopatologia; Conjuntiva.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa, multi-sistêmica, de etiologia desconhecida, que afeta quase todos os órgãos, com exceção das glândulas adrenais produtoras de corticóide, principalmente os pulmões, linfonodos torácicos, pele e olhos.

Foi inicialmente descrita como doença dermatológica por Hutchinson em 1869 e Boeck em 1899 usou o termo sarcóide para descrever lesões de pele examinadas, que apresentavam características histológicas similares aos sarcomas¹. O comprometimento ocular em pacientes com sarcoidose foi descrito somente no início de 1900 e, em 1936, a uveíte secundária à sarcoidose, associada a paralisia do nervo facial e parotidite foi denominada Síndrome de Heerfordt.

Atualmente, reporta-se que 25% a 50% dos pacientes com sarcoidose sistêmica apresenta inflamação ocular durante o curso da doença. A úvea é a região ocular mais freqüentemente afetada, na forma de uveíte anterior granulomatosa, seguida das glândulas lacrimais e nervo óptico, resultando em ceratite *sicca* e edema discal, respectivamente. Outras alterações oculares encontradas são: granulomas nas pálpebras e órbita, ceratite numular, nódulos da conjuntiva bulbar e tarsal, com aspecto biomicroscópico semelhante a folicúlos, granulomas nodulares da retina, coróide e ao redor das veias, flebites, edema cistóide de mácula e neovascularização retínica.

O diagnóstico clínico é sempre difícil, pelo pleomorfismo do quadro. Utilizam-se exames subsidiários, como radiografia do tórax, tomografia computadorizada, dosagens de cálcio sérico e urinário, da lisozima sérica e do humor aquoso, da enzima angiotensina convertase e da relação T4/T8 no lavado brônquico que, quando alterados, sustentam a hipótese diagnóstica. Entretanto a confirmação diagnóstica somente é aceita por exame histológico, mostrando granulomas não caseosos.

Os granulomas encontram-se difusamente distribuídos pelo organismo, e o local da biópsia deve ser determinado considerando-se o risco versus a

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmol. da Santa Casa de São Paulo.

⁽¹⁾ Assistente da Seção de Uveítes da Santa Casa de São Paulo.

⁽²⁾ Residente do Departamento de Oftalm. da Santa casa de São Paulo.

⁽³⁾ Médico do Departamento de Oftalm. da Santa Casa de São Paulo.

⁽⁴⁾ Chefe da seção de Uveítes da Santa Casa de São Paulo.

⁽⁵⁾ Diretor do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo.

Endereço para correspondência: Rua Duarte de Azevedo, 284, cj 94/95 - Santana.

probabilidade de sucesso. A biópsia pulmonar transbronqueal, através de broncoscopia com fibra óptica flexível, é frequentemente o procedimento de escolha para a realização do diagnóstico da sarcoidose². Entretanto, biópsia de conjuntiva tem sido frequentemente citada em vários estudos como método diagnóstico.³⁻⁶, é um procedimento simples e seguro.

Na literatura oftalmológica, existe controvérsia sobre se a biópsia de conjuntiva clinicamente normal teria validade frente à suspeita de sarcoidose. Alguns autores têm advogado a indicação da biópsia apenas quando há alterações, granulomas e/ou folículos, da conjuntiva, enquanto outros relatam biópsias positivas, mesmo em conjuntivas aparentemente normais.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilidade da biópsia de conjuntiva para o diagnóstico da sarcoidose.

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

A) Pacientes:

Foram estudados 18 olhos de 9 pacientes com sarcoidose sistêmica e uveíte, anterior e/ou posterior, atendidos na seção de Uveítes do Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, no período de janeiro de 1990 a outubro de 1996. Todos os pacientes apresentavam sarcoidose sistêmica já comprovada por biópsia prévia de diferentes tecidos, com exceção da conjuntiva. Os locais onde foram realizadas as biópsias são: gânglio mediastinal em 6 pacientes (66,7%), articulação de punho em 1 paciente (11,1%) e glândula lacrimal em 2 pacientes (22,2%).

Seis pacientes pertenciam ao sexo feminino (66,7%) e três ao masculino (33,3%). As idades variaram entre 18 e 40

anos, com média de 28,11 ± 6,27, predominando a terceira década de vida.

Quatro pacientes eram negros (44,4%) e cinco eram brancos (55,6%).

Em relação ao lado afetado e à classificação topográfica, 9 pacientes (100%) apresentavam comprometimento ocular bilateral, e em 3 (33,3%) a uveíte era somente anterior. Em 6 pacientes (66,7%) havia comprometimento também do pólo posterior. A descrição e a localização das lesões oculares encontradas nos 18 olhos estão relacionados na tabela 1.

