



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**  
**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO**  
**GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO**  
**INTEGRADO EM MEDICINA**

**INÊS COELHO GONÇALVES**

***MANIFESTAÇÕES EXTRAPULMONARES***  
***DA SARCOIDOSE***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DRA. SARA FREITAS**

**MARÇO/2012**

## ÍNDICE

Resumo/Abstract	2
Palavras-Chave	3
Introdução	4
Desenvolvimento	
Manifestações Cardíacas	7
Manifestações Cutâneas	10
Manifestações Renais e Alterações do Metabolismo do Cálcio	12
Manifestações Neurológicas	14
Manifestações Oculares	17
Manifestações Reumatológicas	20
Manifestações Gastrointestinais	24
Manifestações Hepáticas e Esplênicas	26
Outras Manifestações da Sarcoidose	29
Conclusão	32
Referências	33

## **RESUMO:**

**Introdução:** A sarcoidose é uma doença multissistémica de etiologia desconhecida, que se caracteriza pela formação de granulomas inflamatórios nos órgãos envolvidos. O envolvimento pulmonar é a principal manifestação da sarcoidose, com adenopatias hilares ou envolvimento do parênquima à radiografia torácica.

**Objectivos:** Fazer uma revisão bibliográfica relativa às manifestações extrapulmonares da sarcoidose.

**Desenvolvimento:** A sarcoidose pode afectar qualquer órgão, sendo algumas manifestações mais comuns que outras. O envolvimento ocular traduz-se geralmente por uveíte granulomatosa. As manifestações neurológicas são caracteristicamente neuropatias cranianas (mais frequentemente do nervo facial), polineuropatia e meningite. As lesões cutâneas incluem lúpus pernio, eritema nodoso e pápulas ou placas. A sarcoidose cardíaca manifesta-se geralmente por cardiomiopatia e arritmias. Quanto às manifestações reumatológicas, pode existir poliartrite simétrica ou oligoartrite. A miopatia proximal é comum. O envolvimento dos aparelhos gastrointestinal e renal é raro. Podem surgir hipercalcémia e hiperuricémia.

**Conclusão:** O curso da doença e o prognóstico são variáveis e o conhecimento das suas manifestações clínicas, alterações imagiológicas e localizações anatómicas é importante para o diagnóstico, prognóstico e seguimento.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology, characterized for the formation of inflammatory granulomas on affected organs. Pulmonary involvement is the main manifestation of sarcoidosis with hilar adenopathy and parenchymal involvement on chest radiograph.

**Objectives:** Make a bibliographical review of the extra-pulmonary manifestations of sarcoidosis.

**Development:** Sarcoidosis can affect any organ, with some manifestations more common than others. The ocular involvement is usually reflected by granulomatous uveitis. Neurological manifestations are characteristically cranial neuropathies (most often of the facial nerve), polyneuropathy and meningitis. Skin lesions include lupus pernio, erythema nodosum and papules or plaques. Cardiac sarcoidosis usually manifests with cardiomyopathy and arrhythmias. As for the rheumatologic manifestations, there may be symmetrical polyarthritis or oligoarthritis. Proximal myopathy is common. The involvement of the gastrointestinal and renal systems is rare. Hypercalcemia and hyperuricemia may be present.

**Conclusion:** The course and prognosis of the disease are variable and the knowledge of its clinical manifestations, imaging features and anatomical locations is important for diagnosis, prognosis and follow-up.

## **PALAVRAS-CHAVE:**

Sarcoidose; apresentação clínica; envolvimento extrapulmonar

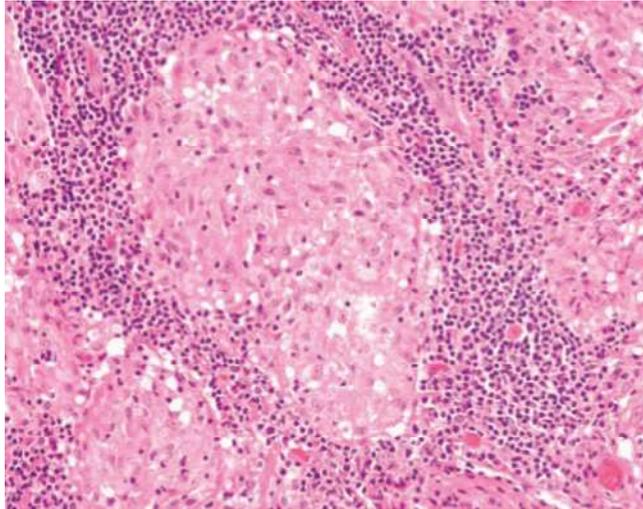
## INTRODUÇÃO:

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica idiopática que pode afectar qualquer órgão ou sistema e que surge tipicamente em adultos jovens [1,2].

Várias etiologias foram sugeridas para a sarcoidose, contudo, estudos apontam para a existência de um componente genético que aumenta a susceptibilidade para a doença [3].

O processo inflamatório na sarcoidose está associado a uma dicotomia que se caracteriza por uma diminuição da imunidade celular sistémica e por um aumento da actividade local dos linfócitos T nos órgãos afectados [4]. Utilizando o complexo HLA-CD4, as células apresentadoras de antígenos apresentam um antígeno desconhecido à células T auxiliares, levando à libertação de interferão  $\gamma$ , interleucina 2 e outras citocinas e factores pró-inflamatórios [4, 5].

O diagnóstico de sarcoidose requer uma clínica compatível e a presença de granulomas não caseosos, com a exclusão de outras doenças que possam produzir alterações clínicas e histológicas semelhantes [1,6,7]. A presença de granulomas num único órgão não faz o diagnóstico, uma vez que a sarcoidose é uma doença sistémica por definição [1].



**Figura 1.** Granuloma não caseoso num gânglio linfático. (Retirado de 10)

Os sintomas e sinais da sarcoidose são inespecíficos e incluem fadiga, perda ponderal, mal-estar geral ou, menos frequentemente, febre. O achado radiológico mais comum são as adenopatias hilares bilaterais [8]. Os doentes com sarcoidose pulmonar activa apresentam níveis elevados de enzima conversora da angiotensina (ECA), que se tornam negativos após corticoterapia ou aquando da inactividade da doença, tornando-se, por isso, útil na monitorização da doença [9].

A sarcoidose, na maioria das vezes, é uma doença autolimitada, com tendência para a remissão, no entanto, podem existir formas crónicas da doença [9].

