

Elementos básicos do diagnóstico e da terapêutica das:

Manifestações reumatológicas da sarcoidose

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença multissistêmica complexa com envolvimento de vários órgãos de maneira inespecífica^(1,2). Embora o comprometimento pulmonar pela sarcoidose seja a manifestação mais freqüente desta patologia, virtualmente qualquer órgão pode ser envolvido⁽³⁾. O acometimento músculo-esquelético assintomático é relatado em 25% a 75% dos pacientes⁽⁴⁾, sendo o acometimento sintomático, à exceção de sintomas inespecíficos, bem mais raro, relatado em menos de 0,5% dos casos de sarcoidose⁽⁵⁾. Embora a real incidência de envolvimento ósseo, articular e muscular sarcoidótico não seja conhecida, este comprometimento pode ser a manifestação inicial desta patologia inflamatória, podendo, inclusive, mimetizar afecções reumatológicas, tais como vasculites, artrites e síndromes miopáticas⁽⁶⁾.

A etiologia da sarcoidose é desconhecida e sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida. Da mesma forma, a maneira como ocorrem as lesões extrapulmonares da sarcoidose também não foi elucidada até o momento⁽⁶⁾. Uma teoria existente é a de que ocorra uma migração de células T ativadas para outros tecidos, através da corrente sanguínea e linfática, causando a formação do granuloma⁽⁶⁾.

MANIFESTAÇÕES REUMATOLÓGICAS

Sintomas reumáticos podem estar presentes em 4% a 38% dos pacientes com sarcoidose, podendo ocorrer o comprometimento tanto das articulações – na forma de artralgia que ocorre em 13% a 19% dos pacientes⁽⁷⁾ ou de artrite – como dos tecidos periarticulares, músculos e ossos, além do comprometimento vascular sob a forma de vasculite^(6,8,9).

Além dos sintomas relacionados ao envolvimento de órgãos específicos, sinais-sintomas constitucionais inespecíficos tais com fadiga e fraqueza muscular estão freqüentemente presentes. Acredita-se que essas manifestações sejam causadas pelas citocinas circulantes responsáveis pela formação do granuloma, tais como o fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e interleucina-6 (IL-6)^(10,11).

Daniel Brito de Araújo

Rafael dos Santos Gomes

Médicos residentes (R1) do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-SP "FMO").

Artrite aguda

A artrite aguda ocorre em 10% a 40% dos pacientes com sarcoidose, principalmente nas fases iniciais da doença, podendo ser a primeira manifestação desta^(6,12). É mais freqüente em mulheres, principalmente na primavera e início do verão, e acredita-se que seja decorrente da presença de imunocomplexos circulantes^(13,14,15). Na maioria das vezes é simétrica e oligoarticular, ocasionalmente poliarticular e, raramente, monoarticular⁽¹⁶⁾, podendo, inclusive, ocorrer sob a forma de uma poliartrite migratória aditiva. As articulações mais acometidas são os tornozelos, porém também pode acometer os joelhos (40%), punhos (32%) e cotovelos (20%). Outras articulações, tais como as pequenas articulações das mãos e dos pés, quadril e articulações esternoclaviculares e sacroilíacas são envolvidas menos freqüentemente^(3,13,16). A artrite simétrica aguda dos tornozelos mostrou ter um alto grau de sensibilidade (95%) e especificidade (92%) para artrite sarcoidótica aguda^(13,16), embora um derrame articular verdadeiro não seja encontrado sempre já que o aumento de volume do tornozelo é mais freqüentemente causado por uma combinação de edema periarticular e tenossinovite^(8,16,17). Edema, dor e hipersensibilidade periarticular, edema de partes moles e derrame articular podem estar presentes. A entesite está presente em cerca de 33% dos pacientes com artrite sarcoidótica aguda, envolvendo principalmente o tendão de Aquiles^(14,16,18). A artrite sarcoidótica aguda é, normalmente, autolimitada e recorrências são incomuns. Alterações destrutivas estão ausentes e os sintomas podem estar presentes desde poucas semanas até mais de três meses⁽⁹⁾. A velocidade de hemossedimentação (VHS) está elevada em mais de 80% dos casos de poliartrite sarcoidótica aguda

e a análise do fluido sinovial mostra uma linfocitose com aumento das proteínas^(15,18). A biópsia sinovial pode mostrar apenas uma sinovite inflamatória inespecífica, sendo nódulos granulomatosos sinoviais raramente notados^(3,18).

A linfadenopatia hilar bilateral está quase sempre associada aos casos de artrite sarcoidótica aguda, sendo que febre e eritema nodoso estão presentes em 90% e 60% dos casos, respectivamente^(13,18). A tríade de artrite aguda, adenopatia hilar bilateral e eritema nodoso é conhecida como síndrome de Löfgren. Artrite sarcoidótica aguda é associada com eritema nodoso em cerca de 71% dos casos, já a associação com o envolvimento pulmonar parenquimatoso é menos comum^(9,16). Níveis elevados de enzima conversora da angiotensina (ECA) ocorrem em apenas metade dos casos, relacionando-se com o fato de que a maioria dos pacientes se encontram nos estágios 0-II da doença pulmonar, os quais não possuem envolvimento parenquimatoso significativo. A síndrome de Löfgren, assim como a artrite sarcoidótica aguda, é autolimitada, encerrando um bom prognóstico no que diz respeito à sarcoidose sistêmica e resolvendo-se no primeiro ano, geralmente em até dois meses, em mais de 90% dos casos, porém em casos raros o curso pode ser prolongado^(13,14,18,19).