B) Técnica da realização da biópsia:

- Instilação de colírio anestésico (cloridrato de tetracaína 10 mg/ml) no fórnice conjuntival inferior.
- Assepsia da pele da região palpebral com álcool etílico 70%.
- Colocação do campo ocular estéril.
- Colocação do blefarostato.
- Injeção subconjuntival de 0,5 ml de solução de lidocaína 1% sem vasoconstrictor, utilizando seringa descartável de 1,0 ml e agulha de 13 x 45, na conjuntiva bulbar e tarsal inferior, na porção média.
- Retirada do fragmento de tecido conjuntival e tenoniano da região supra citada, medindo aproximadamente 5 x 5 mm, utilizando tesoura de Westcott e pinça colibri.
- Introdução do fragmento submetido a biópsia em um frasco contendo solução tamponada de formaldeído a 10%.
- Realização do mesmo procedimento no olho adelfo.
- O material era enviado para realização de exame histopatológico.

Todos os pacientes negaram uso de medicação na época de realização da biópsia de conjuntiva.

Tabela 1. Descrição e localização das lesões oculares de 18 olhos de 9 pacientes com sarcoidose atendidos no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo, no período de janeiro de 1990 a outubro de 1996.

Pac.	Olho	Seg. Ant.	Úvea Ant.	Pólo Posterior
1	D	---	UG	Normal
	E	---	UG	Normal
2	D	---	UG	Normal
	E	---	UG	Gran. peri discal
3	D	---	UG	Normal
	E	---	UG	Normal
4	D	---	UG	Normal
	E	---	UG	Normal
5	D	---	UNG	ER + ECM
	E	---	UNG	ECM
6	D	Catarata	UG	Normal
	E	---	UG	Placas cicatrizadas de corio-retinite
7	D	---	UG	Vasculite
	E	---	UG	Vasculite
8	D	---	UG	Vasculite
	E	---	UG	Vasculite
9	D	Ceratitis num	UG Gran. íris	ECM
	E	Folículos na conj. tarsal inf.	UG	Normal

Observação: Pac. = pacientes; Seg. Ant. = segmento anterior; Úvea Ant. = úvea anterior; D = direito; E = esquerdo; UG = uveíte granulomatosa; UNG = uveíte não granulomatosa; ER = edema de retina; ECM = edema cistoide de mácula; Gran. = granulomas; num = numular; conj. = conjuntiva; inf. = inferior.

C) Procedimento Histopatológico:

Os espécimes eram fixados em solução tamponada de formaldeído a 10% e processados para microscopia óptica, obedecendo à seguinte rotina:

- Desidratação em solução de álcool com concentrações crescentes de 70% até absoluto.
- Clareamento (diafanização) com solução de xilol.
- Embebição em parafina.
- Secção, com micrótomo, de cortes seriados do bloco de parafina. Em todos os casos foram realizados no mínimo 17 cortes, para cada fragmento biopsiado. Os segmentos foram analisados em sua totalidade nas porções superficial, média e profunda.
- Deparafinação.
- Rehidratação em solução de álcool com concentrações decrescentes de absoluto até 70%.
- Coloração pelo método hematoxilina-eosina, para pesquisa dos granulomas sem necrose de caseificação.
- A análise das lâminas era realizada com microscópio Zeiss, com lâmpada halogenada, com aumentos de 100, 200 e 400 vezes.

D) Análise Estatística:

Para análise dos resultados, foi aplicada a fórmula que calcula o intervalo de confiança (ρ), cujo objetivo é avaliar a precisão do resultado em função da variação amostral.

RESULTADOS

Os 18 exames histopatológicos dos 9 casos estudados (100%) foram negativos para processo granulomatoso não caseoso.

Somente no fragmento da conjuntiva de um dos olhos observou-se processo inflamatório crônico não granulomatoso, com reação folicular inespecífica. Os demais exames histopatológicos foram normais.

DISCUSSÃO

O acometimento pulmonar, na sarcoidose, é o mais frequente, o que também foi observado nos pacientes por nós estudados, dos quais 6 (66,6%) apresentavam sintomas e/ou alteração radiológica.

Os exames já citados, quando positivos sustentam a hipótese diagnóstica; no entanto, sua confirmação só é aceita com a demonstração de granulomas sem necrose de caseificação pelo exame histopatológico^{2-12, 14, 15}.

