

MIELITE TRANSVERSA LONGITUDINALMENTE EXTENSA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE SARCOIDOSE

Bruno de Magalhães Barbosa Leite,¹ Leonardo Macedo,²
Tatiane Moreira Alvarenga,³ Thiago Cardoso Vale⁴

RESUMO

Objetivo: A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistêmica, que acomete o sistema nervoso central em cerca de 5 a 10% dos casos. Dentre os casos descritos, são ainda mais raros aqueles em que a manifestação inicial se dá através de mielite transversa longitudinalmente extensa. **Descrição do caso:** mulher, branca, de 46 anos, apresentando quadro inicial de disestesia bilateral em região abdominal, em dermatomas de T6 a T12 há trinta dias, evoluindo com hipoestesia a nível de c2 e déficit motor em membros inferiores, associados a retenção urinária e fecal, hiperreflexia e sinal de Lhermitte. IRM de medula cervical, torácica e lombossacra evidenciavam mielite transversa longitudinalmente extensa, com intensa impregnação pelo contraste, em aspecto tumefativo cervical até cone medular, poupando T1 e T3. À IRM, foi observado também o “Sinal do Tridente”. Foi submetida a investigação para condições neoplásicas, reumatológicas e infecto-parasitárias, que foram descartadas. A dosagem de anticorpo anti-aquaporina4 (anti-AQP4) foi negativa e os níveis de enzima conversora da angiotensina (ECA) encontravam-se dentro dos padrões de normalidade. A tomografia computadorizada (TC) de tórax revelou linfonodos mediastinais e perihilares, captantes em FDG-PET/CT, que em análise imunohistoquímica foram descritos como granulomas epitelióides não-caseosos, sugerindo o diagnóstico de sarcoidose. A paciente recebeu corticoterapia endovenosa com Metilprednisolona (1g/dia por 5 dias), cursando com boa resposta clínica. **Conclusão:** Tendo em vista que a neurossarcoidose medular é ainda um desafio diagnóstico na prática clínica, os exames complementares nestes casos são de suma importância. Seu tratamento permanece controverso, baseado em opiniões de especialistas.

Palavras-chave: Mielite transversa; Neurosarcoidose; Sarcoidose; Sarcoidose medular; Sinal do tridente.

LONGITUDINAL EXTENSIVE TRANSVERSE MYELITIS AS FIRST MANIFESTATION OF SARCOIDOSIS

ABSTRACT

Purpose: Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease that affects the central nervous system in about 5 to 10% of the cases. Among the described cases, those in which the initial manifestation is longitudinally extensive transverse myelitis are even rarer. **Case description:** A 46-year-old caucasian woman, presenting bilateral dysesthesia in abdominal region, in dermatomes from T6 to T12, progressing with hypoesthesia at c2 level and motor deficit in the lower limbs, associated with urinary and fecal retention, global hyperreflexia and Lhermitte's signal. Cervical, thoracic and lumbosacral MRI showed longitudinally extensive transverse myelitis with intense contrast impregnation of cervical region to the medullary cone, sparing T1 and T3. On MRI the “Trident Sign” was notable. She was investigated for neoplastic, rheumatologic and infectious-parasitic conditions that were excluded. Anti-AQP4 antibody was negative and the ACE levels were within the normal range. Chest CT revealed mediastinal and perihilar lymph nodes, capturing contrast in FDG-PET/CT, which in immunohistochemical analysis were described as epithelioids non-caseous granulomas suggesting the diagnosis of sarcoidosis. The patient received intravenous corticosteroid therapy with methylprednisolone (1g / day for 5 days) getting good clinical response. **Conclusions:**

¹ Neurologista do Hospital e Maternidade Monte Sinai – Juiz de Fora –MG, Brasil. Não há conflito de interesses

² Neurorradiologista do Hospital e Maternidade Monte Sinai – Juiz de Fora/Radiologista da Cedimagem-Alliar – Juiz de Fora –MG, Brasil. Não há conflito de interesses

³ Residente de neurologia do Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus – Juiz de Fora-MG, Brasil. Não há conflito de interesses

⁴ Professor da Universidade Federal de Juiz de Fora- MG/ Neurologista do Hospital Universitário – Universidade Federal de Juiz de Fora-MG, Brasil. Não há conflito de interesses. E-mail: tatimoreira.med@gmail.com

Spinal neurosarcoidosis is still a challenge in clinical practice. In this cases, complementary exams are very important. Its treatment remains controversial, based on expert opinions.