O diagnóstico é feito basicamente através dos achados clínicos e radiológicos (linfadenopatia hilar bilateral), sem necessidade de artrocentese ou biópsia articular. O diagnóstico diferencial deve ser feito com artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal, artrite infecciosa (por fungo, micobactérias e *Yersínia*)^(15,18).

Artrite crônica

Artrite crônica recorrente é incomum, estando geralmente associada com sarcoidose de longa data, particularmente naqueles pacientes com envolvimento cutâneo. É mais comum em pacientes de raça negra⁽⁹⁾, apresentando-se comumente na forma poliarticular, embora o acometimento monoarticular também possa ser visto. Tende a envolver os ombros, mãos, punhos, tornozelos e joelhos^(6,18). A dactilite pode ser encontrada, sendo muito similar àquela vista em pacientes com artrite psoriática⁹. É freqüentemente acompanhada por lúpus pérmio, uveíte crônica e sarcoidose pulmonar progressiva^(13,14,15), sendo que o eritema nodoso praticamente nunca é encontrado⁽³⁾.

A artrite sarcoidótica crônica é caracterizada por períodos de remissão e exacerbação ou pode ser persistente. A deformidade articular é rara, ocorrendo em 1% a 4% dos pacientes com sarcoidose^(13-15,18), já tendo sido descrita inclusive artropatia de Jaccoud. Estudos histológicos mostram granulomas não caseosos na sinóvia e

alterações inflamatórias inespecíficas no líquido sinovial^(8,9). A biópsia sinovial mostra uma proliferação fibroblástica, com infiltrados linfocítico e plasmocítico, e a presença de granuloma não caseoso envolvendo a sinóvia, podendo envolver também as bainhas tendíneas⁽¹⁸⁾. Este tipo de artrite crônica tem uma resposta muito pobre ao tratamento.

Miopatia

O envolvimento muscular pela sarcoidose é normalmente assintomático, sendo que lesões discretas são descritas em 1,4% dos pacientes com sarcoidose conhecida⁽²⁰⁾, entretanto a biópsia muscular mostra granulomas em 50% a 80% dos casos de sarcoidose. Pacientes com qualquer sintoma de envolvimento muscular pode apresentar um de três padrões de envolvimento: agudo, crônico ou nodular. Quando a miopatia está presente, outros órgãos estão normalmente envolvidos e esta é raramente a manifestação inicial da sarcoidose⁽⁹⁾.

A doença muscular granulomatosa ocorre mais freqüentemente na sarcoidose, porém deve-se fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças que também podem apresentar este padrão de envolvimento: granulomatose de Wegener, polimiosite, dermatomiosite, artrite reumatóide, esclerodermia, doença mista do tecido conectivo, tuberculose, lepra, doença de Crohn, miastenia e reação de corpo estranho⁽²¹⁻²³⁾, além de uma entidade denominada miopatia granulomatosa a qual não apresenta envolvimento sistêmico⁽³⁾.

1. Miopatia crônica

É a forma mais comum de envolvimento muscular pela sarcoidose, sendo encontrada geralmente nos estágios crônicos da doença. Afeta principalmente pacientes idosos, com uma incidência maior no sexo feminino, numa proporção de 4:1^(6,3). Caracteriza-se por uma fraqueza lentamente progressiva e limitação após meses ou até mesmo anos, podendo ocorrer períodos de remissão e exacerbação, com envolvimento da musculatura proximal das extremidades e, ocasionalmente, com comprometimento da musculatura do tronco e da região cervical⁽²⁴⁾. O envolvimento de outros grupamentos musculares, tais como os músculos faciais, é extremamente raro⁽²⁷⁾. Atrofia muscular é vista comumente, além de pseudo-hipertrofia, contraturas e rigidez musculares^(3,26). Dor muscular pode preceder a fraqueza e a atrofia muscular e os reflexos tendinosos profundos podem estar diminuídos ou ausentes⁽³⁾.