Um estudo que avaliou 736 doentes com sarcoidose (*ACCESS – A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis*) revelou que 95% dos doentes apresentavam envolvimento pulmonar e metade apresentava manifestações extrapulmonares concomitantes, estando presente o envolvimento extratorácico isolado em apenas 2% dos doentes. Este mesmo estudo demonstrou que a prevalência da sarcoidose extrapulmonar varia de acordo com as populações, sendo mais comum em afro-americanos do que em caucasianos [1].

A principal causa de morte é devida ao envolvimento pulmonar e cardíaco [10]. Contudo, são as manifestações extrapulmonares que frequentemente causam maior morbidade [1]. Uma apresentação aguda da doença está geralmente associada a um melhor prognóstico e factores de mau prognóstico incluem idade de início superior a 40 anos, raça negra, lúpus pernio, uveíte crónica, hipercalcémia crónica, doença pulmonar progressiva, envolvimento da mucosa nasal, quistos ósseos, sarcoidose cardíaca ou neurosarcoidose [4].

O tratamento de eleição é a corticoterapia, embora existam outras alternativas válidas [2].

Este trabalho tem por objectivo rever as manifestações clínicas extrapulmonares da sarcoidose, as suas implicações e tratamento.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **MANIFESTAÇÕES CARDÍACAS**

Apenas 5% dos doentes com sarcoidose têm sinais ou sintomas de envolvimento cardíaco, apesar de cerca de 25% apresentar infiltração granulomatosa do coração na autópsia [1,11]. A sarcoidose cardíaca é mais comum em japoneses, onde é responsável pela maioria das mortes por sarcoidose [1,6,11].

As manifestações cardíacas incluem perturbações da condução, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência valvular, arritmias ventriculares e morte súbita, e resultam da deposição de granulomas no tecido cardíaco normal [6,8]. Os granulomas podem infiltrar o miocárdio, causando insuficiência cardíaca congestiva, ou depositarem-se nos músculos papilares, provocando regurgitação mitral. A longo prazo, pode levar a cicatrizes miocárdicas com a formação de aneurismas ventriculares [1].

O diagnóstico da sarcoidose cardíaca é importante dado o risco de morte súbita por arritmia, devendo realizar-se um ECG na avaliação inicial e anual dos doentes com sarcoidose [1,2].

Critérios de diagnóstico para sarcoidose cardíaca:
<ul style="list-style-type: none"><li>Demonstração histológica de granulomas epitelióides sem necrose caseosa em fragmentos de biópsia endomiocárdica ou cirúrgica.</li></ul>
Ou
<ul style="list-style-type: none"><li>Em doentes com sarcoidose extracardiaca demonstração de a) ou <math>\geq 1</math> dos itens de b-e):<ul style="list-style-type: none"><li>a) Bloqueio completo de ramo direito, desvio esquerdo do eixo, bloqueio AV, taquicardia ventricular, batimentos ventriculares prematuros ou anomalias do segmento ST-T ou das ondas Q no ECG</li><li>b) Mobilidade anormal da parede cardíaca, adelgaçamento regional da parede ou dilatação do VE na ecocardiografia</li><li>c) Defeito de perfusão detectado no cintigrama miocárdico com <math>^{201}\text{Tl}</math> ou acumulação anormal de citrato <math>^{67}\text{Ga}</math> ou <math>^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}</math> no cintigrama miocárdico</li><li>d) Pressão intracardiaca anormal, baixo débito cardíaco, mobilidade anormal da parede ou diminuição da fracção de ejeção do VE no cateterismo</li><li>e) Fibrose intersticial ou infiltração celular de grau moderado na biópsia do miocárdio se os achados não forem específicos</li></ul></li></ul>

**Tabela 1.** (Retirado de 2)

A parede livre do ventrículo esquerdo e o septo interventricular são os locais mais comuns de doença mas, uma vez que envolvimento miocárdio não é uniforme, a biópsia só é positiva em 20-50% dos casos [7,12].

Sem biópsia, o exame *gold standard*, o diagnóstico pode ser difícil de estabelecer. Na radiografia do tórax podem encontra-se cardiomegália inespecífica, sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou aneurisma ventricular. O ecocardiograma pode ser normal ou mostrar disfunção ventricular, dilatação do ventrículo esquerdo, mobilidade anormal da parede ou derrame pericárdico [11,13]. A ressonância magnética é um método de imagem útil no envolvimento miocárdico, estando contudo limitado pelo uso comum de pace-makers nos doentes com sarcoidose cardíaca. A cintigrafia com galium-97 pode mostrar alterações consistentes com mas não diagnósticas de sarcoidose, tendo maior interesse na monitorização da actividade da doença [8,13].

A sarcoidose pode causar pericardite granulomatosa, com ou sem derrame pericárdico, sendo este quando existente geralmente pequeno [1,11].

O sistema condutor é particularmente vulnerável aos granulomas sarcóides, podendo surgir bloqueio completo auriculoventricular, arritmias ventriculares e morte súbita [1]. O bloqueio completo é o achado mais comum em doentes com sarcoidose cardíaca clinicamente evidente e cerca de 65% das mortes por sarcoidose cardíaca são devidas a morte súbita [11].

A presença de sopros de regurgitação mitral é comum e é geralmente devida à miocardiopatia resultante da dilatação do ventrículo esquerdo e não ao envolvimento directo dos folhetos da válvula [12].

A sarcoidose cardíaca constitui uma contribuição major para a morbidade e mortalidade nos doentes com sarcoidose. Contudo, estabelecer o diagnóstico é um processo complicado, no qual os exames de imagem desempenham um papel limitado [13].

A terapêutica na sarcoidose cardíaca deve ser precoce e agressiva, e tem por objectivo diminuir o processo inflamatório granulomatoso, bem como o controlo das arritmias e insuficiência cardíaca [2]. O tratamento passa pela corticoterapia e, se necessário, antiarrítmicos e tratamento da insuficiência cardíaca. As indicações para colocação de *pace-maker* e cardioversores-desfibrilhadores implantáveis são semelhantes às dos doentes sem sarcoidose. O transplante pode estar indicado, havendo risco de recorrência que geralmente responde bem à corticoterapia [2, 6, 11].

## **MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS**

As manifestações cutâneas são a segunda forma de apresentação mais frequente da sarcoidose sistémica, afectando cerca de 25% dos doentes [8,14].