Keywords: Neurosarcoidosis; Sarcoidosis; Spinal cord sarcoidosis; Transverse myelitis; Trident sign.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose, também conhecida como doença de Besnier-Boeck-Schaumann, é uma granulomatose sistêmica de etiologia desconhecida. Seus mecanismos fisiopatológicos ainda permanecem mal elucidados, no entanto considera-se a teoria de que a formação dos granulomas ocorra como consequência de uma resposta imunológica crônica, possivelmente desencadeada por fatores ambientais, em indivíduos com suscetibilidade genética^{1,2}. Histologicamente, é caracterizada pela formação de granulomas epitelióides e de células gigantes, de aspecto não-caseoso⁶.

Sua prevalência varia de 0,04 a 64 casos a cada 100.000 indivíduos, mais frequente em certos grupos étnicos, como negros, hispânicos, irlandeses e escandinavos. Pode ocorrer em qualquer idade, mas geralmente se inicia em adultos com idade inferior a 50 anos, mais comumente entre 20 e 29 anos, sendo mais predominante no gênero feminino⁶.

Os órgãos mais afetados pela sarcoidose são o sistema linfático mediastinal, os pulmões, a pele e os olhos. Apenas 5% a 10% dos casos se manifestam como neurosarcoidose, na qual o envolvimento granulomatoso inflamatório das meninges basais, com comprometimento dos nervos cranianos, constitui a principal apresentação clínica³.

A sarcoidose medular é ainda mais incomum, ocorrendo em menos de 1% de todos os pacientes com sarcoidose⁸. Nestes pacientes, a mielopatia inflamatória, como a mielite transversa, ocorre geralmente restrita a menos de dois segmentos de corpos vertebrais^{5,8}. Por isso, as alterações inflamatórias que se estendem por mais de três segmentos de corpo vertebral, denominadas mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE), são extremamente raras^{4,5,8}.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, branca, 46 anos, sem comorbidades prévias, procurou atendimento de emergência em hospital terciário em março de 2019 com queixa de disestesia bilateral em região abdominal, sem evidência de lesões cutâneas, em dermatomos de T6 a T12. À admissão, realizou TC de coluna torácica e lombossacra, que não evidenciaram lesões agudas, recebendo alta hospitalar. Devido à piora clínica, após 04 dias, evoluindo com hipoestesia a nível

de c2 e paraparesia crural, associados a retenção urinária e fecal, retornou ao hospital para nova avaliação. Nesta ocasião, foram notados, ao exame neurológico, os achados de hiperreflexia global, clônus esgotável em membros inferiores e sinal de Lhermitte.

A paciente foi submetida a realização de IRM de crânio, dentro da normalidade, e IRM de medula cervical, torácica e lombossacra, que evidenciaram mielite transversa longitudinalmente extensa, com intensa impregnação pelo contraste, em aspecto tumefativo, estendendo-se de medula cervical até cone medular, poupando T1 e T3 (figura 1). À IRM, também foi observado o “Sinal do Tridente” (figura 2), que surge em decorrência do realce subpial posterior ao contraste, acompanhado por realce do canal central.

Figura 1 - IRM sagital ponderada em T1 pós-contraste de coluna cervical demonstra hiperintensidade medular com realce ao contraste, comprometendo território superior a 3 segmentos de corpos vertebrais.