O local de escolha para a obtenção do material são os gânglios mediastinais, onde o índice de positividade na pesquisa dos granulomas é em torno de 80% nos pacientes com suspeita diagnóstica^{8, 9}. Este procedimento requer preparo prévio do paciente e internação, sendo invasivo e oneroso.

A positividade da biópsia de conjuntiva, segundo a literatura, varia de 0% a 75%, sendo maior na presença de folículos; porém em alguns casos de conjuntivas clinicamente normais, foram encontrados os granulomas⁷. Trata-se de procedimento seguro, que pode ser realizado na consulta de rotina. Nenhuma complicação associada a esse procedimento tem sido descrita, a não ser sangramento excessivo em alguns casos⁶.

Em nosso estudo, todas as biópsias transcorreram sem intercorrências, e 5 dias após, quando os pacientes retornavam, o tecido conjuntival apresentava completa cicatrização.

Apesar da segurança do procedimento, sua indicação é discutível. Algumas investigações subestimam o valor da biópsia de conjuntiva, pela ausência de sintomas nesta área e inespecificidade da reação folicular¹⁰.

Zimmerman e Maumenee¹¹ afirmam que as lesões conjuntivais ocorrem "muito, muito raramente nessa doença". Em um extenso estudo, James¹² encontrou granulomas conjuntivais em apenas 5 de 422 pacientes. Outros acreditam que a biópsia de conjuntiva tem papel importante dentre os exames subsidiários para essa doença. A padronização de uma norma para a seleção dos pacientes, a forma e o local para a realização da biópsia não está estabelecida¹⁰.

No nosso estudo, a escolha do local para a realização da biópsia recaiu sobre a região onde há maior frequência de inflamação, conjuntiva bulbar e tarsal inferior⁷. Autores de trabalhos anteriores realizaram as biópsias no mesmo local^{2,3}.

Realizamos este estudo para verificar a utilidade da biópsia de conjuntiva e obter uma casuística do nosso serviço. Para isto, selecionamos pacientes portadores de sarcoidose comprovada.

A sarcoidose é uma doença que incide em todo o mundo, sendo prevalente em países escandinavos. Nos Estados Unidos da América os negros são dez a vinte vezes mais afetados que os brancos, com pequena predominância do sexo feminino sobre o masculino e em indivíduos entre 18 e 35 anos¹³. Nos pacientes que estudamos, 44,4% eram negros e 55,6% eram brancos; 66,7% pertenciam ao sexo feminino e 33,3% ao sexo masculino. A idade variou entre 18 e 40 anos.

Crick et al.¹⁴ estudaram 185 pacientes com sarcoidose e encontraram 33% com uveítes, dos quais 91% apresentavam uveíte anterior e 55% exibiam também uveíte posterior. Dos pacientes que estudamos, 100% apresentava uveíte anterior e 66,6% apresentavam também o comprometimento do pólo posterior. Nada podemos afirmar com relação à porcentagem de pacientes com sarcoidose sistêmica que apresentavam acometimento ocular, pois todos os pacientes foram triados do Departamento de Oftalmologia já com comprometimento ocular.

A doença de Heerfordt, que consiste em uveíte bilateral, ceratoconjuntivite e paralisia do VII nervo, está presente em menos de 10% dos pacientes acometidos de sarcoidose⁷. Dos nove pacientes deste trabalho, apenas um (11,1%) era portador desta forma da doença.

Os folículos conjuntivais específicos da sarcoidose são

classicamente descritos como largamente distribuídos e são mais comumente encontrados no fundo de saco inferior⁷. Somente um dos pacientes que estudamos apresentava folículos na conjuntiva tarsal inferior; mesmo assim, no exame histopatológico não foram encontrados os granulomas. Trata-se de reação folicular inespecífica, como está descrito nos resultados.

A incidência de positividade da biópsia da conjuntiva é menor, caso o paciente esteja sob corticoterapia no período de sua realização, e maior em pacientes com sarcoidose extra-torácica, em comparação àqueles que apresentam a forma intratorácica⁷. Nenhum dos pacientes analisados neste estudo estava usando corticoesteróides na época da realização da biópsia, o que exclui a possibilidade da influência deste fator ter mascarado nossos resultados. Nove (100%) dos pacientes apresentavam comprometimento extra-pulmonar, mas mesmo assim as biópsias foram negativas.