As lesões cutâneas na sarcoidose podem ser específicas ou não específicas. As lesões não específicas resultam da reactividade cutânea à inflamação, não apresentando granulomas inflamatórios [8]. A lesão não específica mais comum é o eritema nodoso, que se caracteriza pela presença de nódulos vermelhos, duros e dolorosos, que se vão tornando arroxeados à medida que desaparecem e surgem mais frequentemente nos membros inferiores. O eritema nodoso surge geralmente associado a adenopatias hilares bilaterais e poliartralgias, constituindo a síndrome de Löfgren, muito sugestiva do diagnóstico de sarcoidose [1,2]. Tal como outras lesões não específicas, o eritema nodoso está associado a uma forma aguda e auto-limitada de sarcoidose [1,14].

As lesões cutâneas específicas da sarcoidose são geralmente assintomáticas, causando raramente dor ou prurido e incluem nódulos de dimensões variadas, localizados ou disseminados, superficiais ou subcutâneos, lúpus pernio, lesões anulares, lesões maculopapulares eritematosas, placas cutâneas e infiltração de cicatrizes antigas [2,14]. As lesões típicas encontram-se por ordem decrescente de frequência na face, lóbulos das orelhas, joelhos, ombros, parte extensora dos braços, parte anterior das coxas e tibia [14]. A lesão específica mais comum são as placas cutâneas, com cerca de 2 a 5 mm, de coloração vermelho-acastanhada, mais frequentes na parte extensora da perna, ombros e costas [14].

O lúpus pernio, caracterizado por lesões vermelho-arroxeadas ou violáceas indolentes que afectam o nariz, a região malar, orelhas e testa, mais comuns em afro-americanos, pode provocar erosão da cartilagem e osso, principalmente à volta do nariz, e está associado a fibrose pulmonar [1,2,8].



**Figura 2.** Lúpus pernio. (Retirado de 6)

A necessidade de tratamento das lesões cutâneas depende da localização das lesões e se condicionam desfiguração. Lesões localizadas podem ser tratadas com corticosteróides tópicos ou intra-lesionais, podendo ter como efeitos secundários atrofia cutânea e hipopigmentação. Se as lesões são difusas ou não respondem a tratamento tópico, a corticoterapia sistémica é geralmente o tratamento de eleição, na mesma dose usada no tratamento da sarcoidose pulmonar (20-40 mg/ dia de prednisolona). Agentes alternativos incluem metotrexato, cloroquina, hidroxicloroquina e talidomida [1,2].

Para o eritema nodoso, o tratamento indicado é baseado em anti-inflamatórios não esteróides por um curto período de tempo [2].

## **MANIFESTAÇÕES RENAIS E ALTERAÇÕES DO METABOLISMO DO CÁLCIO**

Casos de sarcoidose extrapulmonar afectando o rim são raros e manifestam-se maioritariamente por nefrocalcinose ou nefrolitíase (3,6%). A insuficiência renal é uma manifestação extremamente rara [15].

O envolvimento renal da sarcoidose pode ocorrer na ausência de doença pulmonar, podendo ser parte de uma doença sistémica ou uma manifestação isolada, o que acarreta dificuldades diagnósticas [16]. Estão presentes granulomas renais em 15-40% das autópsias mas a disfunção renal devida exclusivamente à sua existência é considerada um achado clínico raro [17].

A incidência de doença renal varia de 7-27% mas menos de 1% dos pacientes com sarcoidose desenvolve insuficiência renal. As manifestações renais incluem nefropatia por hipercalcémia, nefrite intersticial granulomatosa, disfunção tubular renal, glomerulonefrite ou amiloidose renal [16]. A insuficiência renal na sarcoidose pode ocorrer como consequência da hipercalcémia ou hipercalciúria, doença glomerular ou nefrite granulomatosa intersticial. A insuficiência renal crónica, reportada em menos de 1% dos pacientes como referido anteriormente, parece ser mais frequente em pacientes idosos [18].

Cerca de 10% dos doentes com sarcoidose apresenta hipercalcémia. A hipercalcúria é bastante mais comum, detectada em mais de 50% dos doentes, sendo a poliúria e a diminuição da capacidade de concentração da urina as suas principais manifestações clínicas [16,17].

A hipercalcémia é geralmente devida a uma produção aumentada de 1,25-dihidroxitamina D pelos macrófagos presentes nos granulomas. Estes macrófagos convertem a 25- $\alpha$ -hidroxivitamina D produzida no fígado, em calcitriol através da 1- $\alpha$ -hidroxilase. O calcitriol migra então até as células intersticiais do rim, promovendo a absorção luminal de cálcio e fósforo. A hipercalcémia é menos comum e geralmente depende da deterioração da função renal coexistente, quando a capacidade do rim excretar cálcio está comprometida [16,19]. Pode, ainda, causar insuficiência renal ao induzir vasoconstrição e, como tal, diminuir a taxa de filtração glomerular [15].

Como consequência da hipercalcémia e da hipercalcúria, pode surgir nefrocalcinose e nefrolitíase, as causas mais comuns de insuficiência renal, com ou sem uropatia obstrutiva [2,17]. A hipercalcémia, hipercalcúria e nefrocalcinose podem ser assintomáticas. Pelo contrário, a nefrolitíase apresenta-se habitualmente com cólica renal, piúria ou hematúria. A litíase renal pode ser a primeira manifestação da sarcoidose e o diagnóstico deve ser considerado em doentes com nefrolitíase de causa desconhecida [16,19].

Para avaliação do envolvimento renal deverão ser feitos doseamentos da calcémia, da creatinina e, eventualmente, da calcúria das 24 horas na altura do diagnóstico e anualmente [2]. O doseamento da paratormona deve ser pedido, uma vez

que há uma prevalência aumentada de adenomas da paratiróide em doentes com sarcoidose [16].

O tratamento da hipercalcémia inclui a diminuição da ingestão de alimentos ricos em cálcio e de suplementos de cálcio e vitamina D. Nas formas mais ligeiras, as medidas dietéticas e um maior aporte hídrico podem ser suficientes. Nas formas mais graves, a prednisolona é o fármaco de eleição, na dose de 20-40mg/dia. Os corticosteróides causam um rápido declínio da excreção urinária de cálcio, devendo suspeitar-se de uma doença coexistente se não normalizar dentro de 2 semanas. Como alternativa à corticoterapia, podem ser usadas a cloroquina, hidroxicloroquina e cetoconazol [1,2]. Em casos raros, mesmo a doença renal tratada progride para diálise, podendo ser necessário o transplante [17].

