



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA CELESTE MARTINS TELES DE OLIVEIRA

Sarcoidose extra-pulmonar: casos clínicos e revisão da literatura

CASO CLÍNICO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA INTERNA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROF^a DOUTORA LÈLITA DA CONCEIÇÃO DOS SANTOS
DOUTORA SÓNIA BASTOS MOREIRA

NOVEMBRO/2022

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Sarcoidose extra-pulmonar: casos clínicos e revisão da literatura

Catarina Celeste Martins Teles de Oliveira^{1*}, Sónia Bastos Moreira^{1,2}, Lèlita da Conceição dos Santos^{1,2,3}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal;

² Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal;

³ Centro de Investigação em meio-ambiente, genética e oncobiologia – CIMAGO, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

* Autor correspondente:

Catarina Celeste Martins Teles de Oliveira
Polo 3 – R. Santa Comba, 3000-548 Coimbra
E-mail: catateles7@gmail.com

"Medicine is so broad a field, so closely interwoven with general interests, dealing as it does with all ages, sexes, and classes, and yet of so personal a character in its individual appreciations."

Elizabeth Blackwell, MD

Pioneer work in opening the medical profession to Women

ÍNDICE

RESUMO.....	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
CASO CLÍNICO 1 – DE LIVEDO RETICULAR E NÓDULOS SUBCUTÂNEOS ATÍPICOS À SARCOIDOSE	11
CASO CLÍNICO 2 – SARCOIDOSE ÓSSEA COM ENVOLVIMENTO DIFUSO.....	14
CASO CLÍNICO 3 – DE ERITEMA NODOSO DIFUSO À SARCOIDOSE.....	17
DISCUSSÃO	20
CONCLUSÃO.....	27
AGRADECIMENTOS	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
ANEXO I – CONSENTIMENTO INFORMADO	36
ANEXO II – PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA DO CHUC.....	36

RESUMO

Introdução: A Sarcoidose é uma doença multissistêmica, caracterizada pela presença histológica de granulomas não caseosos, que afeta maioritariamente os pulmões (>90%). O envolvimento extra-pulmonar ocorre em cerca de 30 a 50% dos doentes, sendo que menos de 10% destes surgem na ausência de atingimento pulmonar. Neste artigo descrevem-se três casos de sarcoidose extra-pulmonar atípica.

Casos Clínicos: Nesta série de casos descrevem-se três doentes do sexo feminino, com idades entre os 20 e os 37 anos, cujo quadro de sarcoidose constituiu um diagnóstico desafiante, sendo marcado por manifestações extra-pulmonares atípicas, das quais destacamos: livedo reticular e nódulos subcutâneos dolorosos com localização, dimensões e histologia incomuns, desencadeados pelo uso de penicilina intramuscular; extenso envolvimento ósseo sintomático, que surgiu após período de remissão e suspensão de imunossupressão; e um caso de eritema nodoso persistente com atingimento de toda a superfície corporal. Nas três doentes foi necessário progredir para imunossupressores de terceira linha (infiximab ou adalimumab), tendo-se observado melhorias clínicas e imagiológicas significativas.

Conclusão: Esta série de casos demonstra a importância de ponderar as várias apresentações da sarcoidose, incluindo as raras ou subdeclaradas, como o livedo reticular, ou de atingimento extenso, como é o caso da sarcoidose óssea axial e apendicular e do eritema nodoso difuso. Destacamos a importância do seu reconhecimento precoce, a fim de evitar atrasos diagnósticos, com graves repercussões no prognóstico e qualidade de vida dos doentes com esta doença sistêmica.

Palavras-Chave: sarcoidose, sarcoidose extra-pulmonar, livedo reticular, eritema nodoso, sarcoidose óssea, sarcoidose cutânea.

ABSTRACT

Introduction: Sarcoidosis is a multisystemic disease, characterized by histologic presence of non-caseating granulomas, that primarily affects the lungs (>90%). Extra-pulmonary sarcoidosis is seen in about 30 to 50% of the cases, and only less than 10% of these occur without pulmonary involvement. In this article we describe three cases of atypical extra-pulmonary sarcoidosis.