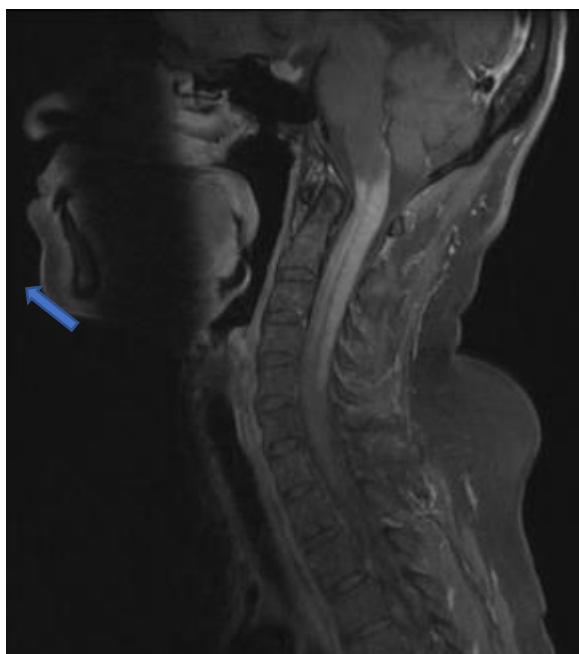
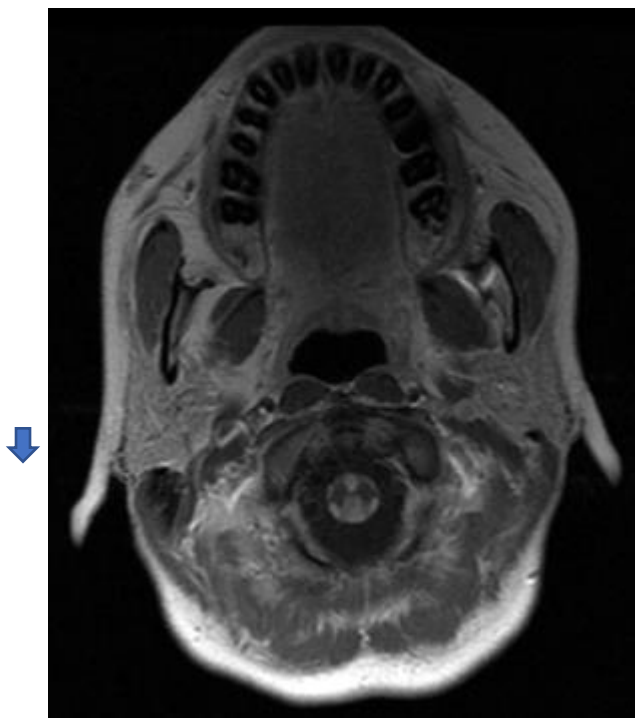


Figura 2- Imagem axial pós-contraste (Gd) destaca o sinal do tridente. Camadas em forma crescente de realce subpial posterior, acompanhadas por realce do canal central, levam a uma aparência de três pontas que se assemelha a uma cabeça tridente.



A análise do líquido, feita no mesmo dia, mostrou aumento de proteinorraquia ($113,3\text{pts/mm}^3$) e pleocitose de predomínio linfocítico (59 leucócitos/ mm^3 - 86% linfócitos), além de redução de glicorraquia (39mg/dl). A pesquisa para bandas oligoclonais foi negativa. Diante dos achados, foi iniciada corticoterapia endovenosa com Metilprednisolona (1g/dia), mantida por 05 dias.

