

Sarcoidose e suas formas de apresentação clínica

Artigo de revisão

Ema Alexandra Rosa Grilo
Março 2009

Tutor: Prof. Doutor Carlos Robalo Cordeiro

ÍNDICE

RESUMO	-pág 3
ABSTRACT	-pág 5
INTRODUÇÃO	-pág 8
OBJECTIVOS	-pág 10
Aspectos epidemiológicos da sarcoidose	-pág 11
Formas de apresentação clínica da sarcoidose	-pág 15
Manifestações constitucionais inespecíficas	-pág 16
Manifestações relacionadas com o envolvimento orgânico	-pág 17
Sarcoidose torácica	-pág 17
Sarcoidose do pulmão e do mediastino	-pág 17
Sarcoidose endobrônquica	-pág 23
Sarcoidose pleural	-pág 24
Sarcoidose extratorácica	-pág 25
Sarcoidose hepática	-pág 26
Sarcoidose muscular	-pág 27
Sarcoidose dos gânglios linfáticos extratorácicos e do baço	-pág 28
Sarcoidose ocular	-pág 29
Neurosarcoidose	-pág 31

Sarcoidose cutânea	-pág 33
Sarcoidose cardíaca	-pág 36
Sarcoidose renal e alterações do metabolismo do cálcio	-pág 37
Sarcoidose osteoarticular	-pág 40
Sarcoidose parotídea	-pág 41
Sarcoidose do tracto respiratório superior	-pág 42
Sarcoidose pancreática	-pág 42
Manifestações endócrinas da sarcoidose	-pág 43
Sarcoidose gatro-intestinal	-pág 45
Sarcoidose dos órgãos reprodutivos	-pág 46

Complicações gerais da sarcoidose	-pág 48
-----------------------------------	---------

Estudo estatístico das formas de apresentação clínica da sarcoidose no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra -pág 49

CONCLUSÕES -pág 53

BIBLIOGRAFIA -pág 55

RESUMO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica de etiologia desconhecida que afecta principalmente os pulmões e os gânglios linfáticos intratorácicos, atingindo preferencialmente mulheres jovens e de meia-idade. As primeiras manifestações da sarcoidose foram descritas por Jonathan Hutchinson em 1877 através do relato de lesões cutâneas. Só mais tarde o carácter sistémico da doença foi sugerido por Shaumann.

A sarcoidose caracteriza-se por uma grande heterogeneidade no que toca à prevalência, à forma de apresentação clínica e à gravidade da mesma, variando sobretudo em função da localização geográfica e da raça dos pacientes. O envolvimento orgânico depende ainda do sexo e da idade dos doentes. Apesar da epidemiologia da doença se manter controversa, a sua prevalência parece ser maior nos países escandinavos e entre os afro-americanos dos Estados Unidos da América, sendo mais grave na raça negra. Por seu lado, Portugal parece apresentar uma das mais baixas prevalências de sarcoidose.

As múltiplas formas de apresentação clínica da sarcoidose podem agrupar-se em três padrões distintos: doença assintomática, sintomas constitucionais inespecíficos e sintomas relacionados com envolvimento orgânico específico. Os pulmões e os gânglios linfáticos intratorácicos são os órgãos mais afectados, ocorrendo em mais de 90% dos doentes. O estadiamento radiográfico pulmonar é uma das melhores formas de caracterizar as manifestações intratorácicas e avaliar o seu prognóstico. Além do estadiamento radiográfico existem outros factores clínicos com valor prognóstico, a maioria deles relacionados com o comprometimento extratorácico e também com a forma de instalação aguda ou crónica.

A frequência das diferentes manifestações clínicas atribuídas ao envolvimento orgânico específico é variável, dependendo dos meios de investigação diagnóstica aplicados. Na sua forma extratorácica, a sarcoidose pode atingir músculos, fígado, baço, olhos, pele,

nódulos linfáticos extratorácicos, sistema nervoso, coração, rins, ossos e glândulas parótidas, entre outros. Apesar do seu curso clínico ser muitíssimo variável, a sarcoidose é uma doença que apresenta uma baixa taxa de mortalidade, variando entre 1 e 5%. As causas habituais de morte estão relacionadas com as complicações decorrentes do envolvimento pulmonar, cardíaco, neurológico e hepático.

A presente revisão é complementada com a apresentação e análise de uma casuística de quase oitenta doentes, com o diagnóstico de sarcoidose, acompanhados no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

PALAVRAS-CHAVE

Sarcoidose, torácica, extratorácica, epidemiologia, prognóstico.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown cause that primarily affects the lung and lymphatic systems. It commonly strikes young and middle-age adults and there is a slight female preponderance. The dermatologic manifestations of the disease were first described by Jonathan Hutchinson in 1877. Later, Schaumann suggested that features previously attributed to separate diseases likely represented a systemic disorder, now termed sarcoidosis.

Significant heterogeneity in prevalence, disease presentation and severity of sarcoidosis occurs among different ethnic and racial groups and in various countries. The organ involvement also differs according to the sex and age. Although the epidemiology of sarcoidosis remains problematic its prevalence seems to be higher in Scandinavian countries and in African-Americans in the United States. Otherwise it is rarely reported in countries such as Portugal. The disease is more severe in African-Americans, while Caucasians are more likely to be asymptomatic.

Sarcoidosis presentation follows three distinct patterns: asymptomatic, nonspecific constitutional symptoms and organ-specific symptoms. The lungs and the intra-thoracic lymph nodes are affected in more than 90% of patients and the radiographic staging system for pulmonary sarcoidosis is one of the best ways to ascertain the prognosis of the disease. Besides the radiographic stages other clinical factors have prognostic value. Most of them are related with the extra-thoracic involvement and the onset of the disease, acute or insidious.

The frequency of clinical findings related to the involvement of specific organs is variable, depending on diagnostic investigations. In its extra-thoracic form sarcoidosis may involve the muscles, liver, spleen, eyes, skin, extra-thoracic lymph nodes, nervous system, heart, kidneys, bone and parotid glands among others. Besides being highly variable in its

clinical course, the sarcoidosis mortality is low, with only 1 to 5% of the patients dying of this disease, most often from pulmonary, cardiac, neurologic or hepatic complications.

In the end of this review, a statistical analysis of almost eighty sarcoidosis patients followed in the Pulmonology Department of the University Hospital of Coimbra is discussed.

KEY-WORDS

Sarcoidosis, thoracic, extra-thoracic, epidemiology, prognosis.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa sistémica de etiologia desconhecida que afecta preferencialmente o pulmão e o sistema linfático, atingindo mais mulheres entre os 20 e os 40 anos de idade (Hunninghake *et al* 1999). A sua prevalência e incidência variam amplamente consoante a população em estudo, podendo assumir-se como uma doença rara (<50:100000) em determinadas populações e frequente noutras (Lynch *et White* 2005).

A história da sarcoidose é bastante recente. Surgiu pela primeira vez na literatura médica em 1877 através de um médico inglês, Jonathan Hutchinson, ao descrever as lesões cutâneas encontradas nas mãos e pés de um paciente, supondo-as uma manifestação de gota. A natureza sistémica da sarcoidose só foi sugerida anos mais tarde, em 1919, por Shaumann, ao propor que as várias manifestações clínicas relatadas até à data fizessem parte do espectro clínico duma só doença. Este seria o início da concepção de sarcoidose como hoje a conhecemos. De facto, a doença que se caracteriza pela presença de granulomas não caseosos em vários órgãos pode manifestar-se de múltiplas formas, apresentando-se a várias especialidades clínicas e em especial ao médico pneumologista. Entre os factores que concorrem para a enorme heterogeneidade clínica da doença encontram-se o órgão ou sistema afectado, a extensão e actividade inflamatória do processo granulomatoso, e a duração da doença. A forma de apresentação clínica depende também de factores epidemiológicos como a idade, o sexo e sobretudo a raça, que introduz grandes diferenças em termos da severidade clínica da doença (Hunninghake *et al* 1999).

Ao assumir tantas faces, a sarcoidose torna-se uma doença particularmente desafiante para o médico, desde o momento da sua suspeição clínica à confirmação diagnóstica e respectivo acompanhamento. À dificuldade intrínseca da multiplicidade de formas de apresentação, soma-se o facto de o envolvimento orgânico não determinar obrigatoriamente o

aparecimento de sintomatologia. Quando esta existe, relaciona-se predominantemente com o envolvimento pulmonar e dos gânglios linfáticos intratorácicos, sendo estes os alvos preferenciais da doença. Entretanto é importante não negligenciar as múltiplas formas de apresentação extratorácica que muitas vezes lhe estão associadas e que acabam por influenciar o seu prognóstico. Isoladamente a sarcoidose extratorácica é rara, ocorrendo em apenas 10% dos doentes (Costa *et* Arrobas 2008).

OBJECTIVOS

A sarcoidose é uma doença que, desde o seu aparecimento, tem suscitado o interesse de médicos e investigadores, motivando a realização de múltiplos estudos sobre o tema. Deste modo, têm-se registado inúmeros progressos em várias vertentes, sobretudo no que respeita à compreensão da etiopatogenia da doença, responsável, em última análise, pela repercussão sistémica da mesma e suas manifestações clínicas.

A presente revisão presta-se a sistematizar o conhecimento existente, nomeadamente o mais recente, acerca das múltiplas formas de apresentação clínica da sarcoidose, englobando também os aspectos epidemiológicos que lhe estão subjacentes. Tendo em vista o proposto, foi efectuada uma vasta pesquisa nas mais importantes bases de dados e em bibliografia de referência, por forma a obter a melhor actualização na área.

Este estudo contempla também a análise estatística dos dados de setenta e nove doentes, com o diagnóstico de sarcoidose, seguidos no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra durante o período de 3 anos, de 2005 a 2007. A informação clínica apoiada nestes dados é discutida e comparada objectivamente com a existente na literatura científica.

Aspectos epidemiológicos da sarcoidose

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multiorgânica que pode ocorrer em todo o mundo, afectar ambos os sexos, todas as raças e surgir em qualquer idade. Apesar dos esforços realizados no sentido de determinar a incidência e prevalência da doença esta tarefa não foi ainda concluída (Hunninghake *et al* 1999). Entre as dificuldades que lhe estão subjacentes descobrem-se a grande heterogeneidade na forma de apresentação clínica e a evolução incerta da doença. Acresce ainda o facto de muitos indivíduos afectados não manifestarem a doença clinicamente. Esta diversidade e versatilidade de formas de apresentação da doença conduzem a uma pluralidade de descrições de caso, dificultando a definição de critérios padronizados (standard) de diagnóstico e a criação de testes específicos e sensíveis para detectar a doença. Por sua vez, a inexistência destes leva a que a sarcoidose continue a ser subdiagnosticada ou mal-diagnosticada. Somam-se a estas contrariedades a escassez de investigações epidemiológicas sistemáticas da sua etiologia (Thomeer *et al* 2005).

A prevalência e incidência da sarcoidose diferem significativamente consoante o tipo de estudo, a população alvo e os métodos de detecção da doença adoptados em cada caso. Os estudos de coorte constituem um dos melhores formas para estudar a incidência e prevalência da doença. Contudo, apresentam algumas limitações, nomeadamente o viés de selecção da população e o viés introduzido pela perda do seguimento dos doentes (Grimes *et Schulz* 2002). Estes aspectos, sendo muito importantes na interpretação de estudos epidemiológicos, tornam-se particularmente importantes quando estão em causa doenças raras ou pouco frequentes como a sarcoidose.