Clinical cases: In this case series we describe three female patients, with ages between 20 and 37 years old, whose sarcoidosis was a diagnostic challenge, predominantly characterised by atypical extra-pulmonary manifestations, from which we highlight: livedo reticularis and painful subcutaneous nodules with uncommon localization, size and histology, triggered by intramuscular penicillin use; extensive symptomatic and refractory osseous involvement, that developed after a period of remission and discontinuation of therapy; and a case of dispersed erythema nodosum affecting the entire body surface. In all three patients, progression to immunosuppressive third-line treatment (infliximab or adalimumab) was necessary, achieving significant clinical and imagiological improvement.

Conclusion: Through this case series we demonstrate the importance of considering the variable presentations of sarcoidosis, including the rare or underreported, like livedo reticularis, or with extensive involvement, as seen in axial and appendicular osseous sarcoidosis and in diffuse erythema nodosum. We highlight the importance of its early recognition, to avoid diagnostic delays and serious repercussions on the prognostic and quality of life of patients with this multisystemic disease.

Keywords: sarcoidosis, extra-pulmonary sarcoidosis, livedo reticularis, erythema nodosum, osseous sarcoidosis, cutaneous sarcoidosis.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória multissistêmica de etiologia desconhecida, caracterizada pela formação de granulomas não caseosos, com um padrão histológico muito típico, mas não específico desta doença.

Este padrão está associado a processos inflamatórios e imunológicos com marcada atividade de macrófagos e células T e libertação desregulada de citocinas pró-inflamatórias (como TNF- α , IL-6, IL-12 e interferão- γ) em resposta a estímulos ambientais, num indivíduo geneticamente suscetível.¹ Apesar de se desconhecer a sua etiologia, vários estudos demonstram a presença de uma componente genética, tratando-se de uma doença poligénica, associada, maioritariamente, ao sistema HLA localizado no braço curto do cromossoma 6.² Para além da componente genética, conhecem-se alguns fatores ambientais de risco, nomeadamente exposição ocupacional a inseticidas, fumos de incêndio, metais ou trabalhos agrícolas, bem como agentes infecciosos, incluindo *Mycobacterium tuberculosis*, *Cutibacterium acnes* e alguns vírus como herpes (HSV), Epstein-Barr (EBV) e citomegalovírus (CMV), cuja interação contribui para uma maior suscetibilidade para a sarcoidose.^{1,2} O *clustering* familiar é comum e estima-se que a sarcoidose apresente uma hereditariedade de cerca de 66%, com base em estudos com gémeos monozigóticos e dizigóticos.²

A **prevalência** mundial da sarcoidose varia entre 4,7 a 64 casos por 100 000 habitantes.³ Contudo existe uma ampla variabilidade geográfica em relação à sua incidência e prevalência, sendo que na Europa a incidência é maior nos países nórdicos, com valores que variam entre 7 a 19 casos por 100 000 habitantes por ano.⁴ Pelo contrário, na Europa do Sul, estima-se que tenha uma incidência entre 1 a 5 casos por 100 000 habitantes por ano.⁵ A América do Norte apresenta uma incidência de 5-40/100 000, enquanto que, na América Central e do Sul, esta é inferior variando entre 1-3/100 000.⁶ Em Portugal, a sarcoidose é pouco relatada quanto à sua incidência, por falta de estudos em larga escala, mas estima-se que tenha uma prevalência de cerca de 0,2 por 100 000 habitantes.⁷

Estudos indicam que a sarcoidose é mais frequente no sexo feminino (rácio F/M 2:1) na Europa do Sul, enquanto que nos países nórdicos há uma tendência para igual incidência entre ambos os sexos.⁸ De acordo com o estudo de Cardoso et al publicado em 2006, em Portugal também se observa maior prevalência no sexo feminino, sendo o rácio F/M de 1.4:1.⁹

Em 70% dos casos de sarcoidose, o pico de incidência surge entre os 25 e 45 anos. Contudo, no sexo feminino pode observar-se um padrão bimodal, com um segundo pico de incidência acima dos 50 anos.³ De igual modo, estudos realizados no norte de Portugal, constataram que a idade média ao diagnóstico de sarcoidose era de $38,9 \pm 13,4$ anos.⁹