O acometimento de outros órgãos está presente em mais de 50% dos pacientes com sarcoidose muscular esquelética, principalmente o envolvimento cutâneo, a uveíte e a linfadenopatia⁽²⁴⁾. O coração também pode estar

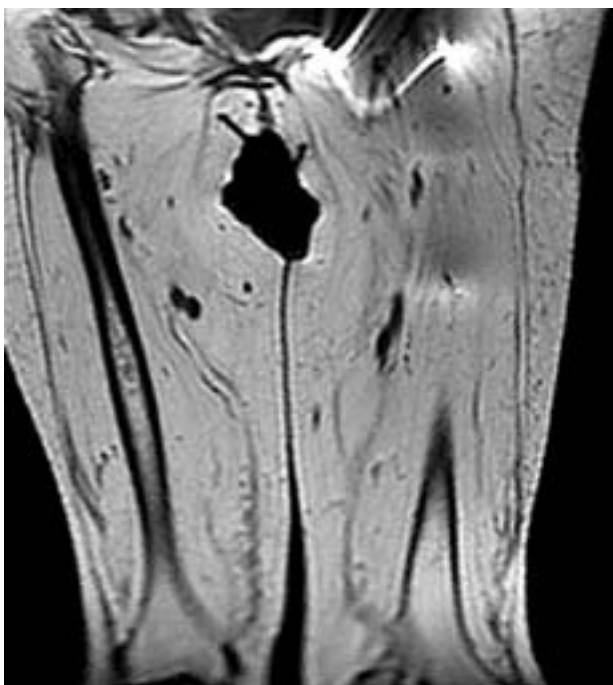


Figura 1⁽³⁴⁾ - Miopatia sarcoidótica crônica. RMN, mostrando miopatia inespecífica (extensa substituição gordurosa), com diagnóstico comprovado por biópsia.

comprometido com relativa frequência nesses pacientes³. Embora alguns casos de acometimento muscular isolado tenham sido relatados, nenhum deles foi confirmado por necropsia, devendo-se provavelmente ao envolvimento silencioso de outros órgãos⁽²⁵⁾.

Alterações laboratoriais na miopatia sarcoidótica crônica podem não estar presentes. A VHS e as imunoglobulinas séricas podem estar elevadas, assim como cálcio sérico e a fosfatase alcalina, porém menos frequentemente⁽²⁷⁾. Tanto a CPK quanto as demais enzimas musculares estão frequentemente dentro de seus limites normais^(3,6,8,9,28). Estudos eletroneuromiográficos podem mostrar alterações amiopáticas, ajudando na distinção entre uma doença miopática e uma neurogênica, mas também podem estar normais já que o granuloma, na maior parte das vezes, encontra-se fora de estruturas excitáveis^(6,8,9,28).

A tomografia computadorizada (TC) pode demonstrar atrofia, assim como a ressonância magnética (RMN) a qual pode evidenciar atrofia muscular proximal com substituição por gordura, porém não apresentam alterações importantes na maioria das vezes^(27,28). A RMN não é útil apenas para mostrar a extensão do comprometimento e da substituição gordurosa (Figura 1), mas também indicar um local adequado para biópsia muscular. Já a cintilografia com o isótopo 67 do Gálio (⁶⁷Ga) parece ter uma maior sensibilidade para as lesões miopáticas da sarcoidose, sendo que a sensibilidade é maior na-

queles pacientes que têm maiores níveis de ECA, sugerindo uma relação entre a captação do radioisótopo e atividade no granuloma⁽²⁸⁾.

A biópsia muscular é uma ferramenta importante no diagnóstico do envolvimento muscular pela sarcoidose em pacientes com sintomas compatíveis⁽³⁾. A presença de granuloma não caseoso é o principal achado e o mais característico do envolvimento sarcoidótico. O granuloma geralmente é encontrado no tecido conjuntivo perimysial, mas pode também acometer os feixes musculares^(3,24). Nem sempre a degeneração e regeneração muscular são acompanhadas pela presença do granuloma à biópsia, o que pode mimetizar a polimiosite^(3,23).

O diagnóstico diferencial inclui distrofia muscular, polimiosite, miopatia induzida por corticóide, miopatias tireoidianas e doença do neurônio motor inferior. A biópsia muscular, com a demonstração de granuloma não caseoso, estabelece o diagnóstico^(3,23,26,27).

2. *Envolvimento nodular ou massas palpáveis*

O envolvimento nodular é extremamente raro, com apenas alguns casos esporádicos publicados^(6,23,29). Apresenta-se sob a forma de massa ou nódulos palpáveis, de tamanhos variáveis, múltiplos em 80% dos casos, podendo ser bilaterais e ter associada fraqueza e dor ou sensibilidade local em 72% e 60% dos casos respectivamente^(3,20,30). Quanto a outros sintomas, podem estar associados ainda astenia, contraturas, hipertrofia ou atrofia muscular, câibras e fraqueza ou dor extrema^(3,30).

Nesta forma de comprometimento muscular sarcoidótico há uma predominância no sexo masculino⁽³¹⁾. As extremidades inferiores em 90% dos casos e as extremidades superiores em 43% dos casos são os locais mais frequentemente acometidos. Foram relatados acometimento de diversos outros locais, tais como cabeça, pescoço, face, esternocleidomastoídeo, musculatura temporal e paravertebral e região inguinal. Assim como na forma crônica, o acometimento de outros órgãos ocorre em virtualmente todos os pacientes, sendo as manifestações mais comumente associadas à linfadenopatia periférica, o envolvimento cutâneo e a uveíte.