A sarcoidose deve ser considerada como um importante diagnóstico diferencial nos casos de insuficiência renal e hipercalcémia ocorrendo simultânea ou isoladamente. O doseamento do cálcio sérico e da ECA podem ajudar no diagnóstico e a biopsia renal ou de outros tecidos deve ser realizada para o confirmar [15].

## **MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS**

A neurosarcoidose é rara mas trata-se de uma manifestação grave da sarcoidose, ocorrendo em 5 a 16% dos doentes. Tende a surgir em idades mais avançadas e, na maioria dos pacientes, surge nos primeiros 2 anos de doença. A generalidade dos doentes apresenta já atingimento de outros órgãos [4].

A sarcoidose pode afectar qualquer parte do sistema nervoso. As apresentações agudas incluem neuropatias cranianas ou meningite asséptica e nas formas crónicas pode ocorrer envolvimento do parênquima cerebral, hidrocefalia, múltiplas neuropatias cranianas ou manifestações do sistema nervoso periférico [4].

<b>Critérios de diagnóstico para a neurosarcoidose<sup>27</sup>:</b>
<b>a) Doentes com sintomas neurológicos e sarcoidose sistémica activa diagnosticada:</b> Assumem-se as alterações neurológicas como manifestações de neurosarcoidose e deve ser iniciado tratamento. Caso não haja resposta ao tratamento, o diagnóstico deve ser revisto e tentada a confirmação histológica através da biópsia do SNC.
<b>b) Doentes com sintomas neurológicos e uma história de sarcoidose sem evidência actual de actividade:</b> Deve considerar-se a neurosarcoidose como um diagnóstico provável, mas nestes casos é essencial a confirmação histológica (biópsia do SNC) antes de iniciar o tratamento.
<b>c) Doentes com sintomas neurológicos sem antecedentes de sarcoidose:</b> Deve ser realizada história clínica e exame físico completos e pesquisado o envolvimento de outros órgãos. Caso se suspeite de envolvimento de outros órgãos deve ser realizada biópsia nesses locais. Na eventualidade de não haver envolvimento de outros órgãos, então deverá ser realizada biópsia do SNC.

**Tabela 2.** (Retirado de 2)

A manifestação neurológica mais comum é a neuropatia craniana, sendo o nervo facial o mais comumente afectado [4,5]. A neuropatia do facial consiste na manifestação neurológica mais comum estando presente em 25 a 50% dos doentes com neurosarcoidose e pode ser unilateral ou, mais raramente, bilateral, simultanea ou sequencialmente [4].

A neuropatia óptica é rara, mas trata-se de uma manifestação grave, sendo menos frequente que as outras manifestações oculares como a uveíte. O envolvimento do nervo óptico cursa com diminuição da visão de forma aguda ou crónica, acompanhada ou não de dor e é geralmente causada pela invasão granulomatosa do nervo óptico ou por compressão extra-neural por uma massa granulomatosa. Pode estar associada a edema da papila (em 14% dos doentes) ou a atrofia óptica [4]. Pode ainda

ocorrer envolvimento dos nervos motores oculares (II, IV e VI pares cranianos), geralmente unilateral [2].

As meninges estão muitas vezes envolvidas, especialmente na base do cérebro, o que explica a frequência de neuropatias cranianas e disfunção hipotalâmica. O envolvimento meníngeo sob a forma de meningite asséptica é raramente sintomático e só identificado em autópsia. O processo inflamatório pode entender-se das meninges à espinhal medula e, quando a inflamação se torna crónica e induz fibrose, podem ocorrer lesões neurológicas irreversíveis [4,8].

O parênquima cerebral é frequentemente atingido, sendo a disfunção hipotalâmica a manifestação mais comum. Esta resulta em alterações endócrinas, hidroelectrolíticas, do apetite, temperatura, sono ou da libido. Manifestações psiquiátricas ocorrem em cerca de 48% dos doentes com neurosarcoidose. Massas sarcóides no parênquima cerebral podem mimetizar qualquer tumor intra-craniano, podendo ser necessária biópsia para o diagnóstico definitivo [4,8].

A neurossarcoidose pode ainda manifestar-se como encefalopatia difusa, vasculopatia ou convulsões, que ocorrem em 20% dos doentes com neurossarcoidose. A causa das convulsões inclui massas cerebrais, hidrocefalia, encefalite, vasculopatia ou hipercalcémia. Ocasionalmente, podem ocorrer acidentes isquémicos transitórios por compressão arterial externa por massas inflamatórias ou por êmbolos secundários a envolvimento cardíaco [4].

Raramente, pode haver envolvimento da espinhal medula e das raízes nervosas espinhais [5]. No sistema nervoso periférico, o epineuro e o perineuro são os mais

envolvidos pelo processo granulomatoso, mas apenas o endoneuro apresenta acumulação de células mononucleares [4].

Quando ocorre envolvimento do sistema nervoso central (SNC), existe maior morbidade e mortalidade comparativamente ao atingimento periférico. O envolvimento do SNC pode estar associado a hipopituitarismo, diabetes insípida, ataxia cerebelar ou epilepsia [5].

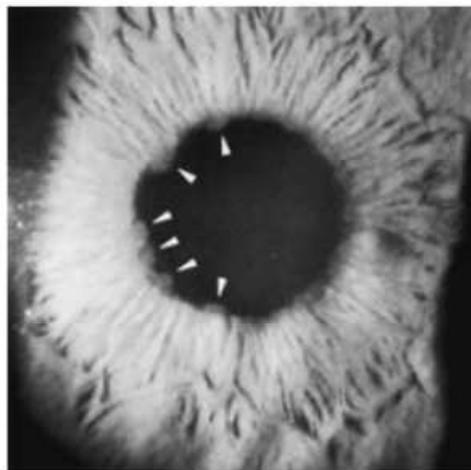
A ressonância magnética apresenta grande sensibilidade para o diagnóstico de neurossarcoidose, mas não é muito específica. Existem alterações no líquido cefaloraquidiano em 80% dos doentes e consistem na elevação das proteínas e pleocitose. Mesmo quando há suspeita clínica de neurossarcoidose, a confirmação do diagnóstico pode ser difícil pela dificuldade em obter tecidos para confirmação histológica [4].

Os doentes com neurossarcoidose devem iniciar tratamento na altura do diagnóstico, sendo a corticoterapia a principal modalidade terapêutica [2,4]. O prognóstico destes doentes é, em geral, pior do que o dos doentes com outras manifestações [4].

## **MANIFESTAÇÕES OCULARES**

A apresentação ocular da sarcoidose pode ocorrer em qualquer fase da doença, podendo até preceder as manifestações não oculares e é mais comum em afro-americanos do que em caucasianos [1,2,5].

