

Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica da:

Sarcoidose: atualização

RESUMO

A sarcoidose nos dias atuais ainda se impõe como um desafio diagnóstico aos reumatologistas.

Resultados de estudos relacionados à viabilidade de marcadores biológicos e radiológicos, bem como relacionados à segurança do uso de modificadores da resposta biológica permanecem incipientes.

Esta revisão objetiva a discussão dos desafios no diagnóstico e objetivos terapêuticos da sarcoidose.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa crônica multissistêmica e heterogênea, de etiologia desconhecida, cujo diagnóstico e manejo são obstáculos à abordagem adequada do reumatologista.

Afeta mais comumente adultos jovens e negros, sendo a forma de apresentação mais usual a adenopatia hilar bilateral, infiltração pulmonar, lesões de pele e olhos.

É reconhecida uma relação familiar, sugerindo componente hereditário da doença⁽²⁾.

Seu diagnóstico é realizado baseado em achados clínicos e radiológicos, associados a achados histológicos de granulomas epitelioides não caseosos (lesão básica da sarcoidose) em mais de um órgão ou o teste de Kvien-Stizbach positivo. Pode estar associada à hipercalcúria com ou sem hipercalcemia⁽²⁾.

Têm sido reportadas de forma crescente características similares às de inúmeras doenças reumáticas, como sarcoidose mimetizando ou mesmo coexistindo com doenças como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatóide ou espondilite anquilosante, além de alguns sinais músculo-esqueléticos que podem imitar infecções ou malignidade.

São ainda pouco estudados biomarcadores para realização do diagnóstico ou mesmo monitorização da resposta ao tratamento⁽¹⁾.

A terapia com inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) é hoje descrita como uma alternativa viável para a imunomodulação de várias manifestações, no entanto, a

Fernando Gasparin

Residente (R2) de Clínica Médica da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Estagiário Voluntário Opcional do Serviço de Reumatologia do HSPE "FMO"-SP.

Laura Beatriz Vieira Fernandes

Residente (R2) de Clínica Médica do Hospital de Clínicas de Marília (FAMEMA).

Estagiária Voluntária Opcional do Serviço de Reumatologia do HSPE "FMO"-SP.

possibilidade de indução da sarcoidose por drogas em vigência do uso de anti-TNF-alfa e outras medicações impõem cuidados.

MANIFESTAÇÕES DA SARCOIDOSE

A sarcoidose afeta mais comumente o pulmão (em 90% dos casos), pele e sistema linfático, mas foram relatadas ainda manifestações menos frequentes, tais como hipertensão pulmonar, doença renal, envolvimento da glândula lacrimal, síndrome hepatopulmonar, trombocitopenia e comprometimento cardíaco.

A doença tem impacto significativo na qualidade de vida dos portadores, não apenas devido ao fato de 80% serem afetados por dispneia crônica, mas também pela sua associação com depressão e diminuição da capacidade física em pacientes com sarcoidose extrapulmonar⁽¹⁾.

Dos doentes, 24% apresentam ainda febre, anorexia, perda de peso e 20% apresentam alterações à radiografia de tórax (linfadenopatia bilateral, infiltração parenquimatosa, fibrose pulmonar)⁽²⁾.

ACOMETIMENTO PULMONAR

São descritos cinco estágios progressivos de acometimento pulmonar nos doentes com sarcoidose:

- **Estádio 0:** 5% a 10% dos doentes apresentam radiografia de tórax normal, com alterações nos testes de

função pulmonar ou não. Podem ainda apresentar granulomas inflamatórios à mediastinoscopia e biópsia pulmonar.

- **Estádio 1:** Mais de 50% dos pacientes apresentam linfadenopatia hilar bilateral, descrita como imagem “em saco de batatas”. Pode associar-se com eritema nodoso e uveíte.
- **Estádio 2:** Em 25 a 30% dos pacientes são encontradas linfadenopatia bilateral associada à infiltração parenquimatosa (uni ou bilateral, sendo a última mais comum), podendo associar-se a imagens de acometimento alveolar. Entre as manifestações clínicas mais usuais se associam febre, perda de peso e dispneia. Alguns doentes se apresentam assintomáticos.
- **Estádio 3:** Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam infiltração parenquimatosa, sem adenopatia hilar. O padrão de acometimento varia entre reticulonodular (mais comum), acinar ou alveolar e nodular.
- **Estádio 4:** Fibrose pulmonar irreversível, retração pulmonar e enfisema.