O laboratório também é inespecífico, podendo ocorrer a elevação da VHS, hipergamaglobulinemia e eosinofilia periférica, além de CPK e cálcio séricos normais⁽³⁾. A eletroneuromiografia pode revelar um padrão sugestivo de miosite ou neuropatia, mas na maioria dos casos o exame é normal ou inespecífico⁽²⁸⁾. A cintilografia com ⁶⁷Ga pode ser usada como ferramenta no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e o envolvimento nodular da sarcoidose^(28,31). O padrão nodular apresenta-se à RMN (Figura 2) como uma lesão focal bem demarcada com forma estrelada e atenuação do sinal no

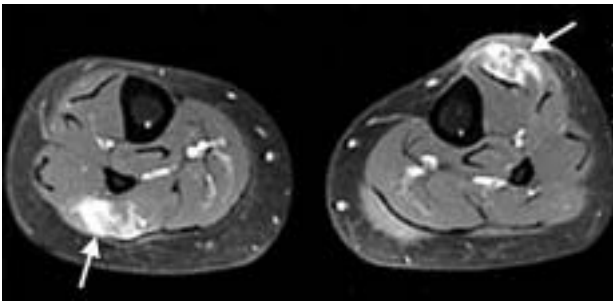


Figura 2⁽³⁴⁾ - Miopatia sarcoidótica nodular. RMN com contraste EV: múltiplas lesões intramusculares, com padrão de captação “em rim” (hipocaptação central).

centro do nódulo, rodeado por uma área de sinal de alta intensidade⁽⁹⁾, freqüentemente acometendo a junção músculo-tendínea. A TC é menos sensível que a RMN na avaliação da miopatia sarcoidótica nodular, sendo que o ultra-som também pode detectar nodulações – mostra uma zona central de ecogeneidade aumentada e diminuição da ecogeneidade na periferia – servindo também para guiar a biópsia. A RMN é o exame preferível no diagnóstico da forma nodular sendo a cintilografia com ⁶⁷Ga útil no screening do local a ser examinado⁽²⁹⁾.

O exame histopatológico mostra que o centro do nódulo é formado por uma fibrose densa e a periferia consiste em inflamação granulomatosa formada por linfócitos, células epitelióides e células gigantes. A biópsia revela um granuloma com células T CD4 no centro e células T CD8 na periferia. Elas estão localizadas entre os feixes musculares, não afetando as fibras, embora tenha sido descrito casos de invasão da fáscia, mimetizando sarcoma⁽³²⁾. A biópsia muscular pode ser um importante auxiliar no diagnóstico da sarcoidose quando evidencia a infiltração muscular por granulomas, o que ocorre em 75% a 100% dos pacientes^(8,9). Por tratar-se de uma forma de acometimento sarcoidótico muscular raro, seu manejo ideal ainda não é claro. Existem relatos mostrando benefícios tanto com a excisão cirúrgica como com o manejo clínico com corticosteróides^(3,27,31).

3. Miopatia aguda ou subaguda

A miopatia sarcoidótica também pode ser aguda ou subaguda, sendo estas as formas mais raras do acometimento muscular sarcoidótico^(25,28). A formação e presença do granuloma sarcoidótico no músculo podem produzir uma resposta inflamatória local, resultando em mialgia e sensibilidade local, por vezes acompanhadas por poliartralgia e eritema nodos³. A forma aguda pode ser a manifestação inicial ou uma exacerbação de um acometimento muscular crônico progressivo, acomete mais pacientes do sexo feminino (68% dos casos) de raça

negra (65% dos casos), apresentando-se sob a forma de fraqueza muscular proximal, principalmente nas cinturas pélvica e escapular, podendo, inclusive, envolver os músculos respiratórios⁽²⁹⁾. Esse tipo de miopatia sarcoidótica pode mimetizar um quadro de polimiosite aguda – não só pela fraqueza muscular proximal, mialgia e febre ao longo de semanas, mas também por mostrar anormalidades à eletroneuromiografia (padrão miopático), aumento da CPK e demais enzimas musculares, além da VHS^(3,6,8,9,27).

A cintilografia com ⁶⁷Ga pode revelar um aumento da captação muscular revelando locais com doença ativa, podendo servir como parâmetro no tratamento e seguimento da doença. Já a RMN mostra um hipersinal em T2^{9,30}. Os achados histopatológicos na miopatia sarcoidótica aguda são similares aos da miopatia crônica, podendo apresentar o granuloma não caseoso ou apenas alterações miopáticas. Degeneração e regeneração de fibras musculares e focos de necrose também podem ser encontrados⁽²⁵⁾.

Sarcoidose óssea

A incidência reportada de envolvimento ósseo na sarcoidose é bastante variável, indo de 1% a 40% dos pacientes, dependendo do estudo^(33,34). Essa dificuldade em determinar a real incidência de lesões ósseas sarcoidóticas deve-se à diferença entre as populações estudadas e ao fato de que, embora algumas vezes as lesões sejam dolorosas, a forma mais comum de manifestação são lesões líticas assintomáticas. Mesmo existindo essa grande variação na incidência de lesões ósseas, acredita-se que o acometimento ósseo clinicamente significativo ocorra em apenas 2% a 5% dos pacientes⁽³⁾.