Karma e Soutinen¹⁵ reportaram 21% e 7% de positividade de biópsias, na presença ou não de folículos conjuntivais, respectivamente. Em estudo prospectivo recente, Khan et al.⁴, constataram incidência de 33% de biópsias positivas, realizadas tanto em conjuntivas normais como alteradas. De 20 biópsias positivas, apenas 6 tinham folículos conjuntivais e a positividade não teve relação com a presença ou ausência de uveíte. No nosso estudo, todos os pacientes eram portadores de uveíte, sendo que um (11,1%) deles apresentava comprometimento importante da úvea, com granulomas irídicos; mesmo assim, todas as biópsias foram negativas, reforçando a observação de que provavelmente a presença da uveíte não influi no resultado da biópsia. Observação semelhante foi relatada por Nichols et al. em seu estudo¹⁶. Nesse mesmo estudo, o autor afirma que para obter-se maior índice de positividade é necessária a realização de vários cortes seriados de cada fragmento biopsiado. No nosso estudo realizamos quantos cortes foram possíveis para cada bloco. O número de cortes realizados foi de no mínimo 17 para cada fragmento. Apesar de cuidadoso exame das amostras em toda sua extensão não obtivemos nenhum caso positivo.

Concluindo, frente aos resultados encontrados neste estudo, a biópsia de conjuntiva parece não ser procedimento útil no diagnóstico da sarcoidose, especialmente nos casos onde a conjuntiva apresenta-se com aspecto normal. Entretanto nos casos onde existem nódulos evidentes de conjuntiva e dúvida diagnóstica, a biópsia apresenta maior probabilidade de ser positiva e deve ser realizada.

A análise estatística aplicada, intervalo de confiança, sustenta a nossa conclusão, à medida que garante a projeção do tamanho da amostra.

SUMMARY

The purpose of this paper is to evaluate the usefulness of conjunctival biopsy as a routine procedure in the evaluation of patients with suspected sarcoidosis. We studied histologically eighteen biopsies from 9 patients with previously confirmed systemic sarcoidosis. The 18 biopsies (100%) were negative for a noncaseating granulomatous process. We concluded that conjunctival biopsy is not a useful procedure for the diagnosis of sarcoidosis.

Keywords: Sarcoidosis; Histopathology; Conjunctiva.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hunter DG, Foster CS. Systemic manifestations of sarcoidosis. In Albut DA, Jacobiek FA. Principles and practice of Ophthalmology, Philadelphia, WB Saunders 1994;3132-42.
2. Spaid RF, Ward DL. Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. Br J Ophthalmol 1990;74:469-71.
3. Karcioglu ZA, Brear R. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. Am J Ophthalmol 1995;99:68-73.
4. Khan F, Wessely Z, Chazin SR, Seriff NS. Conjunctival biopsy in sarcoidosis: a simple, safe and specific diagnostic procedure. Am J Ophthalmol 1997;9:671-6.
5. Nornstein JS. Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. N Engl J Med 1962;267:60-4.
6. Salomon DA, Horn BR, Byrd CRB, Lorfel RS, Griggs GA. The diagnosis of sarcoidosis by conjunctival biopsy. Chest 1978;74:271-3.
7. Fong FK, Israel CW. Conjunctival biopsy in the diagnosis of sarcoidosis. South Med J 1978;72:124.
8. Rasmussen SM, Neukirch F. Sarcoidosis. Acta Med Scand 1976;99:209-16.
9. Ismael HL, Sones M. Selection of biopsy procedures for sarcoidosis diagnosis. Arch Intern Med 1964;113:255-60.
10. Zeynel AK, Brear R. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. Am J Ophthalmol 1985;99:68-73.
11. Zimmerman LE, Maumenee AE. Ocular aspects of sarcoidosis. Am Rev Respir (supl) 1985;84:38-44.
12. James DG. The diagnosis and treatment of ocular sarcoidosis. Acta Med Scand (supl) 1964;425:203-8.
13. Siltzbach LE. Sarcoidosis. In Cecil - Textbook of Medicine 13^a ed. Buson PB, Mc Dermott W. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
14. Crick RP, Hoyle C, Saville H. Eyes in sarcoidosis. Br J Ophthalmol 1961;45:461-81.
15. Karma A, Sutinen S. Conjunctival biopsy in sarcoidosis. Acta Ophthalmol (supl) 1975;125:52-3.
16. Nichols CW, Eagle Jr. RC, Yanoff M et al. Conjunctival biopsy as an aid in the evaluation of the patient with suspected sarcoidosis. Ophthalmology 1980;87:287-91.

Novidades na Internet!!!

Agora no site CBO você tem disponível todas as informações na íntegra dos Arquivos Brasileiros de Oftalmologia

<http://www.cbo.com.br/abo>