Qualquer estrutura do olho pode estar envolvida, mas a uveíte anterior é a forma mais comum de sarcoidose ocular e é tipicamente bilateral [2,5,8]. A uveíte anterior aguda caracteriza-se por dor ocular aguda, fotofobia, diminuição da acuidade visual e olho vermelho, embora possa ser assintomática em 34% dos casos [2]. O exame ocular revela nódulos na superfície papilar (nódulos de Koeppel), na superfície da íris (nódulos de Busacca) e precipitados de queratina, sendo estas lesões altamente sugestivas de sarcoidose [1]. A uveíte aguda geralmente resolve espontaneamente ou responde à corticoterapia local [8]. A uveíte anterior crónica ocorre em doentes mais idosos e é mais frustre [2].



**Figura 3.** Nódulos de Koeppel presentes na íris. (Retirado de 20)

A síndrome de Heerfordt consiste na presença de uveíte, aumento da glândula parótida e envolvimento do nervo facial [6].



A vitreíte é a principal manifestação do envolvimento posterior do olho, observando-se opacidades em “colar de pérola” ou em “bola de neve”. Pode ainda ocorrer periflebite da retina [1,2].

O envolvimento posterior do olho é mais grave e pode estar associado a envolvimento do SNC [5].

Existe um aumento das glândula lacrimais em 15-28% dos doentes com envolvimento ocular, habitualmente assintomático, mas podendo causar queratoconjuntivite *sicca* [1,2].

Outras manifestações oculares incluem alterações da córnea, da conjuntiva, nódulos palpebrais, glaucoma e cataratas. Estas duas últimas podem ser devidas à sarcoidose ou à corticoterapia [1,2]. O glaucoma pode surgir na sequência de uveíte [2].

O tratamento da sarcoidose ocular é obrigatório, estando indicado o tratamento tópico com cicloplégicos, anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides. A corticoterapia sistémica pode ser usada nas lesões mais graves ou quando não há melhoria com a terapêutica tópica. Em alternativa, podem ser usados o metotrexato e a ciclosporina em dose igual à usada na sarcoidose pulmonar [2,6].

É importante um exame oftalmológico durante a avaliação diagnóstica da sarcoidose e no *follow-up*, particularmente quando surge qualquer sintomatologia ocular [5].

## MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS:

A sarcoidose pode apresentar-se como diferentes síndromes clínicas envolvendo articulações, tecidos moles peri-articulares, músculos ou ossos, estando presentes artralguas no momento do diagnóstico em 13-19% dos pacientes. Devem incluir-se no seu diagnóstico diferencial artrite, vasculite, doenças auto-imunes ou síndromes miopáticas [9].

O lúpus eritematoso sistémico pode desenvolver-se no contexto de sarcoidose. Geralmente, suspeita-se de LES quando um paciente com sarcoidose desenvolve um *rash* em forma de borboleta ou lesões discóides. Lesões cutâneas de lúpus sarcóide e discóide podem coexistir na mesma lesão [3].

As lesões ósseas podem ser encontradas até 13% dos pacientes com sarcoidose. Uma vez que a sarcoidose óssea é geralmente assintomática, é difícil estimar a sua verdadeira prevalência. Quando presentes, os sintomas incluem dor local, edema e eritema no tecido subcutâneo em volta do osso envolvido [3].

A presença de sarcoidose óssea está tipicamente relacionada com lesões cutâneas, especialmente em pacientes com lúpus pernio, nos quais as lesões nasais e do crânio são particularmente comuns [3,9,21].

O envolvimento bilateral das falanges dos pés e mãos é o mais comum, com preservação do perióstio e das margens corticais, podendo ser acompanhadas de distrofia ungueal. Estão descritos casos de envolvimento nasal, da tibia, crânio, costelas, esterno e coluna vertebral [3,21]. O envolvimento do esqueleto axial como uma

manifestação específica de sarcoidose é raro e pode ser confundido com sacroileíte, que também pode estar presente nos doentes com sarcoidose [3].

A miopatia sarcóide ocorre mais frequentemente que o envolvimento ósseo, afectando até cerca de 75% dos indivíduos com sarcoidose. O envolvimento muscular é geralmente assintomático e quando está presente, existe atingimento de outros órgãos [3,9]. A miopatia sarcóide pode manifestar-se sob as formas de miopatia nodular, miopatia crónica ou miosite aguda [3,7,9].

A miopatia nodular é rara e manifesta-se por nódulos musculares com alterações na ressonância magnética características, mostrando um sinal hipodenso em estrela no centro do nódulo [3,7,9]. Na biopsia, há granulomas com linfócitos T CD4 no centro e células T CD8 na periferia [9].

A miopatia crónica ocorre quando esta está presente em vários grupos musculares e é mais comum que as outras formas de envolvimento muscular [3,9]. Geralmente ocorre em mulheres mais velhas, tem início insidioso, é simétrica e envolve músculos proximais. É comum haver atrofia muscular e o estudo electromiográfico revela alterações, apesar das enzimas musculares poderem estar normais [9].

A corticoterapia tem sido usada para tratar a miopatia crónica, no entanto, pacientes gravemente afectados raramente melhoram. Corticosteróides, azatioprina e metotrexato são usados para a miopatia grave, sintomática, nodular e crónica, não estando, contudo, definida uma estratégia óptima de actuação [3].

O tipo menos comum de miopatia sarcóide é a miosite aguda que ocorre geralmente com artrite aguda. Tipicamente, os doentes apresentam edema muscular e dor difusa da face posterior da perna ou coxa [3].

Uma vez que a apresentação clínica da miopatia sarcóide pode mimetizar a polimiosite (com elevação das enzimas musculares e achados anormais no electromiograma), a biópsia muscular poderá ser necessária para distinguir as duas condições [3]. Dado que a evidência de infiltração muscular por granulomas é de 75%-100% dos doentes, as biopsias musculares aleatórias podem ser um método útil de diagnóstico de sarcoidose [9].

A associação de vasculite sistémica com sarcoidose não é comum, mas pode causar morbidade significativa quando ocorre [3]. Pode afectar vasos de pequeno a grande calibre, podendo manifestar-se como lesões cutâneas, neuropatia, hipertensão pulmonar ou vasculite sistémica. Outras manifestações incluem aortite *Takayasu-like*, vasculite dos ramos aórticos, glomerulonefrite e isquémia cerebral transitória, sendo o envolvimento de vasos de grande calibre mais comum em afro-americanos e asiáticos [3,9]. Pode haver pacientes com sarcoidose e ANCA's positivos na ausência de vasculite sistémica [3].