Outras formas menos comuns de acometimento são: sarcoidose endobrônquica, efusões pleurais, pneumotórax, sarcoidose nodular, sarcoidose cavitária⁽²⁾.

Aproximadamente 65% dos pacientes possuem distúrbio ventilatório e a espirometria, usualmente aponta distúrbio restritivo, com redução da capacidade vital forçada e do FEV1. Ao menos 50% dos pacientes possuem distúrbio obstrutivo associado, com redução da relação FEV₁/FVC. Hiper-reatividade ocorre em 5% a 83% dos pacientes⁽³⁾.

ACOMETIMENTO CUTÂNEO

Ocorre em aproximadamente 25% dos doentes com sarcoidose. Entre as lesões específicas se destacam o lúpus pérnio, erupções maculopapulares, placas arroxeadas, elevadas, crônicas e persistentes, nódulos subcutâneos não dolorosos e reativação de cicatrizes. As lesões menos específicas são eritema nodoso, alopecia, eritrodermia, vesículas e lesões ulcerativas⁽²⁾.

ACOMETIMENTO RETICULOENDOTELIAL

Uma manifestação frequente da sarcoidose é o aumento de linfonodos superficiais, e ocorre aproximadamente em três quartos dos pacientes. São mais frequentes adenopatias cervical, axilar, epitroclear e inguinal, além de mesentérico e retroperitoneal. Os linfonodos são de característica não dolorosa, móveis e com aumento discreto.

Pode haver acometimento do baço e medula óssea⁽²⁾.

SARCOIDOSE MÚSCULO-ESQUELÉTICA

A sarcoidose pode associar-se a artrites, tendinites, miopatias e alterações ósseas, as últimas mais comuns em pacientes com doença persistente⁽¹⁾.

ARTRITE

A síndrome de Löfgren (sarcoidose músculo-esquelética aguda) se manifesta tipicamente pela tríade eritema nodoso, artrite de tornozelos e adenopatia hilar e apresenta usualmente curso benigno e autolimitado.

Sua manifestação mais comum é a artralgia, podendo ocorrer episódios recorrentes de artrite. Ainda há relatos de manifestações menos comuns, como febre de origem indeterminada, hipercalcemia, uveíte, nódulos peritoneais.

As lesões de eritema nodoso se compõem de achados histopatológicos não específicos e quando biopsiadas em pacientes com síndrome de Löfgren revelaram granuloma não caseoso em derme e subcutâneo.

Há poucos relatos na literatura sobre análise do líquido sinovial na sarcoidose, permanecendo dúvidas quanto à característica da artrite, se é verdadeira ou se trata de periartrite⁽¹⁾.

TENOSSINOVITES

A tenossinovite de mãos é rara, mas pode estar presente ou ser a única manifestação da sarcoidose. Tendões extensores são mais comumente afetados que tendões flexores.

A terapia fotodinâmica tem sido utilizada com sucesso para a tenossinovite de dedos refratária a medicações e cirurgia⁽¹⁾.

ACOMETIMENTO MUSCULAR

A miopatia sintomática da sarcoidose acomete aproximadamente 1,4% dos casos, podendo apresentar-se como dor e fraqueza generalizada em alguns casos mimetizando a polimiosite ou mesmo doença do neurônio motor inferior.

Geralmente se associa a doença crônica.

São descritos quatro padrões de acometimento: miopatia nodular (que pode assemelhar-se a tumor); miopatia crônica (associada com comprometimento multissistêmico da doença); miosite aguda e miopatia assintomática (normalmente presente nos estágios iniciais da doença).

O diagnóstico deve ser feito a partir de exames de

imagem, tais como RNM, escaneamento com gálio, TC com emissão de pósitrons.

A miosite aguda apresenta boa resposta ao tratamento com metotrexate.

SARCOIDOSE ÓSSEA

Acomete aproximadamente 13% dos pacientes, associada com frequência à doença multissistêmica crônica. As formas de acometimento são variadas.

São descritas desde lesões líticas e císticas (sendo as últimas mais comuns) até lesões invasivas com irregularidade trabecular, lesões destrutivas com reação periosteal e lesões disseminadas, que podem causar confusão diagnóstica com linfomas, mieloma, metástases ósseas e infecções.