As lesões ósseas são mais comuns em mulheres e em negros^(35,36). Esse tipo de lesão está associado com sarcoidose de longa data com envolvimento sistêmico, principalmente com envolvimento pulmonar (80% a 90%), cutâneo – lúpus pérmio pode ocorrer em 48% a 70% dos casos – e envolvimento ocular – uveíte ocorrendo em 30% a 50% dos casos⁽³⁶⁾. Um estudo com 18 pacientes mostrou que a sarcoidose cutânea, quando usada como “screening” para sarcoidose óssea, tem uma sensibilidade de 100% e uma especificidade de 81,8%, sendo os valores preditivos positivo e negativo de 77,8% e 100%, respectivamente⁽³³⁾.

Os pequenos ossos das mãos e dos pés são os locais mais freqüentemente envolvidos. Podem ocorrer lesões císticas, reticulares ou destrutivas, envolvendo mais comumente esses locais, principalmente as falanges distal e média das mãos e pés, podendo afetar também qualquer porção do esqueleto axial ou apendicular^(18,38). Esse tipo de lesão cística em ossos maiores deve ser



Figura 3⁽³⁴⁾ - Sarcoidose óssea. Radiografia convencional, mostrando lesão envolvendo a falange média, com padrão trabecular ("entrelaçado"). Superfície articular poupada.

diferenciada, por exemplo, de metástases ósseas e mieloma⁽³⁴⁾. A forma clínica mais comum de apresentação do envolvimento ósseo sarcoidótico é a dactilite, a qual ocorre principalmente em pacientes negros, e a história natural varia desde raros casos de recuperação a casos progressivos ou até mesmo auto-amputação.

Embora existam alguns padrões radiológicos de envolvimento ósseo, as anormalidades encontradas à radiologia não são específicas⁽³⁾. Alterações radiológicas típicas incluem cistos e lesões destrutivas com esclerose e reação periosteal nas falanges e ossos do metatarso, sendo a osteólise o padrão radiológico predominante, aparecendo como uma osteopenia generalizada com padrão trabecular ou "entrelaçado"⁽³⁴⁾ (Figura 3). Geralmente a região cortical é poupada, assim como os espaços articulares. Entretanto, diversas apresentações radiológicas já foram descritas incluindo um aumento das falanges com afilamento do osso cortical e a presença de "buracos" arredondados ou ovalados. A reação periosteal é rara e, em casos severos, pode ocorrer fragmentação e reabsorção óssea, além da presença de edema de partes moles⁽³⁹⁾. Os cistos são lesões focais pequenas, porém cistos grandes podem envolver tanto o córtex quanto a medula predispondo a fratura patológica.

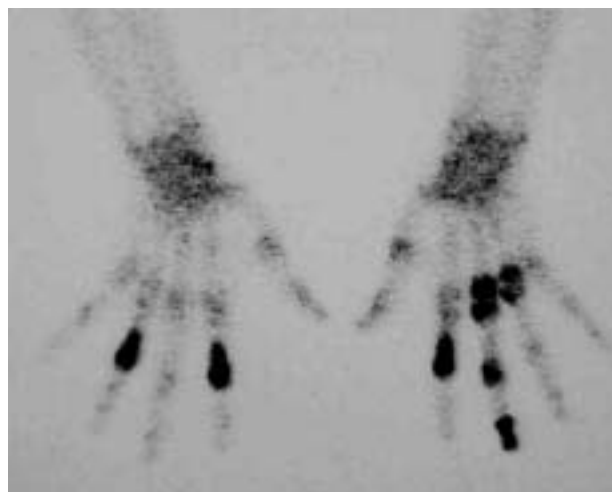


Figura 4⁽⁶³⁾ - Sarcoidose óssea. Cintilografia óssea com ⁹⁹Tc mostrando hipercaptação em mãos.

A cintilografia, embora seja mais sensível que a radiografia convencional na demonstração de envolvimento ósseo, ainda assim é inespecífica. Tanto o tecnécio 99 (⁹⁹Tc) como o gálio 67 (⁶⁷Ga) podem ser usados como radioisótopos na cintilografia óssea, sendo que o ⁹⁹Tc parece ser mais sensível além de ter um manejo mais fácil. Um papel ainda não comprovado da cintilografia óssea seria a monitorização da atividade da doença e no seguimento do tratamento, já que uma maior captação de radioisótopo corresponde a um local de maior atividade inflamatória do granuloma. A cintilografia óssea deve ser solicitada na tentativa de detectar áreas de envolvimento ósseo assintomático que podem ser usadas para biópsia ou no intuito de identificar a extensão da atividade óssea⁽³⁾ (Figura 4).

A TC óssea pode mostrar lesões osteolíticas e osteoclásticas. A RMN pode ser de grande valia no diagnóstico da sarcoidose já que examina ao mesmo tempo não apenas estruturas ósseas, mas também músculos, medula e demais estruturas adjacentes⁽³⁴⁾. A sarcoidose óssea aparece como uma imagem hipointensa em T1 e hiperintensa em T2. Embora não seja necessária para o diagnóstico das lesões sarcoidóticas dos pequenos ossos das mãos e pés, pode ser útil no diagnóstico de envolvimento de outros sítios ósseo e no diagnóstico diferencial entre diversas patologias osteoarticulares e na identificação de áreas mais adequadas à biópsia⁽³⁶⁾.