Nos estudos de coorte o viés de selecção pode ser condicionado pelo uso de diferentes métodos de detecção de caso aplicados a uma população, mas também pela não uniformidade no acesso ao diagnóstico entre os vários indivíduos dessa população, como é evidenciado num

estudo populacional conduzido em Rochester, Minnesota, entre 1935 e 1984. Este estudo tinha por objectivo analisar a influência do viés de selecção, proporcionado pelo desigual acesso ao diagnóstico, na incidência e forma de apresentação clínica da sarcoidose. Os autores concluíram que os imigrantes e os profissionais da saúde apresentam maior risco de desenvolver sarcoidose, sendo esta mais frequentemente assintomática e diagnosticada em programas de rastreio radiográfico do tórax (Hennessy *et al* 1988).

Considerando o exposto as taxas de incidência ou prevalência globais da sarcoidose devem ser discutidas segundo o método de detecção da doença aplicado à população em estudo. Um dos mais vulgarmente utilizados consiste na radiografia torácica, muitas vezes efectuada no âmbito de programas de rastreio. Este método de diagnóstico assume particular relevância tendo em conta que mais de 90% dos casos clinicamente detectados apresentam anormalidades na radiografia do tórax (Thomeer *et al* 2005). Nestes estudos a prevalência da sarcoidose varia entre 10 a 20 por cada 100000 habitantes nos países da Europa ocidental e 64 por cada 100000 habitantes na Suécia. Na Finlândia a taxa situa-se nos 28, 2 por cada 100000 habitantes (Thomeer *et al* 2005). Outro método empregue na detecção de casos de sarcoidose baseia-se no acesso a registos ou bases de dados de saúde nacionais. Nos EUA, um estudo populacional efectuado em Rochester, Minnesota, fixou a incidência global da doença em 6,1 por cada 100000 habitantes (Henke *et al* 1986). Na Dinamarca, por sua vez, a incidência global ronda os 7,2 por cada 100000 (Thomeer *et al* 2005). No Japão, um estudo recente estima a incidência global da sarcoidose em apenas 1,01 por cada 100000 habitantes (Morimoto *et al* 2008).

Outros métodos de detecção da doença baseiam-se em questionários padronizados, com critérios de diagnóstico específicos para a sarcoidose, distribuídos pelos médicos pneumologistas, e nos registos de relatórios de autópsia de populações específicas. Este

último foi o método levado a cabo em Malmo, cidade sueca, entre 1957 e 1962, dando origem à mais elevada prevalência calculada, 640 por 100000 habitantes (Thomeer *et al* 2005).

Actualmente, os países que exibem as mais elevadas prevalências de sarcoidose no mundo são a Suécia, a Finlândia, a Dinamarca, a Irlanda e os EUA (população negra). Pelo contrário, a sarcoidose é raramente relatada em Espanha, Portugal, Índia, Arábia Saudita e na América do Sul. Esta situação deve-se à ausência de programas de rastreio abrangentes a toda a população, e também ao facto de outras doenças granulomatosas (como a tuberculose, as infecções fúngicas e a lepra) serem mais frequentes, acabando por obscurecer o diagnóstico de sarcoidose (Hunninghake *et al* 1999).

No que diz respeito à variabilidade da incidência relacionada com o sexo e a idade, a maioria dos estudos mostra uma taxa de incidência ligeiramente aumentada em mulheres. A doença parece ter uma predilecção por adultos com menos de 40 anos de idade, com um pico entre os 20 e os 29 anos. Nos países escandinavos (Noruega, Suécia, Finlândia e Dinamarca), na Alemanha e no Japão existe um segundo pico de incidência da doença em mulheres com mais de 50 anos (Costabel 2001). Alguns estudos afirmam que a aparição da doença depois dos 40 anos agrava o prognóstico da doença (Lynch *et White* 2005). A sarcoidose é rara nos extremos etários, ou seja, em crianças e idosos (Costabel 2003). Nos primeiros o prognóstico é mais favorável do que nos adultos (Hunninghake *et al* 1999).

Quanto às manifestações clínicas extratorácicas, as mulheres evidenciam mais frequentemente compromisso neurológico, ocular ou eritema nodoso, e os homens alterações do metabolismo do cálcio (Baughman *et al* 2001).

Relativamente à raça, os negros norte-americanos apresentam uma taxa de incidência anual de sarcoidose cerca de três a quatro vezes superior à dos indivíduos caucasianos (Ribicki *et al* 1998). De acordo com Ribicki *et al* (1997) a incidência anual da doença ajustada à idade é mais elevada para as mulheres afro-americanas, sendo de 39,1 casos por

cada 100000 habitantes, seguida duma taxa de incidência anual de 29,8/100000 para os afro-americanos do sexo masculino. O mesmo estudo revela também que o risco de ter a doença aumenta significativamente se as mulheres se incluírem na faixa etária dos 30 e os 39 anos, onde a incidência anual estimada é de 107 por cada 100000 indivíduos.

No plano da gravidade clínica a raça negra é, de igual modo, mais afectada do que a raça caucasiana, tendo estes indivíduos maior probabilidade serem assintomáticos. Concorrem ainda para a agressividade da doença o modo de instalação insidioso, a localização, a extensão orgânica, o grau de actividade inflamatória granulomatosa (Hunninghake *et al* 1999), e a duração prolongada da doença, que se define crónica a partir dos dois anos de evolução (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

No que concerne à heterogeneidade clínica da sarcoidose, Baughman *et al* (2001) concluem que o envolvimento orgânico difere consoante a raça, o sexo e a idade dos doentes, sendo a raça a variável que introduz maiores diferenças clínicas. Neste estudo os afro-americanos apresentam maior incidência de lesões cutâneas (exceptuando o eritema nodoso), lesões oculares (nomeadamente a uveíte), lesões hepáticas, e mais frequente envolvimento da medula óssea e dos nódulos linfáticos extratorácicos. Por sua vez, nos indivíduos caucasianos são mais comuns as alterações do metabolismo do cálcio. Nestes indivíduos a manifestação cutânea mais comum é o eritema nodoso.

Outros estudos, que estudam a preponderância de certas manifestações clínicas em determinadas populações, apontam para uma maior incidência de lúpus pernio em porto-riquenhos e lesões oculares e cardíacas nos japoneses, nos quais o envolvimento miocárdico é, aliás a principal causa de morte (Hunninghake *et al* 1999).

Pontualmente a epidemiologia da sarcoidose assume perfis bizarros associados ao agrupamento sazonal, familiar e espacial da doença. De facto, verificam-se incidências de sarcoidose mais elevadas na primavera, entre determinadas famílias (nomeadamente de raça

negra) e entre indivíduos que partilham o mesmo ambiente, seja ele profissional ou populacional. Estes agrupamentos insinuem que a epidemiologia e a etiologia da doença estejam fortemente interligadas e apoiam a hipótese de que a etiologia combine a predisposição genética dos doentes com a exposição a agentes ambientais específicos (Costabel 2001).

Formas de apresentação clínica da sarcoidose



Esquema 1 – Apresentação esquemática das manifestações clínicas da sarcoidose

A sintomatologia de apresentação da sarcoidose pode dividir-se em manifestações constitucionais inespecíficas e sintomas relacionados com o envolvimento orgânico específico. Outra apresentação possível da doença consiste na sua evolução subclínica e aparentemente inócua. O número real de doentes livres de sintomas torna-se por isso mesmo difícil de determinar, mas segundo várias séries a percentagem de assintomáticos no momento do diagnóstico varia entre 30 e 50% (Costabel 2001).

Quanto ao tipo de instalação e evolução a doença pode classificar-se em aguda ou crónica. A sarcoidose aguda caracteriza-se pelo aparecimento de sintomatologia abrupta, do tipo inflamatório como febre, artralguas, mialgias ou mesmo a síndrome de Löfgren (eritema nodoso, poliartralguas, febre e linfadenopatias hilares bilaterais), sendo mais frequente em caucasianos. Por sua vez, a sarcoidose crónica estabelece-se de forma insidiosa, predominando os sintomas relacionados com o envolvimento orgânico específico, nomeadamente os sintomas pulmonares. O curso da doença é prolongado e muitas vezes recidivante (Costabel 2001).

Manifestações constitucionais inespecíficas

As manifestações constitucionais inespecíficas surgem em cerca de um terço dos doentes com sarcoidose. As suas queixas incluem febre, fadiga, mialgias, anorexia, perda de peso e mais raramente suores nocturnos.

A febre é habitualmente limitada à fase inicial da doença e sofre remissão espontânea, na grande maioria dos casos, dentro de 6 semanas. Os valores rondam os 38°C (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005), podendo ocasionalmente, atingir-se temperaturas de 39 a 40 °C. A perda ponderal não excede, em geral, os 2 a 6 kg em 10 a 12 semanas. A fadiga é provavelmente o sintoma constitucional mais comum. Traduz tolerância diminuída aos esforços e/ou fraqueza muscular, que pode ser moderada a grave, podendo condicionar inclusivamente a abstenção laboral (Hunninghake *et al* 1999). Actualmente sabe-se que o grau de fadiga destes doentes correlaciona-se inversamente com a capacidade de difusão pulmonar do monóxido de carbono (DLCo), o que não se verifica com outros parâmetros de

avaliação da doença, sejam eles espirométricos, radiológicos ou laboratoriais (Vries *et al* 2004).

Este tipo de apresentação inespecífica, que se assemelha a uma síndrome gripal, é mais comum em afro-americanos e indianos comparativamente com os doentes de raça caucasiana ou asiáticos (Hunninghake *et al* 1999).

Manifestações relacionadas com o envolvimento orgânico

Os sintomas relacionados com o envolvimento orgânico específico podem ser divididos em torácicos e extratorácicos. O envolvimento torácico abrange mais de 90% dos pacientes com sarcoidose (Costabel 2001), sendo assintomático em 30 a 60% dos casos. Nestes, a doença é muitas vezes descoberta acidentalmente após a realização de uma radiografia torácica (Lynch *et White* 2005).

Sarcoidose torácica

Sarcoidose do pulmão e do mediastino

Apresentação clínica

Os sinais e sintomas mais comuns da sarcoidose pulmonar são a tosse não produtiva, a dispneia e a dor torácica. Ocorrem em 30 a 50% dos doentes e são mais proeminentes naqueles que apresentam envolvimento endobrônquico ou parenquimatoso significativo. A dor de localização retroesternal é referida como uma sensação de aperto torácico difuso, mas

pode ser muito intensa e indistinguível da dor cardíaca. A sarcoidose pode também ser causa de hemoptise, embora estas sejam raras (Hunninghake *et al* 1999).

A auscultação pulmonar dos doentes com sarcoidose pulmonar é pobre e inespecífica. A anomalia mais frequentemente detectada é a presença de ralas bibasais que, contudo, são reconhecidas em menos de 20% dos doentes. O restante exame físico é igualmente pobre. Excepcionalmente pode existir hipocratismo digital e nos doentes que apresentam fibrose pulmonar avançada, sinais de hipertensão arterial pulmonar como dispneia de esforço, síncope ou edemas periféricos (Rich 2008).

Manifestações radiográficas

Muito mais frequentes que os sintomas respiratórios são as anormalidades radiográficas, detectadas em 85 a 95% dos doentes. A apresentação radiológica mais comum, presente em 50 a 85% dos casos são as linfadenopatias hilares bilaterais, que podem acompanhar-se do alargamento dos gânglios linfáticos paratraqueais direitos (25%) ou de Linfadenopatias paratraqueais bilaterais. O envolvimento linfático noutras localizações torácicas está muitas vezes presente, sendo normalmente objectivado após a realização da tomografia computadorizada. Os infiltrados pulmonares parenquimatosos com ou sem linfadenopatias hilares estão presentes em 25 a 50% dos doentes e envolvem preferencialmente a região central dos lobos superiores (Lynch *et* White 2005).



SARCOIDOSE TORÁCICA	
Alterações na radiografia torácica	•85 a 95%
Sintomas respiratórios	•30 a 50%

Esquema 2 – Percentagem de sintomas respiratórios e alterações radiográficas do tórax na sarcoidose torácica.