Globalmente, a sarcoidose é cerca de três vezes mais frequente nos Afro-americanos (35,5/100 000 habitantes), do que na raça caucasiana (10,9/100 000 habitantes).¹⁰ A taxa de mortalidade é de cerca de 1 a 5%, devendo-se maioritariamente a insuficiência respiratória, contudo suspeita-se que esta taxa tenha vindo a aumentar.¹¹ Outras causas de mortalidade importantes são disritmia cardíaca e doença parenquimatosa do sistema nervoso central na neurosarcoidose.^{11,12}

O **diagnóstico** de sarcoidose baseia-se em três critérios: a presença de clínica compatível, presença de evidência histológica de granulomas não caseosos num ou mais tecidos e exclusão de causas alternativas de doença granulomatosa.¹³

A sarcoidose, para além de ser uma doença multissistémica, está associada a um grande polimorfismo clínico, apresentando uma ampla variabilidade e gravidade de manifestações clínicas, o que pode trazer dificuldades quanto ao seu diagnóstico, seguimento e prognóstico. Os fenótipos clínicos também variam com a distribuição geográfica, mas globalmente a sarcoidose afeta maioritariamente o sistema pulmonar (> 90% dos casos), apresentando-se principalmente com tosse não produtiva, dispneia e dor torácica. Cerca de 1/3 dos doentes manifesta sintomas constitucionais como astenia, perda ponderal, anorexia, febre, mal-estar geral e sudorese noturna.¹¹ Envolvimento extra-pulmonar ocorre em cerca de 30 a 50% dos doentes, sendo que menos de 10% destes surgem na ausência de atingimento pulmonar.¹⁴

Relativamente às **manifestações extra-pulmonares** (resumidas na Tabela 1) e à sua diversidade demográfica, estudos estimam que na Europa do Sul seja mais frequente o envolvimento cutâneo (39% dos doentes), envolvimento linfático extratorácico (15,5% dos doentes), envolvimento ocular (10,8%), envolvimento hepático (9,2%), envolvimento neurológico (5,4%) e esplénico (5%). Pelo contrário, na Europa do Norte, o sistema extra-pulmonar mais afetado é o ocular (24% dos doentes), enquanto que o envolvimento cutâneo ocorre em apenas 16,5% dos casos, seguido do esplénico em 11,1%. O continente Americano apresenta um gradiente norte-sul semelhante.⁸

Globalmente, estima-se que sarcoidose **cutânea** seja a forma extra-pulmonar mais frequente (25-30% dos doentes com sarcoidose), sendo por isso o segundo órgão mais afetado. Esta pode apresentar-se sob a forma aguda ou crónica. O eritema nodoso é a manifestação cutânea aguda mais comum na raça caucasiana. Este é uma das manifestações da Síndrome de Löfgren, constituída também por adenopatia hilar, poliartralgias migratórias e febre. As manifestações cutâneas crónicas específicas incomuns incluem lúpus pernio, nódulos subcutâneos (sarcoidose de Darier-Roussy) e infiltração granulomatosa de tecido cicatricial.¹⁵

O envolvimento **linfático extratorácico** ocorre, maioritariamente, a nível cervical e supra-clavicular, e, menos frequentemente, a nível inguinal, axilar, epitroclear ou submandibular, sendo geralmente indolor à palpação.¹⁴

A sarcoidose **ocular**, com uma prevalência global de 20-30%, surge tipicamente na forma de uveíte anterior granulomatosa com precipitados queráticos em “gordura de carneiro”, xeroftalmia e nódulos conjuntivais. Esta é mais frequente na raça negra.^{6,16}

Apesar do envolvimento **hepático** ser habitualmente assintomático, com elevação de transaminases, fosfatase alcalina e enzima conversora de angiotensina (ECA), pode, mais raramente (< 20%), ser acompanhado de hepatomegália, icterícia, prurido, hipertensão portal, cirrose e insuficiência hepática.^{17,11}