A sarcoidose pode envolver as glândulas exócrinas, incluindo as glândulas salivares em 3-9% dos doentes [9]. Ocasionalmente, sarcoidose e síndrome de Sjögren, ambas doenças inflamatórias crónicas que podem afectar as glândulas salivares, ocorrem simultaneamente, apesar da incidência da sua coexistência ser desconhecida. Tanto a sarcoidose como o síndrome de Sjögren têm início insidioso e os doentes que não apresentem outras manifestações de sarcoidose podem ter uma síndrome de Sjögren

isolada. Uma história clínica detalhada, biópsia das glândulas salivares e serologias podem ajudar a distinguir as duas condições. Certas complicações sistémicas como uveíte, quando presentes, podem ser mais a favor do diagnóstico de sarcoidose. Além disso, pacientes com sarcoidose ou síndrome de Sjögren podem apresentar diminuição da função secretória das parótidas, mas os pacientes com sarcoidose não apresentarão concentrações salivares de sódio elevadas nem sialectasia globular, típicas da síndrome de Sjögren. Por outro lado, níveis elevados de anticorpos SSA e SSB estão geralmente presentes na síndrome de Sjögren [3].

No que respeita ao envolvimento articular, este está presente em cerca de 25% dos doentes, excepto nos Japoneses onde existem poucos casos reportados. A artrite sarcóide pode ser aguda ou crónica, sendo esta última rara. A artrite aguda ocorre no contexto da síndrome de Löfgren que consiste num quadro clínico de artralguas ou artrite, linfadenopatia hilar bilateral e eritema nodoso. Depois do tornozelo (77% a 100% das artrites agudas), os locais mais comumente afectados são o joelho, pulso e as articulações metacarpofalângicas, podendo apresentar-se como oligoartrite, poliartrite e, mais raramente, monoartrite. Na grande maioria dos casos, a artrite é autolimitada (algumas semanas ou até 6 meses), com destruição articular mínima, podendo ou não ser acompanhada de febre [3,9,21].

A artrite crónica ocorre tipicamente no contexto de sarcoidose sistémica e envolve os joelhos, tornozelos, pulsos, mãos e/ou pés. [3] Esta tende a ser progressiva, resultando em erosões e deformidade articular, sendo mais comum nos afro-americanos. [21] Poderá ser necessária uma biópsia sinovial para distinguir artrite reumatóide da artrite sarcóide [3].

Os pacientes com sarcoidose apresentam, por vezes, inflamação periarticular [3].

O tratamento dos sintomas articulares passa pelo uso de anti-inflamatórios não esteróides e colchicina, podendo ser necessário o uso de corticosteróides intra-articulares ou sistémicos [1,2].

O diagnóstico do envolvimento reumatológico da sarcoidose pode ser complexo, uma vez que as suas complicações podem mimetizar outras condições, tais como polimiosite, síndrome de Sjögren ou vasculite [3].

## **MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS**

A sarcoidose do tracto gastrointestinal é extremamente rara. Vários estudos *post-mortem* apontam para um envolvimento do tracto gastrointestinal em 4,5% dos casos [10].

O envolvimento esofágico é raro. No entanto, disfagia e perda ponderal podem estar associadas a dismotilidade por neuropatia, miopatia, obstrução mecânica por infiltração mural esofágica ou linfadenopatias subcarinais [10].

O estômago, particularmente o antro, é a víscera oca mais afectada pela sarcoidose. O sintoma mais proeminente é a dor epigástrica, geralmente pós-prandial. Podem estar presentes ulcerações que condicionam hemorragias digestivas altas, pólipos, nódulos ou aumento das pregas gástricas mimetizando a doença de Menetrier. Estas alterações podem ser confundidas com carcinoma gástrico, sendo a endoscopia digestiva alta um exame importante. Adenopatias retro-peritoneais podem comprimir

extrinsecamente o antro. O aspirado gástrico pode revelar níveis de ECA mais elevados do que no plasma e os anticorpos contra a H+/K+ ATPase foram positivos em 24% dos doentes, estando correlacionados com níveis mais elevados de gastrina [10].

O diagnóstico diferencial de gastrite granulomatosa inclui doença de Crohn, reacção a corpo estranho, tuberculose, histoplasmose e sífilis. A sarcoidose do íleon terminal e do cólon pode também mimetizar a doença de Crohn, no entanto, a ECA está elevada noutras doenças mas é normal na doença de Crohn. Além disso, a sarcoidose responde geralmente melhor à corticoterapia do que a doença de Crohn, frequentemente com melhoria clínica após alguns dias de terapêutica. Raramente, a sarcoidose pode coexistir com a doença de Crohn ou colite ulcerosa [10].

Sarcoidose do intestino delgado é a forma menos comum de sarcoidose do tracto gastrointestinal. Os pacientes apresentam diarreia, malabsorção, dor peri-umbilical ou epigástrica, ou hemorragias. Pode ainda ocorrer deficiência de ácido fólico ou malabsorção de vitamina B12 com doença do íleon terminal ou acloridria [10].

Existe uma relação estabelecida entre sarcoidose e doença celíaca, tendo sido detectados anticorpos anti-gliadina em 15-41% dos pacientes com sarcoidose, dos quais 1-4% apresentavam anticorpos anti-endomísio positivos [10]

O cólon, apesar de raramente afectado, pode apresentar nódulos, pólipos, estenoses, lesões obstrutivas, erosões aftosas ou pequenos focos de hemorragia. A compressão externa por adenopatias é a causa mais comum de obstrução [10].

O papel da corticoterapia na sarcoidose do tracto gastrointestinal não é claro. Os pacientes com sarcoidose gástrica podem apresentar uma resposta parcial a inibidores

da bomba de prótons e anti-ácidos [10]. A terapêutica cirúrgica está indicada em casos em que surgem complicações como obstrução, perfuração ou hemorragia maciça [6].

## **MANIFESTAÇÕES HEPÁTICAS E ESPLÉNICAS**

O fígado perfila-se como um dos locais mais frequentemente atingidos, apenas precedido em frequência pelo envolvimento ganglionar e pulmonar. Cerca de 50-70% das biópsias hepáticas e 67-70% das autópsias efectuadas em doentes com sarcoidose são positivas para envolvimento granulomatoso do fígado [10].