As manifestações radiográficas raras, observadas em apenas 1 a 3% dos doentes, incluem derrame pleural, pneumotórax, espessamento e calcificações pleurais, calcificações ganglionares (Hunninghake *et al* 1999), adenopatias hilares unilaterais, grandes opacidades nodulares, cavitação, opacidades em vidro despolido e infiltrados segmentares unilaterais (Lynch *et White* 2005).

O estadiamento radiográfico

Estadiamento radiográfico da Sarcoidose	
Estádio	Evidência radiográfica
0	Radiografia torácica normal
I	Linfadenopatias hilares bilaterais
II	Linfadenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares
IV	Fibrose pulmonar

Tabela 1 – Características radiográficas de cada estágio da sarcoidose.

(Adaptado de Lynch *et White* 2005)

Apesar dos avanços imagiológicos a radiografia torácica continua a ser o método preferido para caracterizar o envolvimento intratorácico da sarcoidose. Existem 5 estádios radiográficos (Tabela 1). No estágio 0 não existem alterações radiográficas visíveis. No estágio I observam-se linfadenopatias hilares bilaterais, que podem acompanhar-se de adenopatias paratraqueais. No estágio II coexistem linfadenopatias hilares bilaterais e infiltrados parenquimatosos. O estágio III caracteriza-se apenas por infiltrados

parenquimatosos reticulonodulares, quase sempre bilaterais, embora possam ocorrer unilateralmente ou ser localizados (lobares ou segmentares). De modo geral, verifica-se a tendência para poupar os ápices e as bases. Por fim, o estágio IV consiste em fibrose pulmonar com retracção hilar, lesões em favo de mel, bolhas, quistos e/ou enfisema (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

O estadiamento radiográfico apresenta valor prognóstico, contudo este pode diferir consoante os estudos, reflectindo diferenças étnicas, geográficas ou viéses de seguimento. Um estudo de coorte comparativo de 5 anos colocou em evidência uma menor taxa de remissão entre os pacientes finlandeses (40%) relativamente aos japoneses (73%) (Pietinalho *et al* 2000).

Relação entre o estágio radiológico, a apresentação clínica e o prognóstico

O significado do estágio radiológico 0 é controverso na medida em que não está confirmado se a ausência de manifestações radiológicas corresponde a uma fase relativamente tardia da sarcoidose ou se, pelo contrário, constitui a fase mais precoce da doença. A ausência de anomalias radiológicas acontece em 5 a 10 % dos doentes no momento da apresentação clínica e/ou durante a evolução da doença. Porém, se fossem efectuadas biopsias pulmonares ou mediastínicas, alguns destes doentes obteriam resultados positivos. (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

O estágio I ocorre em mais de 50% dos doentes com sarcoidose. A sintomatologia respiratória associada a este estágio é escassa ou ausente, sendo mais comum a presença simultânea de outras manifestações orgânicas nomeadamente cutâneas inespecíficas. O prognóstico associado ao estágio I é o melhor, sendo considerado a imagem de marca da sarcoidose aguda e reversível a curto prazo, especialmente se associado ao eritema nodoso.

Cerca de 60 a 80% dos pacientes neste estágio alcançam a remissão radiográfica dentro de 2 anos (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Vários estudos concluíram que a remissão espontânea se associa a uma taxa de recidiva baixa, inferior a 10%, pelo que o prognóstico da doença a longo prazo é ditado pela sua evolução nos primeiros dois a três anos (Lynch *et* White 2005). Os restantes 20 a 25% dos doentes neste estágio apresentam uma evolução crónica. Destes, cerca de metade mantêm o mesmo estágio radiográfico ou avançam muito lentamente no estadiamento, a outra metade sofre uma progressão mais rápida. Os pacientes cuja doença apresenta um curso mais agressivo revelam, habitualmente, lesões cutâneas persistentes ou lesões ósseas (quistos) (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

O estágio II ocorre em 25 a 30% dos doentes com sarcoidose. A sintomatologia neste estágio radiográfico é frustre. Geralmente os pacientes são assintomáticos, apresentando, ocasionalmente, febre, perda de peso, tosse seca e dispneia (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). O estágio II também encerra um bom prognóstico. Cerca de 40 a 70% dos doentes neste estágio sofrem remissão clinico-radiológica (Lynch *et* White 2005). Os restantes 30% mantêm-se no mesmo estágio ou progridem para o estágio III (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Cerca de 15% dos doentes com sarcoidose encontra-se no estágio III. Nesta fase de evolução da doença a sintomatologia é mais frequente, sendo comuns a tosse seca e a dispneia. Mais raramente, pode haver tosse produtiva devido a infecção broncopulmonar concomitante ou hemoptise (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Neste estágio a remissão espontânea ocorre em apenas 10 a 20% dos doentes (Lynch *et* White 2005).

A prevalência global do estágio IV é de aproximadamente 20%. A sintomatologia habitual neste estágio radiológico inclui dispneia, tosse, expectoração e insuficiência respiratória. Nesta fase, a radiografia pode revelar, além da fibrose característica bronquiectasias quísticas, artérias pulmonares alargadas devidas a hipertensão arterial

pulmonar, *cor pulmonale* e mais raramente pneumotórax (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Entre todos os estádios o IV é o que encerra o pior prognóstico. A taxa de remissão da doença é nula.

Estádio	% de doentes em cada estágio	Taxa de remissão espontânea
0	5-10%	---
I	>50%	60-80%
II	25-30%	40-70%
III	15%	10-20%
IV	20%	0%

Tabela 2 – Distribuição dos doentes por estágio radiológico e respectiva taxa de remissão espontânea. (Adaptado de Mihailovic-Vucinic *et* Sharma, 2005 e Lynch *et* White, 2005)

Factores clínicos de prognóstico

À semelhança do estadiamento radiológico, determinados factores clínicos possuem valor prognóstico. As manifestações inflamatórias agudas, como a febre, as poliartralgias e o eritema nodoso associam-se a um excelente prognóstico, com taxas de remissão espontânea da doença superiores a 85%. Pelo contrário, o compromisso extratorácico como o lúpus pernio, a hipercalcémia, a esplenomegália, a uveíte crónica, as lesões ósseas quísticas, as lesões da mucosa nasal, a sarcoidose cardíaca ou neurológica compartilham um prognóstico pobre, com a doença a adoptar uma evolução crónica ou recidivante (Lynch *et* White 2005).

Sarcoidose endobrônquica

Apesar de menos mencionado na literatura o envolvimento endobrônquico não é incomum. Segundo Lynch *et al* (1997) cerca de 40% dos pacientes no estágio radiográfico I e aproximadamente 70% dos que se encontram no estágio II ou III apresentam granulomas não caseosos nas biopsias brônquicas. Assim se pode explicar o alto rendimento das biopsias brônquicas realizadas com fins diagnósticos (Baughman *et Lower* 2008).

A forma de apresentação mais comum da sarcoidose endobrônquica consiste em lesões focais únicas ou múltiplas caracterizadas pela elevação nodular da mucosa de dois a três milímetros de diâmetro. Mais raramente, a sarcoidose endobrônquica assume um padrão difuso com estreitamento do lúmen brônquico (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). A broncoestenose objectivada nestes casos pode ser importante, especialmente se condicionar um estreitamento superior a 50% do lúmen brônquico, o que segundo Chambellan *et al* (2005) acontece em menos de 1 % dos doentes. A obstrução estenótica pode resultar em atelectasias dos segmentos ou lobos envolvidos, particularmente do lobo médio direito (Lynch *et White* 2005), e proporcionar infecções distais aos locais de obstrução (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). Deve referir-se que a estenose brônquica pode ter outras causas além das lesões granulomatosas da parede brônquica. A compressão extrínseca causada pelo alargamento dos nódulos hilares e própria distorção da arquitectura brônquica, existente no estágio final da sarcoidose pulmonar, são duas causas plausíveis (Lynch *et White* 2005).

A apresentação clínica típica do envolvimento endobrônquico sintomático inclui dispneia, tosse, pieira, por vezes estridor, sibilos inspiratórios e raramente hemoptises (Lynch *et White* 2005).

Sarcoidose pleural

As manifestações pleurais ocorrem em aproximadamente 3% dos doentes com sarcoidose, mas a sua prevalência global é discrepante consoante as séries publicadas, variando de 0,1 a 35% (Soskel *et Sharma* 1992).

A afecção da pleura pode manifestar-se sob a forma de espessamento pleural, nódulos, derrame, pneumotórax, quilotórax, hemotórax e muito raramente calcificações pleurais. Apesar do envolvimento pleural ocorrer com maior frequência nos doentes no estágio radiográfico II ou III, ele também pode ocorrer no estágio I ou 0, podendo ser inclusivamente a manifestação inicial da doença (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

Dentro das manifestações pleurais o derrame é provavelmente a mais constante, correspondendo a 34% de todas as formas. Trata-se, na maioria dos casos, de um derrame pequeno, unilateral, associado a doença com pelo menos 3 anos de evolução (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). O derrame pode ser transudativo ou exsudativo. O predomínio de linfócitos ocorre em dois terços os casos (Lynch *et White* 2005).

O espessamento pleural pode acompanhar o derrame pleural ou ocorrer de forma isolada. A sua prevalência global no doente com sarcoidose varia muito consoante os estudos, situando-se entre 11 a 71% (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). Esta manifestação radiográfica também pode anteceder o aparecimento de micetomas por *Aspergillus spp*, sendo esta uma complicação infecciosa dos doentes em estádios radiológicos avançados, III ou IV. A aspergilose surge mais frequentemente nos espaços quísticos dos lobos superiores e, embora seja muitas vezes assintomática, pode conduzir a um desfecho fatal quando há invasão vascular, originando hemorragia maciça (Lynch *et White* 2005).

A prevalência do pneumotórax no doente com sarcoidose pode atingir os 4%. Actualmente ainda não é claro se o seu aparecimento está relacionado com a doença ou se são

duas entidades clínicas paralelas que ocorrem simultaneamente no mesmo indivíduo (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Por sua vez, o quilotórax e as calcificações pleurais são complicações extremamente raras. Existem apenas alguns casos citados na literatura, cinco de quilotórax (Lynch *et* White 2005) e um de calcificações pleurais (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Sarcoidose extratorácica

A frequência das manifestações clínicas relacionadas com o envolvimento orgânico específico é muito inconstante, dependendo da investigação diagnóstica efectuada para detectar e avaliar a extensão do comprometimento orgânico (Costabel 2001).

Órgão	% de doentes afectados	% de doentes sintomáticos
Fígado	60-80%	10-40%
Músculos	50-80%	0,5-2,5%
Baço	40-60%	5-10%
Olhos	28-50%	(?)
Sistema nervoso	<50%	2-7%
Pele	25-30%	(?)
Coração	20-47%	2-5%
Gânglios linfáticos extratorácicos	>30% (?)	30% (gânglios palpáveis)
Articulações	(?)	25-39% (artralgias)
Rim	20%	(?)
Alterações do metabolismo do cálcio	11%	(?)
Ossos	3-13%	(?)

Tabela 3 – Principais formas de apresentação extratorácica da sarcoidose: doentes afectados e sintomáticos. (Reunião dos dados explicitados no texto).