Quanto à **neurosarcoidose**, estima-se que esteja presente em menos de 25% dos doentes, contudo é apenas sintomática em cerca de 10%, com clínica de paresia de nervos cranianos, cefaleia, ataxia, défice cognitivo e convulsões.¹⁷

A prevalência global do envolvimento **osteoarticular** varia entre 6 a 35%, manifestando-se por artrite, com predomínio tibiotársico, geralmente enquadrado na Síndrome de Löfgren.^{13,18}

A sintomatologia associada a envolvimento **esplénico** é rara (< 14%), sendo habitualmente assintomática, podendo apresentar dor abdominal, esplenomegália e nódulos esplénicos.¹⁹

As manifestações extra-pulmonares mais raras incluem sarcoidose **cardíaca** sintomática em cerca de 5% dos doentes (contudo estima-se que o envolvimento cardíaco assintomático ultrapasse os 20%), associada maioritariamente a distúrbios de condução, bloqueio auriculoventricular e arritmias ventriculares, por vezes resultando em morte súbita.^{11,20} A sarcoidose **renal** (0,7-4,3%), apresenta-se habitualmente como um quadro de Síndrome Pulmão-Rim associada a nefrite intersticial granulomatosa ou a alterações do metabolismo do cálcio, nomeadamente hipercalciúria e hipercalcémia, com consequente nefrocalcinose ou nefrolitíase.^{21,17} Sintomatologia **otorrinolaringológica** varia de obstrução nasal, rinorreia, anósmia, rinite e epistaxis, por envolvimento dos seios nasais e paranasais (1-4% dos doentes), a odinofagia e disfagia, por envolvimento laríngeo (0,5-1,4%).¹³ O envolvimento **gastrointestinal** é muito raro, descrito em apenas 0,1 a 1,6% dos casos, e caracterizado por clínica inespecífica, incluindo dor abdominal, náuseas e vômitos.¹³ Muito raramente (< 1%), pode haver envolvimento do **sistema reprodutor feminino**, nomeadamente ao nível do útero e ovários, resultando em irregularidades menstruais, amenorreia e menorragia.²²

Cerca de 50% dos doentes são assintomáticos, diagnosticados incidentalmente em exames de imagem como radiografia do tórax.¹³ Quase 2/3 dos doentes podem evoluir para remissão espontânea após 1-3 anos, sendo que os restantes desenvolvem doença crónica e progressiva, que pode ser complicada pela evolução para fibrose e/ou falência orgânica irreversível.¹³ A abordagem **terapêutica** assenta na imunossupressão em doentes sintomáticos, controlo de comorbilidades associadas e atenção à toxicidade medicamentosa. Quando o tratamento farmacológico é necessário, os corticosteroides são considerados a primeira linha, seguido de metotrexato, azatioprina e hidroxicloroquina como segunda linha. Apenas 15% dos doentes requerem tratamento imunossupressor de terceira linha, como infliximab ou adalimumab.²³

Deste modo, esta extensa variabilidade clínica associada a diversos envolvimentos orgânicos, bem como a sobreposição de manifestações clínicas com outras patologias mais comuns, torna a sarcoidose uma patologia desafiante e considerada como a “grande imitadora”, levando a erros e atrasos diagnósticos e terapêuticos, com repercussões na evolução e no prognóstico da doença.²⁴ Este diagnóstico torna-se ainda mais difícil de reconhecer quando o envolvimento extra-pulmonar surge isoladamente, sem atingimento nem sintomatologia pulmonar, o que ocorre em menos de 10% dos doentes.²⁵

Tabela 1 – Manifestações extra-pulmonares mais frequentes.