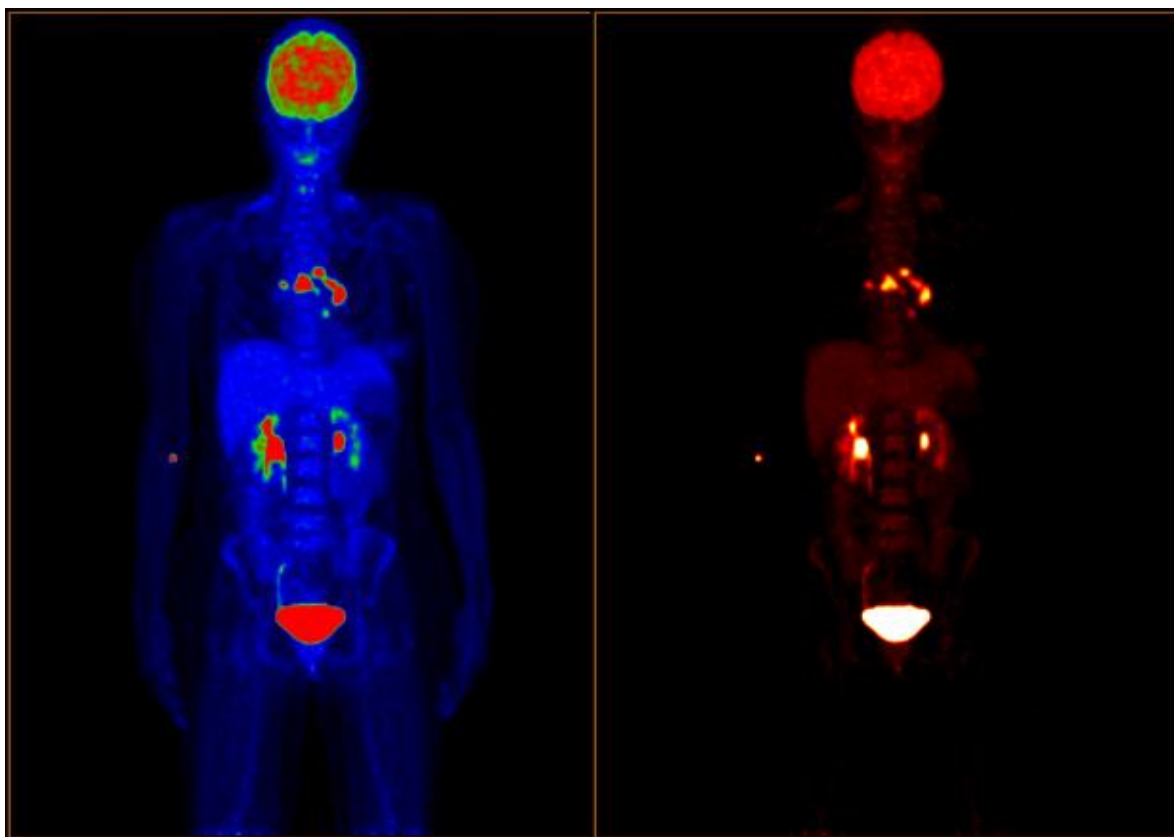
Durante a internação, a paciente foi submetida a investigação com a finalidade de rastreio para diagnósticos diferenciais. Os exames laboratoriais de rotina, incluindo exame de urina, eletrólitos, função renal, função hepática, hemograma completo, dosagem de cálcio sérico, vitamina B12 e provas inflamatórias estavam dentro dos padrões de normalidade. A dosagem de cálcio urinário em 24 horas encontrava-se elevada ($317,3\text{mg/dl}$).

Condições neoplásicas, reumatológicas (dosagem de Panca, CANca, anti-PR3, anti-MPO, FAN, Fator reumatoide e dosagem de imunoglobulinas) e infecto-parasitárias, como linfoma, lúpus, neurosífilis, borreliose e esquistossomose não foram identificadas aos exames

complementares. Investigada quanto aos diagnósticos diferenciais de síndromes paraneoplásicas, esclerose múltipla e neuromielite óptica (dosagem sérica de anticorpo anti-AQP4 negativa).

Diante do achado de linfonodos mediastinais e perihilares em TC de tórax, captantes em FDG-PET/CT (figura 3), foi aventada a hipótese de sarcoidose. A dosagem sérica dos níveis de ECA encontrava-se dentro dos padrões de normalidade. Optou-se pela biópsia por ultrassonografia endobrônquica (EBUS), cuja análise imunohistoquímica descrevia granulomas epitelióides não-caseosos, sugerindo o diagnóstico de sarcoidose sistêmica e de neurossarcoidose provável.

Figura 3 - FDG-PET/CT evidenciando linfonodos captantes em regiões mediastinal e perihilar.



Realizada avaliação cardiológica com eletrocardiograma (ECG), Ecotranstorácico e Ressonância magnética cardíaca, não sendo evidenciadas alterações. A avaliação oftalmológica foi realizada, devido à associação de uveíte e vasculite retiniana com sarcoidose, no entanto não foram identificadas anormalidades.