Sarcoidose hepática

À semelhança do que acontece com outros órgãos o comprometimento hepático, na sarcoidose, é maioritariamente subclínico e, segundo Kennedy *et al* (2006) pode ocorrer isoladamente em apenas 13% dos doentes. Apesar de clinicamente silenciosos, os granulomas não caseosos são detectados por biópsia, numa percentagem que ronda os 60 a 80% dos doentes com sarcoidose. A presença de granulomas hepáticos depende do estágio da doença, sendo as biópsias mais frequentemente positivas na doença de instalação aguda do que na crónica. Na maioria dos casos, sob o ponto de vista bioquímico, estas lesões não se associam ou originam apenas discretas anomalias da função hepática, com elevação dos valores da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transferase. Também o marcador tumoral CA 19.9 pode estar ligeiramente elevado, sendo neste caso indicador de colestase (Harder *et al* 2006). A doença hepática pode ainda repercutir-se no aumento das transaminases e diminuição dos valores da albumina no soro (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

As manifestações clínicas da sarcoidose hepática acontecem em cerca de um terço destes doentes e fazem parte de um largo espectro de formas de apresentação clínica (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). Cerca 10% a 40% dos doentes apresentam hepatomegália e/ou alterações bioquímicas dos marcadores da função hepática. Sinais de afecção hepática prolongada são raros e incluem colestase intra-hepática crónica, icterícia, insuficiência hepática e encefalopatia. A hipertensão portal sem disfunção hepatocelular significativa representa, provavelmente, a manifestação mais comum das lesões sarcóides hepáticas. Em 25% destes doentes o mecanismo subjacente ao seu aparecimento parece estar relacionado com a cirrose resultante da colestase intra-hepática prolongada (Muller *et al* 2000). São também conhecidos casos de sarcoidose hepática associada à síndrome de Budd-Chiari (Harder *et al* 2007).

A sintomatologia inespecífica é também importante no reconhecimento da doença hepática subjacente. Aproximadamente 60% destes doentes apresentam febre ou artralgias, o que não se verifica nos doentes sem afecção hepática (Muller *et al* 2002). Outras queixas possíveis incluem perda ponderal, anorexia e mal-estar (Costa e Arrobas 2008).

Sarcoidose muscular

Cerca de 50 a 80% dos doentes com sarcoidose apresentam doença granulomatosa muscular assintomática. Os sintomas sobrevêm numa pequena minoria que varia entre 0,5 e 2,5%. A miopatia pode ser a manifestação inicial da doença, e a diversidade dos músculos envolvidos determina a apresentação clínica da doença (Fayad *et al* 2006).

Existem três tipos de sarcoidose muscular sintomática descritos na literatura: nódulos musculares, miosite aguda e miopatia crónica. A miopatia crónica é a forma sintomática mais comum de sarcoidose muscular. Ocorre principalmente em mulheres entre os 50 e os 60 anos de idade e é caracterizada por fraqueza muscular simétrica, lentamente progressiva e atrofia dos grupos musculares proximais. Este tipo de manifestação surge habitualmente no contexto de doença crónica multissistémica (Fayad *et al* 2006).

A miosite aguda é a segunda forma mais comum da doença muscular sintomática. Cursa com edema e dor muscular difusa, que progride para contractura, endurecimento e hipertrofia muscular. Tal como a miopatia crónica atinge mais os grupos musculares proximais, de forma simétrica. A miosite aguda afecta predominantemente os doentes com menos de 40 anos, acompanha-se geralmente de febre, sintomatologia articular e associa-se frequentemente ao eritema nodoso (Fayad *et al* 2006).

Por fim, os nódulos musculares são a forma menos comum de sarcoidose muscular sintomática. Qualquer músculo pode estar afectado, embora seja mais comum a afecção dos músculos dos membros inferiores. Os nódulos podem ter diferentes tamanhos, são habitualmente palpáveis, não dolorosos e não condicionam qualquer limitação funcional (Fayad *et al*, 2006).

Sarcoidose dos gânglios linfáticos extratorácicos e do baço

Aproximadamente um terço dos pacientes com sarcoidose apresenta gânglios periféricos palpáveis. Os gânglios mais frequentemente envolvidos são os cervicais, os axilares, os epitrocleares e os inguinais. Os nódulos são discretos, móveis, de consistência duro-elástica e não ulceram nem fistulizam (Hunninghake *et al* 1999). Ocasionalmente (em menos de 10% dos casos) as adenopatias podem atingir grandes dimensões, sendo erradamente atribuídas a linfoma (Costa e Arrobas 2008).

A doença esplénica pode assumir diferentes aspectos. A esplenomegália é detectada em 5 a 10% dos doentes (Baughman *et Lower*, 2008). Porém, segundo Warshauer *et al* (2007) o aumento de volume esplénico constitui a alteração imagiológica do baço mais comum, ocorrendo em aproximadamente um terço dos doentes com sarcoidose. A presença de nódulos esplénicos granulomatosos detectados por biopsia é ainda mais frequente, verificando-se em 40 a 80% dos doentes (Costa e Arrobas 2008), o que torna a sarcoidose esplénica uma doença fundamentalmente assintomática. Estudos norte-americanos afirmam a existência de uma correlação entre o tamanho do baço e a presença de adenopatias abdominais, o que não se verifica se apenas existirem lesões nodulares, sem aumento de volume esplénico (Warshauer *et al* 2007).

A esplenomegália surge de forma independente do sexo, idade ou duração da doença, bem como da existência de manifestações torácicas da sarcoidose e do estágio radiológico das mesmas. Analiticamente, os níveis de enzima de conversão da angiotensina no soro (SACE) correlacionam-se de forma linear com o volume esplênico, aumentando proporcionalmente (Warshauer *et al* 2007).

A ocorrência de sintomas associados à infiltração granulomatosa verifica-se em apenas 2% dos doentes com sarcoidose e reflectem, em geral, a existência de esplenomegália maciça (condição definida pelo peso esplênico superior a 1000g ou quatro a seis vezes o seu peso normal). Estes sintomas incluem febre, perda de peso, saciedade precoce, distensão do quadrante abdominal superior esquerdo, e dor severa secundária a enfarte esplênico por compressão gástrica. Entre as implicações funcionais da esplenomegália maciça incluem-se a anemia, a leucopenia, a trombocitopenia e a rotura do baço (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). A anemia ocorre em cerca de 20% dos doentes e a leucopenia em aproximadamente 40%. Sendo esta a anomalia hematológica mais frequente, raramente é severa. Na ausência de esplenomegália, a leucopenia pode reflectir o envolvimento da medula óssea. No entanto, o mecanismo mais comum subjacente a esta alteração hematológica é a redistribuição dos linfócitos T para os locais das lesões granulomatosas (Hunninghake *et al* 1999).

Sarcoidose ocular

Qualquer estrutura ocular pode ser atingida na sarcoidose. A frequência das manifestações cutâneas varia entre 28 e 50%, de acordo com quatro grandes estudos, englobando 1440 doentes com sarcoidose, europeus e norte-americanos. A sarcoidose ocular é assintomática, sendo detectada por exame de rotina com lâmpada de fenda, o que explica

que em algumas séries a prevalência da doença ocular seja muito mais baixa. Uma vez mais a incidência da doença varia geográfica e racialmente. Na raça negra as lesões oculares são, em regra mais frequentes e mais graves do que em caucasianos (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

A uveíte é a lesão ocular mais comum, correspondendo a cerca de um terço de todas as lesões oculares na sarcoidose. Pode manifestar-se sob a forma de uveíte anterior (iridociclite) aguda, subaguda ou crónica e uveíte posterior (coroidoretinite). A iridociclite aguda ou subaguda ocorre subitamente, com lacrimejo, olho vermelho, fotofobia, e visão nublada. Tende a remitir espontaneamente ou após terapêutica local, associando-se a um bom prognóstico. Pelo contrário, a uveíte crónica, pode levar à formação de aderências entre a íris a lente, causando glaucoma, cataratas e cegueira (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).



Ilustração 1 – Granuloma não caseoso na pálpebra inferior.

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

O envolvimento da conjuntiva é a segunda manifestação ocular mais comum. Pode apresenta-se como uma conjuntivite inespecífica, flictenular, queratoconjuntivite seca ou folículos conjuntivais (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Outras manifestações oculares incluem dacriocistite, aumento da glândula lacrimal, xeroftalmia, vasculite retiniana e infiltração dos tecidos periorbitários, inclusivamente da pálpebra (Yaosaka *et al* 2007).

Neurossarcoidose

A sarcoidose raramente está confinada ao sistema nervoso e a sintomatologia resultante do seu compromisso, quando surge, acontece habitualmente numa fase precoce da evolução da doença (Joseph *et Scolding* 2007). O comprometimento neurológico parece distribuir-se equitativamente pelos diferentes grupos raciais (Baughman *et Lower* 2008), sendo reconhecido clinicamente em apenas 2 a 7% dos doentes com sarcoidose. Porém, a doença assintomática pode atingir cerca de metade dos doentes (Costa e Arroba 2008). A neurosarcoidose revela uma predilecção pela base do cérebro e em aproximadamente um terço dos doentes apresenta-se sob a forma de múltiplas lesões neurológicas (Costa *et Arroba* 2008). Estas resultam em inúmeras manifestações incluindo afecção dos nervos cranianos, neuropatia periférica, mielopatia, convulsões, meningite asséptica, lesões ocupando espaço, afecção da neuro-hipófise e hipotálamo, ataxia cerebelosa e ainda, distúrbios psiquiátricos e cognitivos (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). A lesão dos nervos cranianos está presente em 60 a 70% dos casos de neurosarcoidose, sendo principalmente afectado o nervo facial. A paralisia deste nervo é mais frequentemente unilateral e transitória e raramente é recorrente. Manifesta-se por perda da mobilidade da hemiface homolateral com perda da mímica facial.

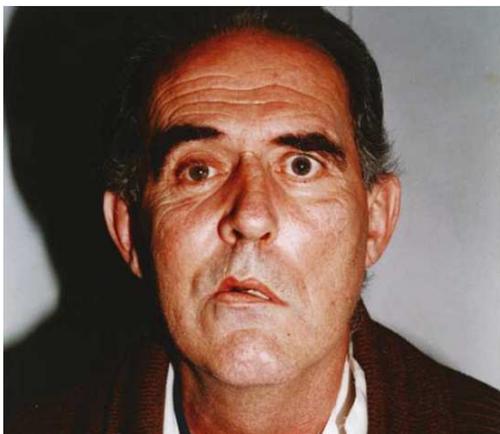


Ilustração 2 - Paralisia facial esquerda devida a sarcoidose.

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005)

Tipicamente observa-se o apagamento das rugas da fronte e do sulco naso-geniano, o desvio da boca para o lado são, a maior abertura da fenda palpebral e a abolição do reflexo córneo. Consoante a localização da lesão podem existir manifestações sensoriais, nomeadamente a perda de paladar dos dois terços anteriores da língua (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

O segundo par craniano mais afectado é o nervo óptico, ocorrendo em cerca de 5 % dos doentes. Os sintomas que lhe estão associados incluem visão turva, defeitos do campo visual e anomalias pupilares. O exame do fundo do olho revela características de infiltração sarcóide, incluindo edema do disco óptico, neurite óptica e atrofia óptica secundária a infiltração granulomatosa.

O glossofaríngeo e o vago são os pares cranianos mais afectados em terceiro lugar. As queixas relacionam-se com o envolvimento da faringe, palato mole e cordas vocais. A rouquidão é, por vezes, o único sinal presente. Outros pares cranianos podem estar envolvidos, entre eles o nervo auditivo causando surdez, os nervos oculomotor, troclear e abducente, causando perturbações dos movimentos oculares e alterações pupilares, e ainda os nervos trigémio e hipoglosso (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

A neuropatia periférica no doente com sarcoidose pode surgir isoladamente ou mais raramente acompanhando as lesões dos nervos cranianos. Pode apresentar-se como mono ou polineuropatia e exibir, inclusivamente, uma evolução rápida como a síndrome de Guillian-Barré. As manifestações clínicas da neuropatia periférica compreendem parestesia, fraqueza muscular, abolição ou diminuição dos reflexos tendinosos, dor radicular ou nevralgia (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

As lesões ocupando espaço podem ser detectadas em qualquer parte do SNC, incluindo no pavimento do terceiro ventrículo, nos lobos frontais, temporais e occipitais, no quiasma óptico, nos gânglios da base e no cerebelo. Os sintomas clínicos assemelham-se aos causados por outras lesões ocupando espaço. Englobam cefaleia, letargia, convulsões e até

diminuição da acuidade visual. Ao exame do fundo do olho pode detectar-se edema da papila e atrofia óptica (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

As convulsões ocorrem em 5 a 22% dos doentes com neurosarcoidose e indicam doença crónica, associando-se a um mau prognóstico. A meningite (aguda ou crónica) ocorre numa percentagem de doentes semelhante. Os sintomas compreendem febre, cefaleia e rigidez da nuca, mas em 30% dos casos é assintomática, sendo detectada com base na análise do líquido cérebro-espinhal (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

A disfunção cerebelosa ou do tronco cerebral por infiltração granulomatosa pode apresentar-se sob a forma de movimentos coreicos, hemibalismo e parkinsonismo (Krumholz *et al* 1991).