O envolvimento hepático é duas vezes mais comum em afro-americanos do que nos caucasianos. Uma percentagem significativa de doentes, 26%, apresenta envolvimento hepático sem terem envolvimento pulmonar [10].

Os sintomas não são frequentes e incluem prurido, dor abdominal, e, mais raramente, icterícia. A sarcoidose hepática está geralmente presente histologicamente mas sem causar alterações nas provas de função hepática ou a nível clínico [1].

Cerca de 35% dos pacientes com sarcoidose apresentam alterações nas provas hepáticas não estando estas relacionadas com a extensão da doença [10]. A alteração analítica mais comum é a elevação da fosfatase alcalina, que é encontrada em mais de 90% dos doentes com sinais ou sintomas de sarcoidose hepática, mas está presente em poucos doentes apenas com evidência histológica de doença [1].

A hepatomegalia está presente em cerca de 21% dos doentes clinicamente, e em mais de metade na tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal. No entanto, este não é pré-requisito para encontrar granulomas na biópsia [10].

A icterícia é rara e pode dever-se a colestase intra-hepática, hemólise, disfunção hepatocelular ou obstrução das vias biliares extra-hepáticas devido a granulomas dos gânglios linfáticos hilares [10].

São encontrados granulomas em 24-94% das biopsias hepáticas e autópsias, sendo o granuloma clássico encontrado na tríade portal. A existência de corpos de Schaumann, que faz diagnóstico de granulomas sarcóides, é rara nos granulomas hepáticos [10]. Os granulomas hepáticos podem ser devidos a sarcoidose, secundários a fármacos, cirrose biliar primária, tuberculose, infecções fúngicas, linfoma ou hepatite granulomatosa idiopática. Como tal, para o diagnóstico de sarcoidose é necessária a existência de granulomas num outro órgão, alterações radiológicas típicas e/ou elevação da ECA [1,10].

A sarcoidose pode causar insuficiência hepática progressiva, com alterações histológicas que podem mimetizar outras doenças primárias do fígado. Estas alterações incluem colestase (intra ou extra-hepática), alterações necroinflamatórias e alterações vasculares [10].

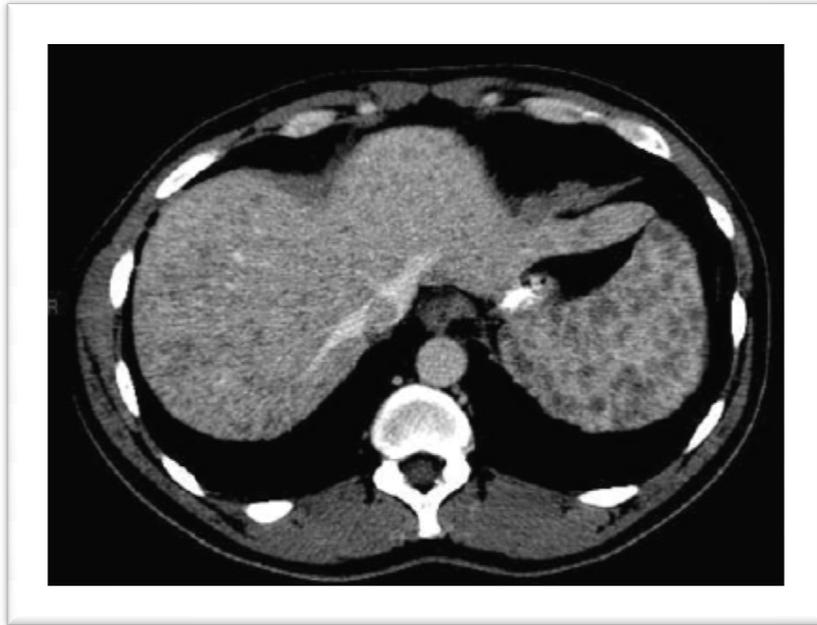
A morte por insuficiência hepática é rara e uma pequena percentagem de doentes desenvolve hipertensão portal (cerca de 3%) [1,10]. Raramente, os pacientes com sarcoidose podem desenvolver uma síndrome de Budd-Chiari [1].

A elevação assintomática isolada das provas de função hepática não é indicação para terapêutica, estando recomendado apenas vigilância. O tratamento só está indicado em casos sintomáticos e consiste na administração de corticosteróides ou imunossupressores [1,2]. Pela sua toxicidade hepática, o uso de metotrexato deverá ser evitado. O transplante hepático pode ser realizado em situações terminais de insuficiência hepática [2].

No que diz respeito às manifestações esplénicas, 5-14% dos doentes com sarcoidose apresentam esplenomegália ao exame físico, apresentando a maioria envolvimento intratorácico. O tamanho do baço está relacionado com os níveis de ECA e com as manifestações extratorácicas, mas não com o envolvimento pulmonar. Nos doentes com esplenomegália, 86% apresentam simultaneamente hepatomegália [10].

À aspiração por agulha fina e na angiografia há envolvimento do baço em 24-53% dos casos e 15% apresentam nódulos na TAC [10].

Os sintomas do atingimento esplénico estão relacionados com hiperesplenismo, podendo surgir igualmente dor no hipocôndrio esquerdo, e surgem em menos de 5% dos doentes [1,2,10].



**Figura 4.** Imagem de TAC abdominal com contraste mostrando múltiplas lesões hipodensas no fígado e baço, num doente de 39 anos com sarcoidose pulmonar, mediastínica, hepática, esplénica e retro-peritoneal. (Retirado de 10)

A maioria dos pacientes não necessita de terapêutica. O tratamento com corticosteróides só deve ser considerado em casos de hiperesplenismo ou esplenomegália maciça e, em casos excepcionais, pode estar indicada esplenectomia [1].

## **OUTRAS MANIFESTAÇÕES DA SARCOIDOSE**

A sarcoidose pode atingir qualquer parte do tracto respiratório superior, sendo a mucosa nasal e os seios peri-nasais os locais mais comumente afectados [6]. Sintomas típicos e não específicos de sarcoidose sino-nasal incluem obstrução nasal, rinorreia

posterior e sinusite recorrente [22]. Pode ainda haver envolvimento da laringe, língua e amígdalas [6].

A sarcoidose afecta a laringe em 0,5-8,3 % dos doentes, sendo as estruturas supraglóticas, especialmente a epiglote, as mais envolvidas. Inicialmente assintomático, à medida que a doença progride pode surgir disfagia, dispneia, alterações da voz e em casos graves obstrução da via aérea com necessidade de traqueostomia. O diagnóstico é feito por biópsia [22].