Ao término da corticoterapia endovenosa, houve reversão parcial do quadro de paraparesia crural, com permanência de déficit motor mínimo em membros inferiores, indicando boa resposta terapêutica.

DISCUSSÃO

A mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) é definida como uma forma grave de síndrome medular inflamatória, associada a lesão da medula espinhal propagando-se por território de três ou mais segmentos vertebrais⁸. Esta condição é notada através da presença de sinal hiperintenso medular à IRM de coluna (cervical, torácica ou lombossacra)^{12,15}.

Alguns sinais clínicos podem indicar o comprometimento medular, como o “Sinal de Lhermitte”, que corresponde à sensação de choques que percorrem a coluna, com irradiação para os membros inferiores e, raramente, para os membros superiores, quando é realizado o movimento de flexão da coluna cervical. A presença de clônus e hiperreflexia também pode ser notada, indicando o acometimento de neurônio motor superior⁸.

Conforme ilustra o caso relatado, a MTLE pode ser a primeira manifestação de neurosarcoidose, apesar de apresentar-se como uma condição clínica rara^{1,2,4,5,6,8}. Diante de casos de mielite em investigação etiológica, tal hipótese deve sempre ser considerada dentre os diagnósticos diferenciais. Com esta finalidade, os exames complementares de imagem, como TC de tórax para rastreamento de adenopatia perihilar, mediastinal ou alterações parenquimatosas, devem ser realizados rotineiramente. Achados sugestivos de sarcoidose em imagens de tórax foram previamente relatados em 24 a 68% dos indivíduos que apresentam neurosarcoidose⁷.

Os diagnósticos diferenciais para a etiologia da MTLE devem englobar doenças infecto-parasitárias, destacando-se borreliose, rickettsiose, esquistossomose, histoplasmose, coccidioidomicose, tuberculose e infecção por HIV. Condições auto-imunes e reumatológicas também devem ser levadas em conta, como o lúpus eritematoso sistêmico, assim como o rastreamento para neoplasias^{7,9}. Os exames de sangue rotineiros a serem considerados incluem sorologias, hemograma completo, provas reumatológicas, perfil hepático e renal e creatina quinase. A dosagem do nível de cálcio sérico e urinário também deve ser incluída, visto que as formas mais comuns de apresentação da sarcoidose renal estão relacionadas a alterações no metabolismo do cálcio, cursando com hipercalcemia e hipercalcúria, que podem ser assintomáticas^{5,7,9}.

Dentre as doenças desmielinizantes, enfatiza-se o diagnóstico diferencial com esclerose múltipla (EM) e distúrbios do espectro da neuromielite óptica (DENMO)^{5,6}. Para isto, devem ser investigados quadros de neurite óptica e de envolvimento subclínico do nervo óptico, através da realização de potencial visual evocado (VEP) ou tomografia de coerência óptica (OCT). A dosagem de anticorpo anti-aquaporina4 (anti-AQP4) também deve ser solicitada rotineiramente⁵.

Os critérios propostos para diagnóstico de neurosarcoidose, definidos pelo “*Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group*” em 2018, estão descritos de acordo com a tabela 1⁹.

Tabela 1 - Abreviações: IRM: imagem de ressonância magnética; ENMG: eletroneuromiografia; LCR: líquido cefalorraquidiano; SNC: sistema nervoso central