O comprometimento hipotálamo-hipofisário, na sarcoidose, é um dos mais documentados na literatura, sendo bem conhecidas as suas repercussões endocrinológicas. Estes aspectos serão oportunamente explicitados.

A afecção da medula espinhal também é uma manifestação possível da sarcoidose. Quando surge pode afectar potencialmente qualquer segmento. Os sinais clínicos incluem paraparésia, tetraparésia, incontinência, dor dorso-lombar e dos membros inferiores e mais raramente hemiparésia (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Sarcoidose cutânea

O envolvimento cutâneo afecta cerca de 25 a 30% dos doentes com sarcoidose, sendo a sua frequência ligeiramente mais elevada em mulheres em idade fértil. As lesões dermatológicas específicas da sarcoidose incluem o lúpus pernio, as placas cutâneas, o exantema maculo-papular, os nódulos cutâneos ou subcutâneos e a infiltração granulomatosa

de lesões cicatriciais. Entre as lesões inespecíficas encontram-se o eritema nodoso, o eritema multiforme, a alopecia não cicatricial, a eritrodermia, as lesões vesiculares e ulcerativas, a ictiose, as calcificações distróficas e desenvolvimento de lesões verrucosas (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

O lúpus pernio é a lesão cutânea mais característica da sarcoidose, afectando 4 a 9% dos doentes (Costa *et Arrobas* 2008). Apresenta-se sob a forma de infiltração difusa da pele, de cor violácea e consistência pastosa ou sob a forma de nódulos de dimensões variáveis mais duros ao toque. As lesões atingem preferencialmente o nariz, a região malar, as orelhas e os lábios e podem causar prejuízo estético considerável. O lúpus pernio está associado à sarcoidose crónica e progressiva com repercussão orgânica múltipla, acompanhando-se muitas vezes de fibrose pulmonar, uveíte crónica, envolvimento do tracto respiratório superior e quistos ósseos (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). Este tipo de lesão é mais frequente em mulheres afro-americanas e porto-riquenhos (Hunninghake *et al* 1999) e o seu prognóstico é pobre, uma vez que é rara a remissão espontânea e a resposta ao tratamento não é, na maioria dos casos, satisfatória.



Ilustração 3 – Lúpus pernio

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005)

As placas cutâneas são lesões purpúreas ou acastanhadas, anulares, policíclicas ou serpiginosas, de bordo elevado, de cor púrpura, com centro pálido e atrófico. Distribuem-se simetricamente nos membros, face, costas e nádegas e associam-se a outras manifestações

orgânicas, nomeadamente esplenomegália, fibrose pulmonar e linfadenopatias periféricas (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

O exantema maculo-papular pode ocorrer precoce ou tardiamente na evolução da doença. As lesões são múltiplas, em planalto, medem 0,5 a 1cm de diâmetro e têm aspecto castanho-amarelado ou purpúreo, podendo tornar-se coalescentes. Tipicamente atingem as pálpebras, os tecidos periorbitários, as pregas naso-labiais, a nuca e as costas. Estas lesões têm uma evolução variável, podendo regredir espontaneamente (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

Os nódulos cutâneos ou subcutâneos constituem outra lesão típica da sarcoidose. São indolores, de consistência firme e cor purpúrea ou acastanhada. Podem surgir na face, no tronco ou nas extremidades, particularmente nas mãos (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). De um modo geral, pode assumir-se que as lesões cutâneas da sarcoidose crónica não são dolorosas, pruriginosas nem ulcerativas (Hunninghake *et al* 1999).

O eritema nodoso, sendo uma reacção cutânea inespecífica da sarcoidose, é a manifestação cutânea mais frequente, atingindo 15 a 34% dos doentes (Costa *et Arrobas* 2008). Esta lesão é a imagem de marca da instalação aguda da sarcoidose (Hunninghake *et al* 1999). Independentemente da causa subjacente, o seu aparecimento está relacionado com a predisposição racial ou constitucional, com factores hormonais e com a localização geográfica dos doentes (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). Assim, estas lesões são mais frequentes em mulheres em idade fértil, particularmente durante a gravidez e período de lactação. São especialmente frequentes em europeus mas também entre os indivíduos porto-riquenhos e mexicanos. Pelo contrário, são raras em doentes afro-americanos e japoneses (Hunninghake *et al* 1999).



Ilustração 4 – Eritema nodoso na sarcoidose aguda.

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005)

As lesões do eritema nodoso consistem em nódulos muito sensíveis, de limites mal definidos, localizados profundamente na gordura subcutânea, principalmente na região pré-tibial, mas também nos joelhos e braços, com distribuição bilateral e assimétrica. Apresentam cor vermelha brilhante a escura e são detectáveis à palpação. À medida que envelhecem as lesões assumem as cores características da involução de um hematoma (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Em geral, as lesões resolvem espontaneamente em cerca de 6 a 8 semanas, sem úlceras, atrofia ou cicatrizes (Hunninghake *et al* 1999), mas a sua evolução depende da etiologia (Wolff *et al* 2006). Em aproximadamente 10% dos doentes as lesões recidivam em 3 meses (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Quando o eritema nodoso se associa a febre, poliartalgias e linfadenopatias hilares bilaterais constitui a síndrome de Löfgren, forma de apresentação aguda muito comum em caucasianos (Hunninghake *et al* 1999).

Sarcoidose cardíaca

O envolvimento cardíaco no doente com sarcoidose é clinicamente reconhecível em apenas 2 a 5% dos doentes, enquanto a incidência da doença detectada por autópsia atinge os 20 a 47%. O envolvimento cardíaco é uma das manifestações da sarcoidose cuja incidência varia marcadamente em termos geográficos e étnicos. No Japão o envolvimento miocárdico é

responsável por cerca de 77% das mortes atribuíveis à sarcoidose. Já entre a população norte-americana a sarcoidose miocárdica responde por 13 a 50% das mortes por sarcoidose (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Entretanto, não existem diferenças aparentes entre caucasianos e negros (Baughman *et* Lower 2008).

O comprometimento cardíaco pode ocorrer em qualquer fase da evolução da doença, independentemente de outras manifestações sistémicas e das pulmonares. Pode inclusivamente constituir a forma de apresentação da doença. As manifestações clínicas devidas à afecção cardíaca dependem da localização e da extensão dos granulomas sarcóides (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005). Qualquer estrutura cardíaca pode ser afectada, sendo mais frequente o envolvimento do sistema de condução, com alterações do ritmo cardíaco como bloqueio aurículo-ventricular, ectopia ventricular, taquicardia ventricular e arritmias supraventriculares (Costa *et* Arroba 2008). A infiltração miocárdica granulomatosa pode originar também insuficiência cardíaca, disfunção valvular, miocardiopatia restritiva, aneurisma ventricular e doença pericárdica (Mihailovic-Vucinic e Sharma 2005). As duas principais causas de morte cardíaca, no doente com sarcoidose, são a morte súbita por taquiarritmias ventriculares ou bloqueios da condução e a insuficiência cardíaca congestiva (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Sarcoidose renal e alterações do metabolismo do cálcio

As manifestações clínicas do comprometimento renal são raras. Podem constituir a apresentação inicial da doença, surgir durante a sua evolução ou vários anos após o diagnóstico. O envolvimento renal directo da sarcoidose pode originar nefrite intersticial granulomatosa, várias glomerulonefrites, vasculite granulomatosa e diabetes insípida

nefrogénica (Costa *et* Arrobas 2008). Entretanto, a síndrome de hipercalcémia-hipercalciúria é a causa mais provável de doença renal associada à sarcoidose (Baughman *et* Lower 2008), contribuindo para outras lesões ou patologias como a nefrocalcinose, nefrolitíase e insuficiência renal (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

Embora aproximadamente 20% dos doentes com sarcoidose apresentem granulomas renais, o processo granulomatoso raramente é causa de nefrite intersticial aguda ou crónica. Quando surge manifesta-se por dificuldades na concentração da urina resultando em poliúria e nictúria. Em consequência da obliteração da árvore microvascular e da obstrução tubular, pode também traduzir-se na diminuição da taxa de filtração glomerular, proteinúria e em alterações hidroelectrolíticas como acidose hiperclorémica e hipercalemiemia (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

As lesões glomerulares são incomuns na sarcoidose renal, mas existem relatos da doença sob a forma de glomerulonefrite. Foram identificados diferentes tipos histológicos: glomeruloesclerose focal e segmentar, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite mesângio-proliferativa, glomerulonefrite com formação de crescentes e nefropatia por IgA. Consoante o tipo histológico o doente pode apresentar a clínica de síndrome nefrótico, nefrítico ou hematuria macroscópica recidivante. Esta surge habitualmente após uma infecção viral (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

A vasculite granulomatosa diz respeito à obliteração granulomatosa das artérias renais. É incomum, mas quando ocorre faz-se acompanhar de hipertensão severa, sendo o prognóstico pobre (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

A hipercalcémia é um distúrbio do metabolismo do cálcio cuja incidência, nos doentes com sarcoidose, varia de 2 a 63%. James *et al* (1976) fixou a sua incidência em 11%, baseada na revisão mundial de 3676 doentes com sarcoidose. As diferenças na incidência podem ser devidas em parte ao carácter transitório da hipercalcémia na sarcoidose subaguda e ondulante

na sarcoidose crónica. Além disso, pode ser agravada por factores extrínsecos como uma dieta rica em vitamina D (Newman *et al* 2004). Segundo Baughman *et al* (2001) esta forma de apresentação clínica é mais comum em caucasianos e em indivíduos do sexo masculino.

A hipercalcémia observada na sarcoidose deve-se à síntese descontrolada de calcitriol pelos macrófagos activados. O calcitriol é reconhecido como imunoregulador pois ao inibir a interleucina-2 e o interferão gama, citocinas fundamentais na formação granulomatosa, actua como contraregulador daquele processo (Ackermann 2007). Embora a hipercalcémia se acompanhe da elevação do calcitriol no soro, também pode ocorrer isoladamente, sobretudo quando existe desidratação, aumento da absorção de cálcio oral e diminuição da sua excreção, nomeadamente por insuficiência renal. (Stefan *et al* 2007). Em geral, a hipercalcémia inferior a 11,5mg/dL é assintomática. Em concentrações superiores pode manifestar-se por poliúria, hematúria, piúria, polidipsia, náuseas, anorexia, vómitos e obstipação. A hipercalcémia pode ainda causar alterações significativas do electrocardiograma e sintomas neuropsiquiátricos, incluindo dificuldades de concentração, depressão, letargia e coma (Potts Jr. 2008).

A hipercalciúria é três vezes mais frequente que a hipercalcémia. O mecanismo subjacente é comum ao da hipercalcémia, devendo-se à acção da vitamina D sobre o intestino e também sobre o osso promovendo a absorção de cálcio. A hipercalciúria persistente conduz à nefrocalcinose e nefrolitíase, com ou sem uropatia obstrutiva, o que pode contribuir para o desenvolvimento da insuficiência renal. Ainda assim, a insuficiência renal clinicamente significativa ocorre em menos de 2% dos doentes com sarcoidose (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005).