Envolvem mais frequentemente ossos de mãos e pés.

Existem relatos de ocorrência familiar de sarcoidose óssea⁽¹⁾.

Pode ainda apresentar-se como espondilolistese, confirmada pela presença de granuloma entre o osso trabecular. A sarcoidose vertebral isolada é considerada rara.

É ainda descrito acometimento de coluna cervical, crânio, sacro, pelve, externo e osso nasal, particularmente em pacientes com lúpus pérmio associado.

Os sintomas mais comuns são dores na coluna e restrição de movimentos, embora possa ainda apresentar-se de forma assintomática.

Exames de imagem, como RNM e cintilografia, têm utilidade na localização de lesões para biópsia, sendo que a primeira é utilizada também para monitorização do tratamento. A tomografia com emissão de pósitrons se faz útil na diferenciação entre sarcoidose óssea e malignidade.

A despeito do turnover ósseo, a densidade mineral do osso do quadril se mantém preservada entre os portadores de sarcoidose.

Um T-score mais baixo no fêmur e história familiar de fratura se associam a maior risco para deformidades progressivas⁽⁴⁾.

SARCOIDOSE E DOENÇAS REUMÁTICAS

Há vários relatos de co-existência de sarcoidose com doenças reumáticas.

A sarcoidose pode associar-se a inúmeras condições, como síndrome de Sjögren, polimiosite, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, miopatia por corpúsculo de inclusão, síndromes soronegativas, esclerose sistêmica.

Além disso, manifestações da sarcoidose podem mimetizar algumas doenças reumáticas, como artrite reumatoide juvenil (rash cutâneo, artrite e uveíte granulomatosa), lúpus eritematoso discoide (alopecia, lesões cutâneas).

A sarcoidose pode ainda exacerbar a atividade de algumas doenças, como é o caso das doenças do tecido conjuntivo⁽⁵⁾.

Pacientes portadores de sarcoidose associada à artrite crônica podem apresentar fator reumatoide positivo, no entanto usualmente não se encontram títulos elevados de FAN.

A co-existência com síndrome de Sjögren é descrita, mas a própria sarcoidose pode mimetizá-la, quando apresenta sintomas como secura da boca e olhos, no caso de acometimento ocular e das parótidas. Neste caso, faz-se o diferencial baseando-se em achados histológico à biópsia de glândulas exócrinas, testes sorológicos e a própria história clínica do paciente.

A sua associação com vasculites é incomum e pode apresentar-se como lesões cutâneas, neuropatias, envolvimento muscular, hipertensão pulmonar ou vasculites sistêmicas.

A vasculite da sarcoidose pode acometer pequenos ou grandes vasos, mimetizando vasculites primárias. Pode ocorrer hipertensão pulmonar associada com fibrose intersticial difusa e vasculopatia pulmonar. Neste caso, a terapia com epoprostenol, óxido nítrico e/ou bosentan aparentam ser efetivas.

A neuropatia da sarcoidose se apresenta clinicamente como uma neuropatia desmielinizante inflamatória crônica, mononeurite múltipla, neuropatia sensitiva motora ou dolorosa. A patogenia pode envolver tanto citocinas quanto efeitos de compressão dos granulomas necrotizantes da sarcoidose nas formas neuronais.

TRATAMENTO

Os corticoides são tratamento de eleição para várias manifestações da sarcoidose, especialmente para o sistema músculo-esquelético e sarcoidose óssea⁽⁶⁾.

Nos casos refratários podem ser adicionados metotrexate a azatioprina, além da leflunomida.

Há relatos da utilização de antimaláricos em casos de sarcoidose óssea e cutânea e de ciclofosfamida nas vasculites.

Ainda é descrito o uso de outros medicamentos, com sucesso variável, como a minociclina, para sarcoidose cutânea, pulmonar, ocular e muscular nodular.

São ainda relatados o uso de alefacept, tacrolimus e

IECA (inibidor de enzima conversora da angiotensina) para sarcoidose cutânea, melatonina para doença multissistêmica crônica e bosentan para hipertensão pulmonar.

Deve haver cautela com o uso de rituximabe, pois além de os estudos serem ainda incipientes, há relatos recentes de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada à sarcoidose (embora rara) e em pacientes com LES que receberam rituximabe.