Menos de 1% dos pacientes apresenta perda auditiva, que pode ser súbita e assimétrica, com recuperação espontânea ou permanente. A causa mais comum é neurosensorial e deve-se geralmente a meningite da fossa posterior. Deve-se suspeitar de sarcoidose em pacientes com sintomas áudio-vestibulares não previamente diagnosticados se estiverem presentes outras neuropatias ou uveíte [22].

As adenopatias cervicais são a manifestação mais comum do envolvimento da cabeça e pescoço, sendo o diagnóstico confirmado por biópsia [22].

O envolvimento da parótida ocorre em 6% dos pacientes com sarcoidose e é geralmente bilateral. A síndrome de Heerfordt inclui parotidite, uveíte, neuropatia do facial e febre. Outras glândulas podem ser envolvidas e a biópsia das glândulas afectadas, incluindo as salivares minor dos lábios, pode confirmar o diagnóstico [22].

Alterações hematológicas incluem anemia e trombocitopenia e, na doença crónica, podem ainda estar presentes linfopenia e leucopenia. Estas alterações resultam da presença de granulomas sarcóides na medula, hiperesplenismo ou de destruição imunológica [6].

A sarcoidose mamária pode apresentar-se como uma massa que deve ser biopsada para exclusão de malignidade [6].

A sarcoidose pode afectar muito raramente os aparelhos reprodutores masculino e feminino [6].

O envolvimento da tiróide é raro e pode cursar com a presença de nódulos ou tiroidite [6]. Pode surgir hipotiroidismo devido a infiltração extensa por granulomas e também foram descritos casos de hipertiroidismo [22].

## **CONCLUSÃO:**

As manifestações extrapulmonares devem ser consideradas na avaliação dos doentes com sarcoidose. Assim, pacientes com o diagnóstico já estabelecido devem realizar anualmente ECG (e eventualmente ecocardiograma), uma avaliação oftalmológica e doseamentos da creatininemia e calcémia [6].

O envolvimento cardíaco, neurológico e renal podem colocar em causa a vida do doente, obrigando a instituição de terapêutica precocemente [6].

O tratamento da sarcoidose pulmonar extra-pulmonar requer, muitas vezes, outros agentes imunossupressores, agentes tópicos ou terapêutica não dirigida especificamente para a inflamação granulomatosa [1]. A decisão de tratar depende do órgão envolvido, da extensão e da gravidade da doença [2].

A história natural da doença e o prognóstico vão depender dos órgãos envolvidos e da extensão da doença, bem como de factores étnicos e genéticos [4].

## **REFERÊNCIAS**

1. Judson MA. (2007) Extrapulmonary sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med.* 28(1):83-101
2. Costa F, Arrobas A. (2008) Extra-thoracic sarcoidosis, *Rev Port Pneumol.* 14(1):127-40
3. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K et al (2010) Rheumatologic manifestations of sarcoidosis, *Semin Respir Crit Care Med.* 31(4): 463-73
4. Gullapalli D, Phillips LH. (2002) Neurologic manifestations of sarcoidosis, *Neurol Clin.* 20(1):59-83
5. Oliver SJ. (2002) Nonpulmonary manifestations of sarcoidosis, *Curr Rheumatol Rep.* 4(2):170-8
6. Holmes J, Lazarus A. (2009) Sarcoidosis: extrathoracic manifestations, *Dis Mon.* 55(11): 675-92
7. Vardhanabhuti V, Venkatanarasimha N, Bhatnagar G, Maviki M, Iyengar S, Adams WM et al (2011) Extra-pulmonary manifestations of sarcoidosis, *Clin Radiol.* Nov 16
8. Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. (2004) Radiologic manifestations of sarcoidosis in various organs, *Radiographics* 24(1):87-104

9. Abril A, Cohen MD. (2004) Rheumatologic manifestations of sarcoidosis, *Curr Opin Rheumatol.* 16(1):51-5
10. Ebert EC, Kierson M, Hagspiel KD. (2008) Gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis, *Am J Gastroenterol.* 103(12):3184-92
11. Yeboah J, Lee C, Sharma OP. (2011) Cardiac sarcoidosis: a review of 2011, *Curr Opin Pulm Med.* 17(5):308-15
12. Barton JH, Tavora F, Farb A, Li L, Burke AP. (2010) Unusual cardiovascular manifestations of sarcoidosis, a report of three cases: coronary artery aneurysm with myocardial infarction, symptomatic mitral valve disease, and sudden death from ruptured splenic artery, *Cardiovasc Pathol.* 19(4):e119-23
13. Scatarige JC, Fishman EK. (2000) Interventricular septal mass: an unusual manifestation of sarcoidosis demonstrated on helical computer tomography, *Clin Imaging.* 24(6):344-6
14. Chandani AM, Adler YD, Dippel E, Zouboulis CC. (2002) Impressive skin manifestations of systemic sarcoidosis, *Int J Dermatol.* 41(4):232-6
15. Ponce C., Gujral JS. (2004) Renal failure and hypercalcemia as initial manifestations of extrapulmonary sarcoidosis, *South Med J.* 97(6):590-2
16. Rusanov V, Guranda L, Shovman O. (2004) Acute renal failure as a manifestation of sarcoidosis, *Isr Med Assoc J.* 6(9):565-6
17. Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Kwo PY, Knox KS. (2004) Sarcoidosis. Part II: extrapulmonary and systemic manifestations, *J Am Acad Dermatol.* 51(4):628-30

18. Kaaroud H, Fatma LB, Beji S, Jeribi A, Maiz HB, Moussa FB et al (2008) Interstitial and glomerular renal involvement in sarcoidosis, Saudi J Kidney Dis Transpl. 19(1):67-71
19. La Rochelle JC, Coogan CL. (2012) Urological manifestations of sarcoidosis, J Urol. 187(1):18-24
20. Sato T, Tsuru T, Hagiwara K, Miyashita K, Matsuno H, Goto A. et al (2006) Sarcoidosis with acute recurrent polyarthritis and hypercalcemia, Intern Med. 45(6):363-8
21. Chatham W. (2010) Rheumatic manifestations of systemic disease: sarcoidosis, Curr Opin Rheumatol. 22(1):85-90
22. Schwartzbauer HR, Tami TA (2003) Ear, nose and throat manifestations of sarcoidosis, Otolaryngol Clin North Am. 36(4):673-84
23. Porter N, Beynon HL, Randeve HS. (2003) Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis, QJM. 96(8):553-61