Sarcoidose osteoarticular

A frequência com que o esqueleto é comprometido varia de 3 a 13%, conforme as séries. As lesões ósseas são habitualmente quísticas, de distribuição bilateral e originam-se no córtex ósseo, com preservação do periósteo e perturbação mínima dos tecidos moles adjacentes. Localizam-se mais comumente nas mãos e pés, afectando as extremidades



Ilustração 5 - Quistos ósseos num doente com sarcoidose.

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005)

ósseas. Não sendo ossos de carga, as lesões exibem frequentemente características líticas, assumindo o aspecto de quistos ósseos. Segundo Sharma (1972), os referidos quistos ósseos ocorrem apenas em associação com lesões cutâneas.

São também conhecidas lesões permeativas, em que todo o osso, cortical e trabecular, assume um padrão reticular, acompanhando-se de grande tumefacção dos tecidos moles adjacentes. Nas fases mais avançadas da doença, que cursa com intensa esclerose e lesões líticas extensas, o osso pode sofrer fracturas múltiplas, embora estas sejam raras. As lesões subcondrais podem, pela sua progressão, afectar as articulações contíguas (Mihailovic-Vucinic *et* Sharma 2005).

O envolvimento articular no doente com sarcoidose pode ser agudo e transitório, ou crónico e persistente. Manifesta-se mais frequentemente por artralgia, verificada em 25 a 39%

dos doentes, mas também por tumefacção e derrame articular. A artrite deformante é rara (Lynch *et al* 1997). As articulações mais afectadas são as dos joelhos, cotovelos, pulsos e pequenas articulações das mãos e pés.

Sarcoidose parotídea

O envolvimento das parótidas ocorre em cerca de 6% dos pacientes com sarcoidose. (James *et Sharma* 2000). A manifestação clínica mais comum da sarcoidose parotídea é o aumento de volume glandular indolor, geralmente bilateral e associado, em um terço dos casos, a xerostomia. Este sinal pode sugerir, segundo Yanardag (2005) o envolvimento simultâneo das glândulas submandibulares e sublinguais. O mesmo autor relata ainda o envolvimento mais frequente da glândula lacrimal, nos doentes com afecção das parótidas, relativamente àqueles que não o apresentam. Ocasionalmente, o aumento de volume da glândula pode ser unilateral e doloroso, e em 40% dos doentes este aumento de tamanho glandular é autolimitado (Hunninghake *et al* 1999). O envolvimento da parótida parece associar-se em grande percentagem dos casos a outras formas de sarcoidose extratorácica (Yanardag 2005). Uma forma particular do agrupamento de manifestações extratorácicas consiste na síndrome de Heerfordt que engloba febre, aumento das parótidas, paralisia facial e uveíte anterior (Hunninghake *et al* 1999).

Ilustração 6- Aumento do volume parotídeo num doente com sarcoidose

(Fonte: Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005)



Sarcoidose do tracto respiratório superior

A sarcoidose pode envolver qualquer parte do tracto respiratório superior (Costa *et al* Arrobas 2008). As manifestações do compromisso nasal e dos seios da face não são, habitualmente, manifestações iniciais da sarcoidose. A sua incidência varia entre 1 a 4% dos doentes, sendo a sintomatologia exibida por aqueles, muito inespecífica (Schwartzbauer *et al* 2003). Esta pode ir da simples obstrução nasal por hipertrofia da mucosa, rinite e sinusite crónicas ou epistáxis recorrente à ulceração, perfuração do septo, destruição da cartilagem nasal, deformidade do nariz e invaginação intracraniana (Costa *et al* Arrobas 2008).

Por sua vez, a laringe e faringe são afectadas em 0,5 a 8,3% dos doentes, podendo constituir a forma de apresentação inicial da doença (Schwartzbauer *et al* 2003). O envolvimento da epiglote, aritenóides, pregas ariteno-epiglóticas, cordas vocais, laringe e área infra-glótica pode ser responsável pela disfonia, estridor, disfagia e até dispneia desenvolvidos por estes doentes (Costa *et al* Arrobas 2008).

Sarcoidose pancreática

O envolvimento pancreático da sarcoidose sistémica é bastante raro, sendo a sua prevalência, em estudos de autópsia, de 1 a 5% e ainda menor em séries clínicas (Harder *et al* 2006). Os granulomas sarcóides podem distribuir-se difusamente pelo parênquima pancreático ou condicionar uma massa pancreática que na maioria dos casos se localiza na cabeça do pâncreas. Esta é, aliás, a forma de apresentação mais comum da sarcoidose pancreática, quando ocorre isoladamente. Os sintomas associados incluem dor abdominal em 50% dos casos e perda de peso e icterícia obstrutiva em 44% dos casos, mimetizando assim

um tumor da cabeça do pâncreas. A sarcoidose pancreática também pode ser causa de pancreatite aguda, que ocorre mais frequentemente em indivíduos entre os 18 e 47 anos e de pancreatite crónica. Na etiologia de ambas participam duas causas distintas: a obstrução do canal de Wirsung pelos granulomas e também a existência de hipercalcémia (Porter *et al* 2003).

A sarcoidose também pode afectar a função endócrina e exócrina do pâncreas, embora estas sejam complicações muito raras da doença (Porter *et al* 2003).

Manifestações endócrinas da sarcoidose

A repercussão endocrinológica da sarcoidose é rara. A disfunção endócrina mais frequentemente reportada é a diabetes insípida, caracterizada por poliúria e polidipsia, traduzindo a afecção do eixo hipotálamo-hipófise. Contudo, um estudo conduzido por Stuart *et al* (1980) afirma que a poliúria e polidipsia é, mais frequentemente, devida a um distúrbio da desregulação do centro da sede, com níveis de hormona anti-diurética normais, do que a uma verdadeira diabetes insípida. Também existem casos descritos da síndrome da secreção inapropriada de hormona anti-diurética, conduzindo à retenção hídrica. A hiperprolactinémia é o segundo distúrbio endócrino mais citado, ocorrendo em 3 a 32% dos doentes. No entanto, um estudo clínico retrospectivo recente conduzido por Bihan *et al* (2007) conclui que o hipogonadismo é a perturbação endócrina mais prevalente. Clinicamente, os homens apresentam diminuição da libido, da pilosidade e ginecomastia, e as mulheres amenorreia. Alguns doentes também podem manifestar panhipopituitarismo. O mesmo estudo aponta para uma possível correlação entre as lesões do eixo hipotálamo-hipófise e outras lesões localizadas à cabeça, nomeadamente nasais e oculares e confirma o carácter permanente dos

défices hormonais, mesmo após tratamento, o que não se verifica com as lesões do eixo hipotálamo-hipófise detectadas por meios imagiológicos.

Outras alterações descritas devidas à infiltração granulomatosa do hipotálamo incluem a desregulação da temperatura corporal, a perda da resposta contrareguladora face à hipoglicémia (Fery *et al* 1999), normalmente despoletada pelo hipotálamo, alterações do centro da saciedade, distúrbios do sono ou hipopituitarismo secundário, nomeadamente hipotiroidismo (Porter *et al* 2003).

A tiróide é afectada em menos de 1% dos doentes com sarcoidose. Os resultados da autópsia elevam este valor para 5%. Geralmente, a doença tiroideia é parte da doença multisistémica, sendo raramente detectada do ponto de vista clínico (Mihailovic-Vucinic *et Sharma* 2005). A relação entre a presença de granulomas sarcóides na glândula tiróide e a doença clínica não está estabelecida, nem é conhecida uma relação do tipo causa-efeito. Karlish *et MacGregor* (1970) situaram a prevalência de doença tiroideia clinicamente detectável em doentes com sarcoidose em 3,6%, sendo a maioria de causa auto-imune. Por seu lado, Papadopoulos *et al* (1996) concluíram num estudo que englobou 78 doentes com o diagnóstico prévio de sarcoidose torácica, que cerca de 20% apresentavam autoimunidade endócrina, sendo a doença tiroideia auto-imune a forma mais frequente (17%), em mais de metade dos casos com evidência clínica. O mesmo estudo verificou que a frequência de síndromes glandulares auto-ímmunes era superior nos doentes em estudo face à população em geral. Clinicamente, a afecção da tiróide pode manifestar-se sob a forma de hipertiroidismo (doença de Graves), hipotiroidismo (tiroidite de Hashimoto), tiroidite de Quervain, bócio, por vezes doloroso ou nódulos tiroideus (Porter *et al* 2003).

Sarcoidose gastro-intestinal

O comprometimento do tracto gastrointestinal ocorre em menos de 1% dos doentes com sarcoidose. O estômago é o órgão mais comumente envolvido, no entanto, a maioria dos doentes são assintomáticos. A descoberta da afecção gástrica acontece, habitualmente, de forma accidental, através da realização de uma endoscopia digestiva alta ou da realização de um trânsito esofago-gástrico (Levine *et al* 1989).

A apresentação clínica da sarcoidose gástrica varia consoante a intensidade da inflamação granulomatosa e a sua localização anatómica. Em geral, as manifestações gástricas da sarcoidose estão relacionadas com a ulceração e o estreitamento do antro e lúmen pilórico. O sintoma mais comum é a dor epigástrica presente em cerca de 75% dos doentes sintomáticos. Outros sintomas relacionados com a obstrução gástrica incluem náuseas, vômitos, saciedade precoce, distensão gástrica e perda de peso. Cerca de 25% dos pacientes podem apresentar sintomatologia de hemorragia digestiva alta por ulceração da mucosa. (Levine *et al* 1989).

A sarcoidose gástrica ulcerativa ocorre nas zonas da mucosa com infiltração granulomatosa, sendo mais comuns no antro e piloro. Do ponto de vista histológico as úlceras podem ser benignas ou malignas (Vahid *et al* 2007).

A sarcoidose gástrica infiltrativa pode ser difusa ou localizada. Enquanto a primeira pode tomar a aparência de uma linite plástica indistinguível de um carcinoma gástrico, a segunda predomina na porção distal do estômago, condicionando deformidade e estreitamento antral (Vahid *et al* 2007).

É conhecida ainda a forma polipóide da sarcoidose gástrica, embora seja muito rara. Pensa-se que esta forma de apresentação possa corresponder a um estágio inicial da sarcoidose gástrica do tipo difuso (Vahid *et al* 2007).

O envolvimento do esófago é extremamente raro. A sintomatologia associada pode relacionar-se com a afecção da mucosa superficial, do músculo esquelético do terço superior do esófago (condicionando uma disfagia alta), do músculo liso do terço distal, ou do plexo mioentérico de Auerbach (assumindo as características duma acalásia). O esófago pode também ser afectado por compressão extrínseca, condicionada por linfadenopatias mediastínicas (Vahid *et al* 2007).

À semelhança do que acontece com o estômago, a sarcoidose colo-rectal é sobretudo assintomática. Clinicamente pode apresentar-se sob a forma de proctocolite, com diarreia, dor abdominal, tenesmo e hematoquécia ou sintomas de sub-oclusão. O cólon sigmóide é a localização mais frequente. Na literatura também estão descritos casos de lesões polipóides cólicas e rectais. Outras localizações gastrointestinais da sarcoidose incluem o apêndice, podendo causar apendicite granulomatosa e o intestino delgado, local do tracto digestivo menos comumente afectado pela sarcoidose. Os tipos de afecção do delgado compreendem enterite granulomatosa, enteropatia perdedora de proteínas, obstrução duodenal e má-absorção por atrofia vilosa. Os sintomas incluem diarreia crónica, dor abdominal, náusea, vómitos, edema periférico anemia e hemorragia digestiva (Vahid *et al* 2007).