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PROPOSTOS para NEUROSSARCOIDOSE do Sistema Nervoso Central e do Sistema Nervoso Periférico
Possível: <ol style="list-style-type: none">1. A apresentação clínica e a avaliação diagnóstica sugerem neurosarcoidose, conforme definido pelas manifestações clínicas e achados de IRM, LCR, e / ou ENMG típicos de inflamação granulomatosa do sistema nervoso e após rigorosa exclusão de outras causas.2. Não há confirmação patológica de doença granulomatosa.
Provável: <ol style="list-style-type: none">1. A apresentação clínica e a avaliação diagnóstica sugerem neurosarcoidose, conforme definido pelas manifestações clínicas e achados de IRM, LCR, e / ou ENMG típicos de inflamação granulomatosa do sistema nervoso e após rigorosa exclusão de outras causas.2. Há confirmação patológica de granulomatose sistêmica compatível com sarcoidose.
Definido: <ol style="list-style-type: none">1. A apresentação clínica e a avaliação diagnóstica sugerem neurosarcoidose, conforme definido pelas manifestações clínicas e achados de IRM, LCR, e / ou ENMG típicos de inflamação granulomatosa do sistema nervoso e após rigorosa exclusão de outras causas.2. A patologia do sistema nervoso é consistente com neurosarcoidose.<ol style="list-style-type: none">(a) A sarcoidose extraneural é evidente.(b) Nenhuma sarcoidose extraneural é evidente (sarcoidose do SNC isolada).

A análise do líquido pode demonstrar aumento de proteinorraquia e presença de pleocitose em 50% a 70% dos pacientes com neurosarcoideose. A positividade para bandas oligoclonais, apesar de menos comum, pode ser evidenciada em até 19% dos casos. No entanto, tais achados são inespecíficos e, portanto, têm valor limitado na diferenciação entre sarcoideose medular e outras formas de mielite inflamatória^{6,9}. Alguns destes pacientes também podem apresentar redução de glicorraquia que, em contexto de resultados negativos para culturas bacterianas e fúngicas, pode ter seu valor diagnóstico exclusivo para a neurosarcoideose^{7,9}.

A dosagem dos níveis de ECA, tanto sérica quanto líquórica, tem baixa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de neurosarcoideose, não apresentando, portanto, valor relevante na prática clínica⁹.

Em imagens da IRM de medula, o realce ao gadolínio foi observado em todos os pacientes com sarcoideose medular. O realce leptomeníngeo central parenquimatoso e nodular sólido observado na maioria dos casos pode ser útil para diferenciar a sarcoideose medular da mielite transversa aguda de outras etiologias, já que esta última geralmente apresenta realce mal definido, fragmentado ou heterogêneo^{12,15}.

O “Sinal do Tridente”, por vezes notado à IRM, também permite que seja inferido o diagnóstico de sarcoideose medular. Em um estudo que analisa os achados imagenológicos nestes pacientes, a IRM de medula demonstrou, em cortes axiais pós-contraste (Gd), os achados de aumento isolado do canal central em 11% da população e a presença de combinação com realce dorsal-subpial em 89%. Este último é descrito como o “Sinal do Tridente”, visto sua semelhança com a conformação da cabeça de um tridente, e, conhecida sua alta incidência nestes pacientes, reforça a necessidade de investigação para neurosarcoideose¹¹.

O FDG-PET/CT de corpo todo também pode ter grande valor na diferenciação diagnóstica perante a suspeita de sarcoideose, tendo em vista sua utilidade para a detecção de tumores malignos e na avaliação de uma grande variedade de distúrbios infecciosos, além de sugerir o sítio mais indicado para biópsia. Apesar destas vantagens, a descoberta de hipermetabolismo linfóide por FDG-PET/CT não é específica e ainda mostra limitações, especialmente em relação à diferenciação entre sarcoideose e linfoma. É necessário que haja uma elevada suspeita de sarcoideose para justificar sua realização, considerando-se a exposição à radiação e o alto custo do exame¹³.

O diagnóstico definitivo de sarcoidose dá-se apenas através da realização de análise imunohistoquímica, feita através da biópsia em tecidos neurológicos ou não, que descreve a especificação de granulomas epitelióides ou de células gigantes, de aspecto não-caseoso⁷. Diante da escolha pela biópsia de linfonodos perihilares, a técnica de biópsia endobrônquica (EBUS) é uma boa opção, visto ser um procedimento minimamente invasivo⁷.

Quanto ao melhor tratamento a ser instituído na sarcoidose medular, ainda não se tem um consenso, devido à sua raridade. Deve ser baseado na apresentação clínica da doença, ressaltando-se que muitos casos são identificados incidentalmente e mais de 50% têm resolução espontânea sem tratamento. Os corticosteroides orais ou endovenosos podem ser úteis em pacientes com dor, parestesias ou dispneia¹⁴. Outros agentes sistêmicos, como o Metotrexato, a Ciclofosfamida e a infusão de Infliximabe também têm sido empregados, com divergências de posologia¹⁵.