O granuloma não caseoso pode ser encontrado tanto no córtex ósseo como na medula. Pacientes com envolvimento ósseo são mais propensos a ter envolvimento cutâneo, altos níveis de ECA e de VHS⁽³⁴⁾.

Sintomas da síndrome sicca (seca)

Pode ocorrer o envolvimento das glândulas exócri-

nas, incluindo as glândulas salivares em 3% a 9% dos pacientes⁽⁷⁾. Existem vários relatos de xerostomia e ceratoconjuntivite sicca em pacientes com sarcoidose, podendo ser bastante difícil distingui-la da síndrome de Sjögren⁴⁰. A sarcoidose deve ser suspeita quando na presença de sintomas com imunologia negativa para a síndrome de Sjögren, principalmente na presença de outros sinais sugestivos de sarcoidose, tais como adenopatia hilar ou infiltrados pulmonares. Um estudo mostrou alterações na biópsia de glândula salivar menor, revelando alterações granulomatosas em 36% dos pacientes com suspeita radiológica ou evidência clínica de sarcoidose, mas aparentemente sem sintomas de síndrome sicca, enquanto que as mesmas alterações estavam presentes em 93% dos casos nas biópsias de parótida⁽⁴¹⁾.

Vasculite

O envolvimento de vasos sanguíneos de diferentes tipos tem sido relatado na sarcoidose⁽⁴⁶⁾. Uma vasculite necrotizante de pequenos vasos foi reportada em associação com granulomas sarcóide-*símile* principalmente nos pulmões, algumas vezes associada com linfadenopatia, sendo mais comum na infância.

Vasculite de médios e grandes vasos também têm sido relatadas. O diagnóstico de sarcoidose precede este tipo de vasculite por anos. A apresentação é similar àquela dos pacientes com arterite de Takayasu, não apenas com claudicação de membros, dissecação aórtica e sintomas sistêmicos, mas também com envolvimento pulmonar e uveíte. O envolvimento de grandes vasos parece ser mais proeminente em negros e asiáticos⁽⁴⁶⁾.

Neuropatia

O envolvimento neurológico na sarcoidose é raro, ocorrendo em cerca de 5% dos pacientes⁽⁴⁷⁾. A manifestação mais freqüente da neurossarcoidose é a neuropatia, principalmente o envolvimento dos pares cranianos. A neuropatia periférica é menos comum ocorrendo em cerca de 15% a 18% dos pacientes com neurossarcoidose. A neuropatia sensorio-motora axonal simétrica é a mais comum, outras apresentações incluem a mono-neuropatia multiplex, polirradiculopatia e síndrome de Guillain-Barre⁽⁴⁸⁾.

TRATAMENTO

Vários fármacos vêm sendo usados no tratamento da sarcoidose, em decorrência de seu grau extremamente variado de severidade. Antiinflamatórios não esteroidais e colchicina são usados como terapia inicial para pacientes com artrite sarcoidótica aguda branda. Pacientes com doença refratária, miopatia ou envolvimento de outro órgão pode requerer corticoterapia. Imunossuppressores, como a azatioprina, ciclofosfamida, antimaláricos ou metotrexate, podem ter um papel naqueles pacientes com doença resistente aos corticóides^(12,27,49,50), embora existam dados escassos a esse respeito.

Pacientes com artrite crônica também podem necessitar de corticóide em decorrência do acometimento freqüente de outros órgãos.

A eficácia do corticóide é difícil de avaliar em decorrência da heterogeneidade das populações de pacientes relatadas, além da ausência de trabalhos controlados. Pacientes com miopatia sarcoidótica, em qualquer uma de suas formas^(3,24,25,27), respondem bem aos corticosteróides, embora a dose ideal e o tempo de uso não sejam conhecidos, uma dose inicial de 1 mg/kg de prednisona ao dia parece ser adequada^(27,50), com retirada gradual assim que ocorra a remissão dos sintomas. Mesmo que a resposta de pacientes portadores de miopatia sarcoidótica crônica aos corticóides seja variável, o consenso atual parece ser de que devam ser usados por, pelo menos, períodos de alguns meses em pacientes com miopatia sintomática ou progressiva. O uso por períodos prolongados de até 12 meses, na miopatia sarcoidótica aguda parece ser mais adequado tendo em vista seu potencial de recaídas⁽³⁾.

Já a sarcoidose óssea não responde de maneira adequada aos tratamentos existentes. A dor e o edema respondem de maneira razoável aos corticóides, porém estes não diminuem a progressão da lesão óssea^(33,38). Antiinflamatórios não esteroidais podem der uma alternativa aos corticosteróides na diminuição dos sintomas. Alguns relatos mostraram que a hidroxiquina pode ser uma alternativa no manejo da hipercalcemia e hipercalcúria relacionadas à sarcoidose, assim como na infiltração granulomatosa, osteoartropatia hipertrófica, e sarcoidose óssea associada à cutânea⁽⁵²⁾. Existem também relatos de resposta ao metotrexate³.