Sarcoidose nos órgãos reprodutivos

A frequência da sarcoidose genito-urinária clinicamente diagnosticada no sexo masculino é inferior a 0,2%, no entanto, em relatórios de autópsia a percentagem eleva-se para 5 %. A doença afecta cerca de 10 vezes mais os indivíduos de raça negra, e a idade média de aparecimento é de 31 anos (Porter *et al* 2003).

Os granulomas sarcóides são encontrados por ordem decrescente de frequência no epidídimo, testículo, próstata e mais raramente no cordão espermático, escroto e pênis. A apresentação clínica inicial varia amplamente. Pode manifesta-se como uma massa indolor palpável no escroto ou testículo, uma epidídimo-orquite aguda com intensa dor e edema testicular ou sob a forma de uma possível insuficiência testicular primária com déficit de produção de testosterona, repercutindo-se sobre os caracteres sexuais secundários. Embora não existam estudos acerca da influência da sarcoidose genito-urinária sobre a fertilidade masculina, Cho *et al* (1991) consideram provável que a fibrose e obstrução do epidídimo condicionadas pelos granulomas sarcóides possam causar oligospermia e infertilidade.

Nas mulheres, o órgão reprodutivo mais frequentemente afectado pela sarcoidose é o útero. Em quase todos os casos reportados foram encontrados granulomas quer no miométrio, quer no endométrio. Existem também casos em que as trompas e os ovários são afectados. Embora na maioria das vezes seja assintomática, clinicamente pode manifestar-se por amenorreia, menorragias, metrorragias e hemorragia ou ulceração do colo uterino. As mulheres com sarcoidose uterina não apresentam dificuldades significativamente aumentadas no que respeita à fertilidade e à capacidade de levarem a cabo uma gravidez de termo. Do mesmo modo, o parto de uma criança normal pode ocorrer apesar da existência de granulomas placentares (Porter *et al* 2003). A incidência de aborto espontâneo e malformações congénitas nas doentes com sarcoidose não é diferente das mulheres que não têm a doença (Hunninghake *et al* 1999).

Complicações gerais da sarcoidose

Em geral, a sarcoidose é uma doença autolimitada que não constitui, habitualmente uma ameaça à vida, mas sim aos órgãos que pode atingir. As complicações mais temíveis são a cegueira, a paraparésia, a insuficiência renal e cardíaca e as alterações do ritmo cardíaco (Baughman *et Lower* 2008).

Embora a evolução da doença seja incerta e muito variável, a taxa de remissão espontânea da sarcoidose atinge os 60 a 70%. As sequelas permanentes verificam-se em apenas 10 a 20% dos casos e a mortalidade global é baixa, variando entre 1 e 5%. As causas habituais de morte estão relacionadas com as complicações decorrentes do envolvimento pulmonar, cardíaco, neurológico e hepático (Heather *et al* 2003).

Estudo estatístico das formas de apresentação clínica da sarcoidose no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Os gráficos de barras foram construídos com base num grupo de 79 doentes com o diagnóstico de sarcoidose, seguidos no Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), durante o período de 2005 a 2007. O referido grupo é constituído por 55,6% de indivíduos do sexo feminino e 44,4% de indivíduos do sexo masculino, com idades compreendidas entre os 20 e os 71 anos.

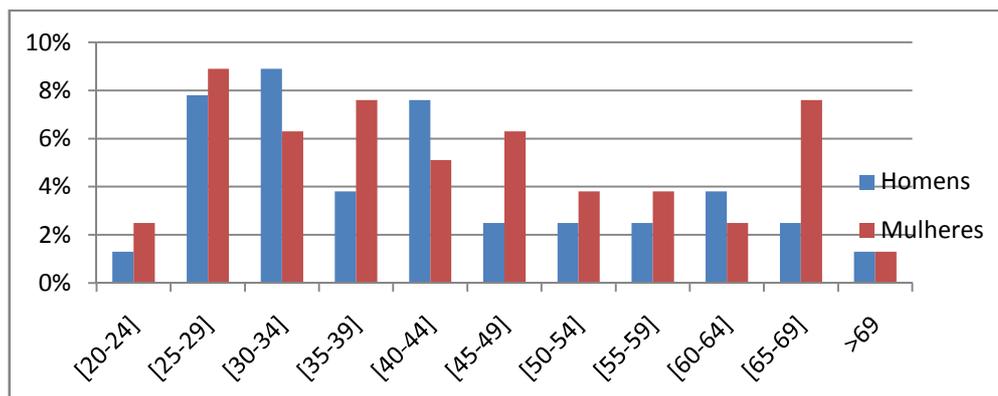


Gráfico 1- Distribuição dos doentes com sarcoidose por idade de diagnóstico e sexo.

O gráfico 1 evidencia que a sarcoidose é, no grupo de doentes em estudo, mais frequentemente diagnosticada entre os 25 e os 44 anos de idade, ocorrendo sobretudo entre os 25 e os 34 anos. Contudo, qualquer faixa etária pode ser afectada. Nas mulheres, a faixa etária mais atingida situa-se entre os 25 e os 29 anos, e nos homens, entre os 30 e 34 anos. Em qualquer um dos sexos a percentagem máxima de doentes afectados é de 8,9%. Estes dados não estão completamente de acordo com aqueles citados na literatura, observando-se um atraso na idade do diagnóstico de 5 anos. Assim, comparativamente com esses dados, a doença é menos diagnosticada nas idades compreendidas entre os 20 e os 24 anos e mais entre

os 40 e os 44 anos. À semelhança do que se verifica nos países escandinavos, na Alemanha e no Japão existe um segundo pico de incidência da doença em mulheres, que no presente estudo, se verifica na faixa etária entre os 65 e 69 anos.

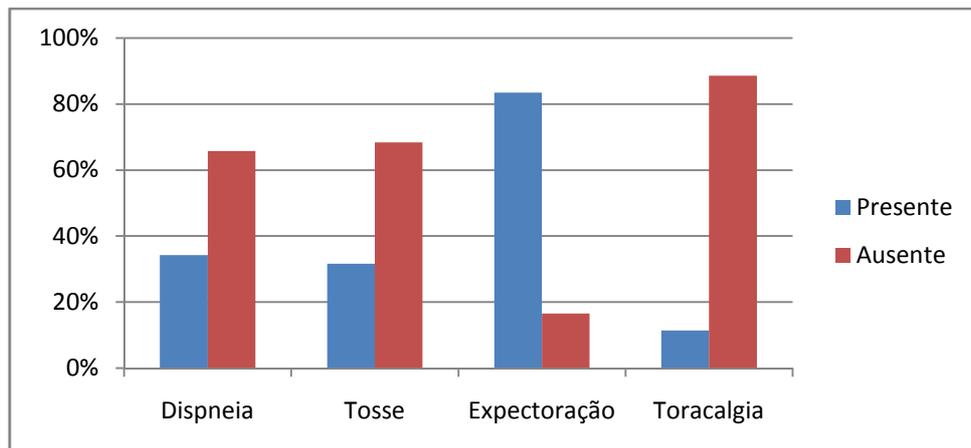


Gráfico 2 – Distribuição dos doentes pela sintomatologia respiratória.

Cerca de 48% dos doentes incluídos no estudo apresentaram manifestações clínicas relacionadas com o compromisso do aparelho respiratório, sendo este valor concordante com o encontrado noutros estudos, que fixam a percentagem de doentes com sintomatologia do foro respiratório entre 30 e 50% dos doentes.

A sintomatologia torácica predominante nos doentes acompanhados no Serviço de Pneumologia dos HUC é a expectoração, ocorrendo em 83,5% dos doentes. Outros sintomas como a dispneia, a tosse e a toracalgia surgem menos frequentemente. Pelo contrário, na literatura médica, a tosse não produtiva é mencionada como um dos sinais mais frequentemente observados nos doentes com sarcoidose torácica.

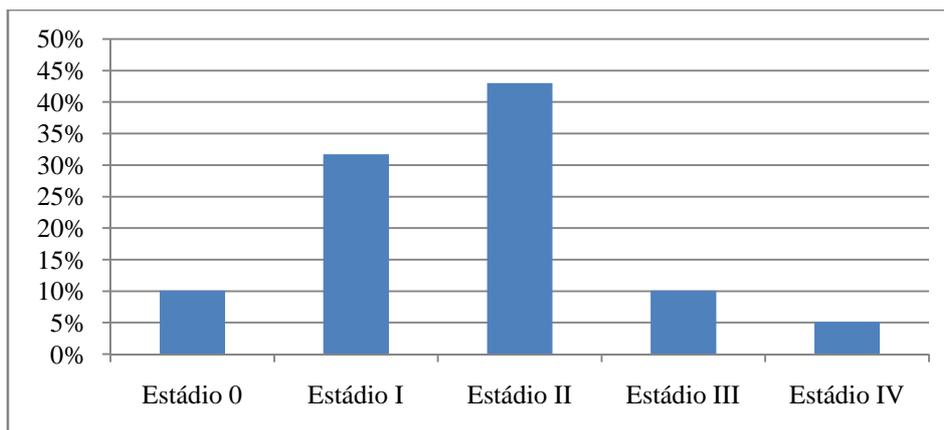


Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes segundo o seu estágio radiográfico.

Relativamente ao estágio radiográfico (gráfico 3) a maioria dos doentes (43%) apresenta-se no estágio II, embora também seja frequente o estágio I, que ocorre em 31,7% dos doentes. Em comparação com os valores publicados na literatura científica, verifica-se que este grupo de doentes se encontra mais avançado no estadiamento radiográfico, o que piora o seu prognóstico.

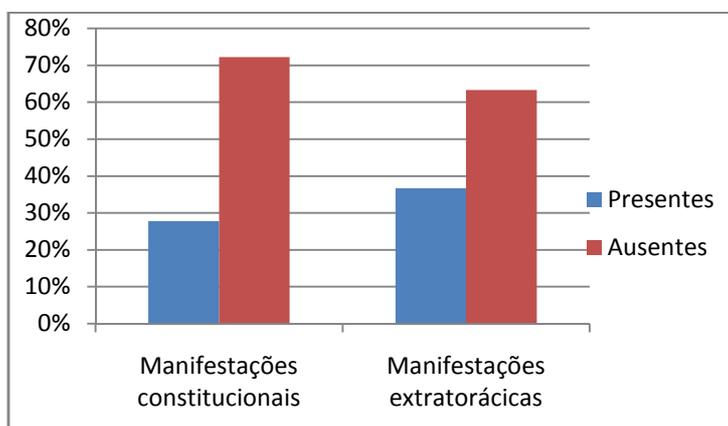


Gráfico 4 - Distribuição dos doentes segundo a presença de manifestações constitucionais e extratorácicas.

Neste grupo de doentes as manifestações constitucionais surgem em quase um terço dos doentes (gráfico 4), valor que é sobreponível ao encontrado em bibliografia de referência.

Por sua vez, as manifestações extratorácicas surgem em 36,7% dos doentes. Dentro do envolvimento orgânico extratorácico (tabela 5), as artralgias ocupam um lugar de destaque, sobretudo à custa dos indivíduos do sexo feminino, enquanto as alterações do metabolismo do cálcio predominam entre os indivíduos do sexo masculino. As manifestações oculares, cutâneas e a neurosarcoidose também são mais comuns entre as mulheres, o que está em concordância com os resultados obtidos por Baughman *et al* (2001). Note-se, contudo, que a percentagem de doentes sintomáticos em cada uma das formas de sarcoidose extratorácica é muito inferior à divulgada em publicações científicas. Tal, só não se verifica para a neurosarcoidose e para as alterações do metabolismo do cálcio, em que a percentagem de doentes afectados atinge ou se aproxima dos valores publicados.