Embora o nível de evidência que sustente a aplicação das estratégias terapêuticas vigentes ainda seja baixo, as opções disponíveis têm demonstrado significativa resposta clínica, tendo em vista que a maioria dos pacientes permanece com déficits neurológicos mínimos ou inexistentes após o tratamento e a recuperação radiográfica completa ou quase completa ocorre em mais de 60% dos pacientes^{14,15}.

O tratamento cirúrgico da sarcoidose medular deve ser reservado para casos de compressão ou instabilidade da medula espinhal, secundária a fratura, o que é uma grave e rara manifestação¹⁴.

CONCLUSÃO

O diagnóstico de neurossarcoidose medular ainda é um desafio na prática clínica. Os exames complementares nestes casos são de suma importância, abrangendo principalmente a realização de IRM, análise do líquido e avaliação clínica, imagenológica e histológica de outros tecidos, visto seu caráter de acometimento sistêmico. Sinais específicos nos exames de imagem, como o “Sinal do Tridente”, podem ser de grande valia no auxílio diagnóstico. O tratamento para mielite secundária à sarcoidose é ainda controverso, baseado em opiniões de especialistas, e engloba o uso de corticosteroides e outros agentes sistêmicos, como Metotrexato, Ciclofosfamida e Infliximabe.

REFERÊNCIAS

1. Boyaci B, Hornicek F, Rosenthal D, et al. Sarcoidosis of the spine: a report of five cases and a review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2012;94(7):e42.
2. Dolhun R, Sriram S. Neurosarcoidosis presenting as longitudinally extensive transverse myelitis. *J Clin Neurosci*. 2009;16(4):595-7.
3. Wang L, Li Y. Longitudinal ultra-extensive transverse myelitis as a manifestation of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci*. 2015;355(1-2):64-7.
4. Cohen-Aubart F, Galanaud D, Grabli D, et al. Spinal cord sarcoidosis: clinical and laboratory profile and outcome of 31 patients in a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2010;89(2):133-40.
5. Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol*. 2016;79(3):437-47.
6. Heinen A, Schippling S, Czell D. Neurosarcoidosis remains a diagnostic chameleon: First manifestation of neurosarcoidosis as longitudinal transverse myelitis. *Nervenarzt*. 2019;90(4):412-414.
7. Salah S, Abad S, Monnet D, et al. Sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol*. 2018;41(10):e451-e467.
8. Scott AM, Vinh J, McAlindon T, et al. Two cases of sarcoidosis presenting as longitudinally extensive transverse myelitis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2899-2905.
9. Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and Consensus Diagnostic Criteria for Neurosarcoidosis: From the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA Neurol*. 2018;75(12):1546-1553.
10. Trivax B, Paraskos A, Abuelroos D, et al. Biospy-Confirmed Neurosarcoidosis Manifesting as a Non-Compressive Myelopathy with Transverse Myelitis and Normal ACE Level: A Case Study. *PM R*. 2016;8(9):274.
11. Zalewski NL, Krecke KN, Weinshenker BG, et al. Central canal enhancement and the trident sign in spinal cord sarcoidosis. *Neurology*. 2016;87(7):743-4.
12. Asranna A, Mohimen A, Rajan R, et al. Neurosarcoidosis as a Cause of Longitudinally Extensive Myelitis: Neuroimaging Clues for Diagnosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2019;22(1):100-101.
13. Bolat S, Berding G, Dengler R, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) is useful in the diagnosis of neurosarcoidosis. *J Neurol Sci*. 2009;287(1-2):257-9.

14. Bradley DA, Lower EE, Baughman RP. Diagnosis and management of spinal cord sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23(1):58-65.
15. Goenka N, Venna N. Teaching neuroimages: sarcoidosis presenting as longitudinally extensive myelitis: excellent response to infliximab. *Neurology.* 2013;81(9):e61.