Drogas antimaláricas podem diminuir a resposta das células T ao inibir a apresentação de antígenos e são comumente usadas como agentes de primeira linha nos pacientes com acometimento mucocutâneo, podendo também ser usadas para o tratamento da doença pulmonar e óssea. A cloroquina é mais efetiva que a hidroxiquina, mas tem mais efeitos colaterais, incluindo uma maior incidência de retinopatia. Os antimaláricos também reduzem a hipercalcemia em pacientes com sarcoidose⁽⁶⁾.

O metotrexate tem sido usado em pacientes com uma resposta pobre aos corticóides ou, como poupadores de corticóide, naqueles que necessitam doses muito altas para o controle da doença. Infelizmente este agente não

tem sido estudado rigorosamente em pacientes com sarcoidose⁽⁵¹⁾. Em alguns casos de sarcoidose o metotrexate pode levar até seis meses para tornar-se efetivo.

Descobriu-se que a azatioprina atua inibindo a proliferação de células T e B com grande supressão da imunidade celular. Também foi demonstrado que pode efetivamente ser usada com o agente poupador de corticóide, embora tanto a azatioprina quanto o metotrexate devam ser reservados para os casos avançados em decorrência da toxicidade potencial destes agentes.

A ciclosporina suprime a produção de interleucina-2, uma citocina necessária para a proliferação de células T. Embora não pareça tão efetiva em pacientes com sarcoidose pulmonar, foram relatados bons resultados em um subgrupo de pacientes com neurossarcoidose resistente aos corticóides. Terapia citotóxica com ciclofosfamida tem sido reservada para doença refratária, especialmente neurossarcoidose, devido à sua toxicidade^(52,53).

Drogas anti-TNF são uma possibilidade terapêutica importante na sarcoidose já que esta citocina crucial para a formação do granuloma. Estudos têm demonstrado que macrófagos de pacientes com sarcoidose irão expressar menos TNF, estando associado com um melhor prognóstico. Agentes como a talidomida e a pentoxifilina também mostraram benefício no tratamento da sarcoidose, sendo que ambas inibem o TNF⁽⁵²⁾.

CONCLUSÃO

As manifestações pulmonares, neurológicas e cardíacas da sarcoidose e suas complicações são reconhecidas pela maior parte dos clínicos, ao contrário de suas manifestações reumatológicas. O reconhecimento destas diferentes manifestações reumatológicas pode ajudar o clínico em seu diagnóstico e no início da terapia adequada evitando, desta forma, possíveis morbidades associadas.

Em decorrência da raridade do comprometimento músculo-esquelético sintomático, existem poucos estudos guiando sua terapêutica. Os corticóides ainda são à base da terapêutica, outros imunossupressores podem ser usados como poupadores de corticóide ou em casos refratários. As drogas biológicas parecem ser uma abordagem futura promissora, embora estudos adequados com essas drogas no tratamento da sarcoidose ainda estejam em curso.

Embora nem a cintilografia óssea, nem a radiologia convencional tenham demonstrado serem úteis no screening em pacientes com suspeita de envolvimento ósseo sarcoidótico, a cintilografia parece ser até o momento um exame inicialmente adequado, junto a uma avaliação radiológica simples de mão e pés. Já o local a

ser examinado através da RMN pode ser determinado através da presença de sintomas ou mesmo através da cintilografia. As imagens de RMN parecem melhorar a detecção do comprometimento muscular pela sarcoidose, revelando doença não evidenciada pela radiologia convencional. Para o diagnóstico correto, porém, deve-se correlacionar os achados à RMN com a clínica e com o laboratório já que mesmo a RMN é inespecífica na maioria dos casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costabel U. Skeletal muscle weakness, fatigue and sarcoidosis. *Thorax* 2005; 60:1-2.
2. Spruit MA, Thomeer MJ, Gosselink R, Troosters T, Kasran A, Debrock AJT, Demedts MG, Decramer M. Skeletal muscle weakness in patients with sarcoidosis and its relationship with exercise intolerance and reduced health status. *Thorax* 2005; 60:32-38.
3. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP. Sarcoidosis Involving the Musculoskeletal System. *Semin Respir Crit Care Medicine* 2002; 6:555-70.
4. Baydur A, Pandya K, Sharma OP, et al. Control of ventilation, respiratory muscle strength, and granulomatous involvement of skeletal muscle in patients with sarcoidosis. *Chest* 1993; 103:396-402.
5. Johns CJ, Michele TM. The clinical management of sarcoidosis: a 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine* 1999; 78:65-111.
6. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16:51-55.
7. Reynolds HY. Sarcoidosis: impact of other illnesses on the presentation and management of multiorgan disease. *Lung* 2002; 180:281-299.
8. Mathur A, Kremer JM: Immunopathology, rheumatic features and therapy of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1992, 4:76-80.
9. Petterson T: Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1997; 9:62-67.
10. Prior C, Knight RA, Herold M, et al. Pulmonary sarcoidosis: patterns of cytokine release in vitro. *Eur Respir J* 1996; 9:47-53.
11. Müller-Quernheim J. The cytokine network in sarcoidosis. *Eur Cytokine Netw* 1996; 7:13-26.
12. Lynch JP III, Baughman RP, Sharma OP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13:229-254.
13. Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:45-50.
14. Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:70-73.
15. Johnson DL, Yamakido M, Sharma OP. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13:415-419.
16. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al.: Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:499-504.
17. Kellner H, Späthling S, Herzer P: Ultrasound findings in Lofgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or peri-arthritis. *J Rheumatol* 1992; 19:38-40.
18. Sartoris DJ, Resnick D, Resnick C, et al. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20:376-386.
19. Maña J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al.: Lofgren's síndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107:240-245.
20. Otake S, Ishigaki T. Muscular sarcoidosis. *Semin Musculoskelet Radiol* 2001; 5:167-170.
21. Mozaffar T, Lopate G, Pestronk A. Clinical correlates of granulomas in muscle. *J Neurol* 1998; 245:519-524.
22. Prayson RA. Granulomatous myositis: clinicopathologic study of 12 cases. *Am J Clin Pathol* 1999; 112:63-68.
23. Simmonds NJ, Hoffbrand BI. Contracturing granulomatous myositis: a separate entity. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1990; 53:998-1000.
24. Wolfe SM, Pinals RS, Aelion JA, et al. Myopathy in sarcoidosis: clinical