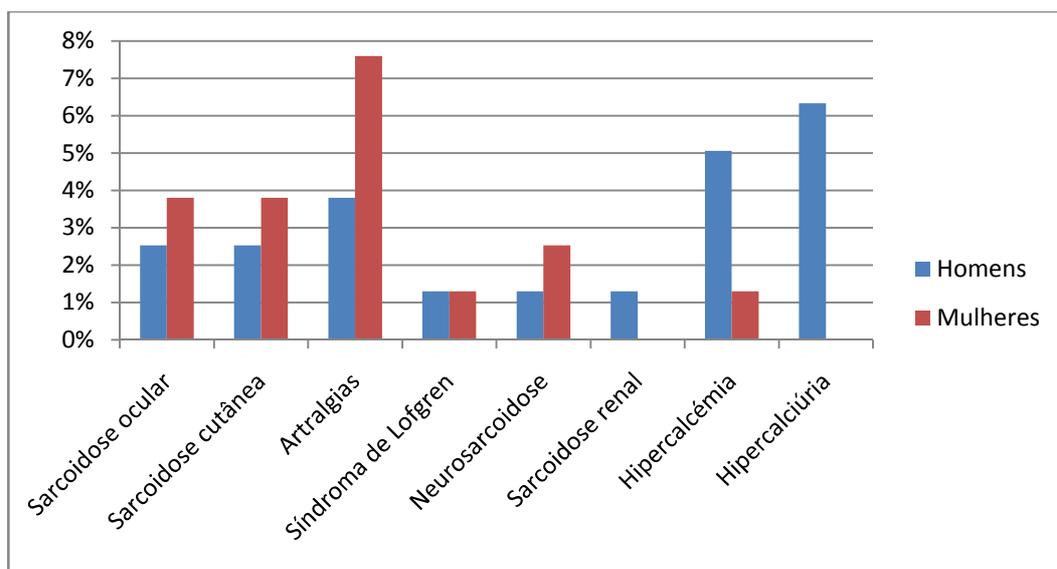


Gráfico 5 – Distribuição dos doentes pelas manifestações extratorácicas e pelo sexo.

CONCLUSÕES

A sarcoidose é uma doença multissistémica de etiologia desconhecida que pode afectar potencialmente qualquer indivíduo, independentemente da sua origem geográfica, idade, sexo ou raça. Porém, atinge preferencialmente mulheres jovens entre os 20 e os 40 anos de idade, de raça caucasiana provenientes dos países escandinavos, ou negras norte-americanas. Apesar de estes serem os dados mais constantes na literatura, quer nacional quer internacional, é importante interpretar cautelosamente os estudos epidemiológicos. Este cuidado baseia-se no facto da incidência e da prevalência da doença diferirem significativamente com o tipo de estudo realizado, a população alvo e o método de detecção da doença aplicado em cada um deles. Ignorando o método de detecção utilizado, a mais elevada prevalência calculada foi de 640 casos por cada 100000 habitantes, na Suécia. Na Europa ocidental a prevalência estimada não parece exceder os 10 a 20 casos por cada 100000 habitantes. Dois factores indispensáveis a considerar na análise destes valores discrepantes são a enorme heterogeneidade da doença, na sua forma de apresentação clínica e evolução, e o facto de muitos indivíduos afectados não exibirem qualquer manifestação clínica da doença.

A multiplicidade de formas de apresentação clínica da sarcoidose depende do envolvimento orgânico que por sua vez difere consoante a raça, a idade e o sexo dos doentes. No entanto, são as diferenças raciais que admitem maiores divergências clínicas. Os sinais e sintomas mais prevalentes são os pulmonares e/ou mediastínicos, reflectindo o predomínio esmagador das lesões típicas granulomatosas não caseosas nos pulmões e gânglios linfáticos intratorácicos, acometidos em mais de 90% dos doentes. Entre as formas de sarcoidose extratorácica, as que assumem maior expressividade clínica são as manifestações cutâneas, oculares, hepáticas e esplénicas. Muitas outras são possíveis e cada uma delas influencia o prognóstico da doença de forma particular. Assim, o conhecimento das múltiplas formas de

apresentação clínica da sarcoidose é muitíssimo importante, permitindo ao médico identificá-las precocemente e agir de forma prudente em termos de vigilância e terapêutica, minorando o seu impacto sobre órgãos vitais. Apesar da comorbilidade que lhe pode estar associada é de assinalar que a mortalidade por sarcoidose não excede os 5%, sendo na maioria dos casos uma doença autolimitada com elevadas taxas de remissão espontânea.

Relativamente à análise dos dados obtidos a partir do estudo estatístico de 79 doentes, com o diagnóstico de sarcoidose, seguidos no Serviço de Pneumologia dos HUC, durante 3 anos (2005 a 2007) pode concluir-se que muitos deles são sobreponíveis aos publicados em literatura científica de referência. As principais diferenças dizem respeito à idade em que são efectuados a maioria dos diagnósticos (ocorrendo sobretudo entre os 24 e 44 anos), ao estadiamento radiológico (sendo o estágio radiológico predominante o II) e à frequência com que são detectadas as formas sintomáticas da sarcoidose extratorácica (sendo, na maioria dos casos, inferior aos valores publicados noutros estudos científicos).

BIBLIOGRAFIA

1. Ackermann D (2007) Hypercalcemia in sarcoidosis - case report, prevalence, pathophysiology and therapeutic options. *Therapeutische Umschau* 64:281-286.
2. Baughman RP, Lower EE (2008) Sarcoidosis In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition, pp2135-2142 United States of America: McGraw Hill Medical.
3. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager Jr. H, Bresnitz EA, Depalo L, Hunninghake G., Iannuzzi MC, Johns CJ, McLennan G, Moller DR, Newman LS, Rabin DL, Rose C, Rybicki B, Weinberger SE, Terrin ML, Knatterud JL, Cherniak R, and A Case Control Etiologic Study Of Sarcoidosis (ACCESS) Research Group (2001) Clinical Characteristics of Patients in a Case Control Study of Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 164:1885-1889.
4. Chambellan A, Turbie P, Nunes H, Brauner M, Battesti JP, Valeyre D (2005) Endoluminal stenosis of bronchi in sarcoidosis: bronchoscopy, function, and evaluation. *Chest* 127:472-481.
5. Cho YS, Park JN, Suh JE, Rhu NS, Cho DI, Kim JW (1991) A case of sarcoidosis accompanied azoospermia. *Tuberculosis Resp Dis* 38:179-85.
6. Costa F, Arrobas A (2008) Sarcoidose extratorácica. *Rev Port Pneumol* 14:127-140.

7. Costabel U (2001) Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 18:56S-68S.
8. Fayad F, Lioté F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T (2006) Muscle Involvement in Sarcoidosis: A Retrospective and Follow up Studies. *J Rheumatol* 33:98-103.
9. Fery F, Plat L, Van De Bourne P, Cogan E, Mockel J (1999) Impaired Counterregulation of Glucose in a Patient with Hypothalamic Sarcoidosis. *N Engl J Med* 340:852–7.
10. Grimes DA, Schulz KF (2002) Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 359:431-434.
11. Harder H, Büchler MW, Fröhlich B, Ströbel P, Bergmann F, Neff W, Singer MV (2007) Extrapulmonary sarcoidosis of liver and pancreas: A case report and review of literature. *World J Gastroenterol* 13: 2504-2509
12. Henke CE, Henke G, Elveback LR, Beard M, Ballard DJ, Kurland LT (1986) The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiology* 123:840-845.
13. Hennessy TW, Ballard DJ, DeRemee RA, Chu CP, Melton LJ (1988) The influence of diagnostic access bias on the epidemiology of sarcoidosis: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *J Clin Epidemiol* 41:565-570.
14. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Bois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP (1999)

American Thoracic Society/European Respiratory Society/World association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160:736-755.

15. James DG, Sharma OP (2000) Parotid gland sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 17:27-32.

16. Joseph and Scolding (2007) Sarcoidosis of the nervous system. *PN* 7:234-244.

17. Karlish AJ, MacGregor GA (1970) Sarcoidosis, thyroiditis and Addison's disease. *Lancet* 2: 330-333.

18. Kennedy PT, Zakaria N, Modawi SB, Papadopoulou AM, Murray-Lyon I, du Bois RM, Jervoise N, Andreyev H, Devlin J (2006) Natural history of hepatic sarcoidosis and its response to treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18: 721-726.

19. Potts Jr. JT (2008) Diseases of the parathyroid gland and other hyper and hypocalcemic disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition, pp2377-2396. United States of America: McGraw Hill Medical

20. Krumholz A, Stern BJ, Stern EJ (1991) **Clinical Implications of Seizures in Neurosarcoidosis.** *Arch Neurol* 48:842-844.

21. Levine SM, Ekberg O, Rubesin SE, Gatenby, RA (1989) Gastrointestinal Sarcoidosis: Radiographic Findings. *AJR* 153:293-295.
22. Lynch JP, Kazerooni EA, Gay SE (1997) Pulmonary Sarcoidosis. *Chest Med* 18:755-785
23. Lynch JP, White ES (2005) Pulmonary sarcoidosis. In: *European Respiratory Monograph*, pp105-129. UK: ETS Journals Ltd.
24. Mihailovic-Vucinic V, Sharma OP (2005) *Atlas of Sarcoidosis, Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Features*, pp17-20. London: Springer.
25. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T (2008) Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 31:372-9.
26. Mueller S, Boehme MW, Hofmann WJ, Stremmel W (2005) Extrapulmonary sarcoidosis primarily diagnosed in the liver. *Scand J Gastroenterol* 35: 1003-1008.
27. Papadopoulos K, Hornblad Y, Liljebladh H, Hallengren B (1996) High Frequency of Endocrine Autoimmunity in Patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol* 134:331-6.
28. Pietinalho A, Ohmichi M, Lofroos AB, Hiraga Y, Selroos O (2000) The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan.: A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis. Vasc Diffuse Lung Dis* 17:158-166.

29. Porter N, Beynon HL, Randeve HS (2003) Endocrine and reproductive manifestations of sarcoidosis. *QJMed* 96:533-561.
30. Rich S (2008) Pulmonary hypertension In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (Eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine* 17th Edition, pp1576-1581. United States of America: McGraw Hill Medical.
31. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J Jr, Iannuzzi MC (1998) Epidemiology, demographics, and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 13:166-173.
32. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J JR, Iannuzzi MC (1997) Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 145:234-241.
33. Schwartzbauer HR, Tami TA (2003) Ear, nose, and throat manifestations of sarcoidosis. *Otolaryngol Clin N Am* 36:673-684.
34. Sharma OP (1972) Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest* 61:320-325.
35. Sharma OP, Milhailovic-Vucinic V (2002) Sarcoidosis of the thyroid and kidneys and calcium metabolism. *Semin Respir Med Crit Care* 23:579–589.
36. Soskel N, Sharma OP (1992) Pleural involvement in sarcoidosis: case presentation and detailed review of the literature. *Semin Resp Med* 13:492–514.

37. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W (2005) Epidemiology of Sarcoidosis. In: European Respiratory Monograph, pp13-22. UK: ETS Journals Ltd.
38. Vahid B, Spodik M, Braun KN, Ghazi LJ, Esmaili A (2007) Sarcoidosis of Gastrointestinal Tract: A Rare Disease. *Dig Dis Sci* 52:3316-1320
39. Vries J, Rothkrantz S, van Dieijen-Vissen MP, Drent M (2004) The relationship between fatigue and clinical parameters in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 21:127-136.
40. Warshauer DM (2007) Splenic Sarcoidosis. *Seminars in Ultrasound, CT, and MRI*. 28: 21-27.
41. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D (2006) Fitzpatrick – Dermatologia Atlas e Texto 5ª Edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil.
42. Yanardag H (2005) Parotid gland involvement in sarcoidosis. *South Med J* 98:258-259.
43. Yaosaka M, Abe R, Ujiie H, Abe Y, Shimizu H (2007) Unilateral periorbital oedema due to sarcoid infiltration of the eyelid: an unusual presentation of sarcoidosis with facial palsy and parotid gland enlargement. *British Journal of Dermatology* 157:183-214.