INIBIDORES DO TNF-ALFA

O TNF-alfa é uma das chaves das citocinas que provocam o desenvolvimento de granulomas.

O infliximabe tem sido utilizado com sucesso e relatos recentes de sarcoidose renal, sarcoidose vertebral, sarcoidose óssea, neuropatia óptica, vasculite retiniana, sarcoidose cutânea, neurossarcoidose e bloqueio atrioventricular total.

Embora geralmente bem tolerado, reações medicamentosas, linfoma e infecções têm sido experimentadas em pacientes em uso de infliximabe com sarcoidose. Torna-se imperativo a investigação clínica para linfoma e antecedentes de tuberculose para o uso do infliximabe, assim como de outros agentes imunobiológicos anti-TNF⁽⁷⁾.

O etanercepte também tem sido utilizado com resultados variáveis na sarcoidose multissistêmica, em especial em pacientes com acometimento em pele e articulações. O adalimumabe pode ser potencialmente útil na sarcoidose cutânea.

Apesar disso, o papel do infliximabe e de outros agentes anti-TNF para sarcoidose ainda precisa de melhores definições em estudos prospectivos controlados.

SARCOIDOSE INDUZIDA POR DROGAS

São descritos vários relatos correlacionando o surgimento da sarcoidose ao uso de terapia anti-TNF para doenças reumáticas.

O etanercepte foi relatado como indutor de sarcoidose pulmonar em casos em que foi utilizado para AR, artrite psoriática e espondilite anquilosante. Também foram reportadas lesões sarcoidose-like nas glândulas parótidas, sarcoidose cutânea e hepatite granulomatosa associados ao uso de etanercepte.

O uso de alfa-interferon e interferon peguado tem sido igualmente associado ao desenvolvimento de sar-

coidose em inúmeros trabalhos.

Ainda é desconhecido o mecanismo do desenvolvimento da sarcoidose por drogas, no entanto a sua resolução após a descontinuidade do tratamento suporta seu papel causativo.

Outras medicações que se associam ao desenvolvimento de sarcoidose incluem: ipilimumabe, um anticorpo monoclonal anti-CTLA4, alemtuzumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD52, terapia antirretroviral para pacientes com HIV e quimioterapia para linfoma não Hodgkin.

BIOMARCADORES

Biomarcadores possíveis para o uso clínico atualmente em estudos incluem: IL-12p40, AECAs, expressão do receptor TNF, receptor IL-2 e imagem funcional com tomografia de pósitrons.

Todavia, faltam marcadores disponíveis para diagnóstico e monitorização da resposta ao tratamento.

CONCLUSÃO

O manuseio da sarcoidose continua a ser um enigma para reumatologistas.

Características clínicas diversas, especialmente manifestações raras, podem retardar o diagnóstico. A sarcoidose pode mimetizar ou coexistir com distúrbios reumáticos, o que pode atrasar o diagnóstico.

Há necessidade de mais estudos para avaliar a utilidade de biomarcadores radiológicos e sorológicos e para avaliar a segurança e eficácia dos agentes modificadores de resposta biológica, especialmente os anti-TNF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torralba KD, Quismorio Jr FP, Sarcoidosis and the Rheumatologist, *Current Opinion in Rheumatology*, 2009; 21:62-70
2. Sharma Om.P., Sarcoidosis: Clinical Management, 1984
3. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS., Sarcoidosis, *NEJM*, 2007; 357, 2153-2165
4. Heijckmann AC, DrentM, Dumitrecu B, et al. Progressive Vertebral deformities despite unchanged bone mineral density in patients with sarcoidosis: a 4 year follow-up study. *Osteoporos Int* 2008; 19:839-847
5. Szodoray P, Szollosi Z, Gyimesi E, et al. Sarcoidosis in patients with mixed connective tissue disease: clinical, genetic, serological and histological observations. *Rheumatol Int* 2008, 28:743-747.
6. Baughman RP, Costabel U, Du Bois R. Treatment of Sarcoidosis, *Clin Chest Med* 2008; 29:533-538
7. Rossman MD, Newman LS, Baughman RP, et al. a double blinded, randomized, placebo-controlled trial of infliximab in subjects with active pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23:201-208.