- cal and pathologic study of four cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16:300-306.
25. Ando DG, Lynch JP III, Fantone JC. Sarcoid myopathy with elevated creatine phosphokinase. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:298-300.
 26. Peris P, Font J, Grau M, et al. Calcitriol-mediated hypercalcemia and increased interleukins in a patient with sarcoid myopathy. *Clin Rheumatol* 1999; 18:488-491.
 27. Ost D, Yeldani A, Cugell D. Acute sarcoid myositis with respiratory muscle involvement: case report and report of the literature. *Chest* 1995; 107:879-882.
 28. Kurashima K, Shimizu H, Ogawa H, et al. MR and CT in the evaluation of sarcoid myopathy. *J Comp Assist Tomogr* 1991; 15:1004-1007.
 29. Otake S. Sarcoidosis involving skeletal muscle: imaging findings and relative value of imaging procedures. *Am J Roentgenol* 1994; 162:369-375.
 30. Zisman DA, Biermann JB, Martinez FJ, et al. Sarcoidosis presenting as a tumorlike muscular lesion: case report and review of the literature. *Medicine* 1999; 78:112-122.
 31. Hermosilla E, Lagueny A, Kien P, et al. Localized muscular hypertrophy in a familial form of sarcoidosis. *Rev Med Interne* 1995; 16:843-846.
 32. Fujimoto H, Ikeda M, Shimofusa R, et al. Sarcoidosis breaking the fascia and mimicking sarcoma. *Skeletal Radiol* 2002; 31:706-708.
 33. Janssen M, Dijkmans BA, Eulderink F. Muscle cramps in the calf as presenting symptom of sarcoidosis. *Ann Rheum Dis* 1991; 50:51-52.
 34. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal Sarcoidosis: Spectrum of Appearances at MR Imaging. *RadioGraphics* 2003; 23:1389-1399.
 35. Wilcox A, Bharadwaj P, Sharma OP. Bone sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:321-330.
 36. Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:84-91.
 37. Spiteri MA, Matthey F, Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985; 112:315-322.
 38. Rohatgi PK. Osseous sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13:468-488.
 39. Gary D Wright. Unusual and memorable. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:183.
 40. Drosos AA, Constantopoulos SH, Psychos D, et al. The forgotten cause of sicca complex; sarcoidosis. *J Rheumatol* 1998; 16:1548-1551.
 41. Marx RE, Hartman KS, Rethman KV: A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in the detection and confirmation of sarcoidosis, Sjogren's disease, sialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 1988; 15:621-629.
 42. Fernandes SRM, Singen BH, Hoffman GS: Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 30:33-46.
 43. Gullapalli D, Phillips LH. Neurologic manifestations of sarcoidosis. *Neurol Clin* 2002;20(1):59-83.
 44. Garg S, Wright A, Reichwein R, Boyer P, Towfighi J, Kothari MJ. Mononeuritis multiplex secondary to sarcoidosis. *Clin Neurol Neurosu* 107 (2005) 140-143.
 45. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE. Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:755-785.
 46. Lynch JP III, McCune J. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:395-420.
 47. Baughman RP, Sharma OP, Lynch JP III: Sarcoidosis: is therapy effective? *Semin Respir Infect* 1998; 13:255-273.
 48. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:487-489.
 49. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155:846-851.
 50. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, et al. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:642-644.
 51. Moller DR: Treatment of sarcoidosis – from a basic science point of view. *J Int Med* 2003; 254:31-40.
 52. Baughman RP, Lynch JP: Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Int Med* 2003; 253:41-45.
 53. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2003; 17:971-987.