Sistema Extra-pulmonar	Envolvimento na Europa⁸		Envolvimento Global*¹	Formas de apresentação mais frequentes*¹
	Sul	Norte		
Cutâneo	39%	16,5%	25 – 30% ¹⁵	Eritema nodoso e lúpus pernio ¹⁵
Linfático	15,5%	8,8%	10 – 20% ¹⁴	Adenopatias cervicais e supraclaviculares ¹⁴
Ocular	10,8%	24%	20 – 30% ¹⁶	Uveíte anterior, xeroftalmia e nódulos conjuntivais ¹⁶
Hepático	9,2%	3,7%	< 20% ¹¹	Icterícia, prurido e hipertensão portal ¹⁷
Neurológico	5,4%	2,2%	5 – 10% ⁶	Paresia de nervos cranianos, cefaleia, ataxia, défice cognitivo e convulsões ¹⁷
Osteoarticular	4,3%	3,6%	6 – 35% ¹³	Artralgias e poliartrite ¹⁸
Cardíaco	2%	1,1%	5% ¹¹	Distúrbios de condução, bloqueio AV e arritmias ventriculares ²⁰
Esplénico	5%	11,1%	< 14% ¹⁹	Esplenomegália ¹⁹
Renal	1,8%	0,3%	0,7 – 4,3% ¹¹	Nefrite intersticial granulomatosa e nefrocalcinose ²¹
ORL	2,9%	3,4%	0,5 – 4% ¹³	Obstrução nasal, rinorreia, anosmia, rinite e odinofagia ¹³

*¹ Em doentes sintomáticos. AV – auriculoventricular.

O objetivo principal deste artigo é destacar a necessidade de reconhecer as diversas formas de apresentação da sarcoidose, o mais precocemente possível, exemplificando com doentes reais.

Foram selecionadas três doentes com o diagnóstico de Sarcoidose, mas com formas de apresentação diferentes, seguidas na Consulta Externa de Medicina Interna do CHUC. As doentes assinaram um Consentimento Informado e deram autorização para utilizar imagens.

CASO CLÍNICO 1 – De Livedo Reticular e Nódulos Subcutâneos Atípicos à Sarcoidose

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, de 43 anos, seguida em consulta de Medicina Interna de doenças autoimunes sistêmicas desde 2009 para estudo de livedo reticular marcado, nos membros inferiores, região nadequeira e dorso, acompanhado por eritema da face inespecífico e ligeira lombalgia mecânica. Sem outras queixas articulares ou cutâneas. Negava sintomas constitucionais, bem como xerofthalmia e xerostomia. Ausência de adenomegalias e organomegalias ao exame objetivo. Antecedentes pessoais incluem síndrome do intestino irritável e colecistectomia. Apresenta antecedentes familiares de artrite reumatóide.

Foi realizado um estudo analítico que demonstrou função renal, ionograma, perfil hepático, velocidade de sedimentação (VS), proteína C-reativa (PCR), hormona tireostimulante (TSH) e T4 Livre normais, bem como autoimunidade tiroideia negativa. Adicionalmente, anticorpos antinucleares (ANA) positivos em título baixo, anticorpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA), anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP), fator reumatóide (FR), anticoagulante lúpico e outros anticorpos anti-fosfolípídeos negativos. Imunoglobulinas normais e ausência de gamapatia monoclonal. Doseamento sérico da enzima de conversão de angiotensina (ACE) e de lisozima normais. Teste “interferon gamma release assay” (IGRA) negativo. Pesquisa de etiologia infecciosa negativa, apenas revelou evidência de infeção prévia por HSV-1 e EBV. Realizou-se biópsia cutânea, que revelou ectasia da derme superficial e ligeiro infiltrado linfoide angiocêntrico, sem lesão vascular nem outras alterações significativas. Na capilaroscopia observaram-se apenas algumas alterações inespecíficas, com dismorfias, estase e edema pericapilar.

Em 2014, quase 5 anos após aparecimento do quadro inicial de livedo reticular, a doente desenvolve quadro de iridociclite anterior direita. Tomografia computadorizada (TC) das órbitas revelou presença de um processo inflamatório agudo no seio maxilar esquerdo e células etmoidais esquerdas, e realizou TC torácica, esta sem alterações.

Três anos mais tarde, aos 38 anos, surgem queixas de dores mecânicas nas articulações tibiotársicas e coxofemorais, pelas quais se realizou uma TC lombo-sagrada que revelou abaulamento discal L4-L5, obliteração do espaço L4, insinuação foraminal esquerda de L5-S1 e escoliose dorso-lombar dextro-côncava.

No ano seguinte, surgem nódulos subcutâneos nas nádegas, bilateralmente, duros e móveis à palpação, com dimensões de 8,7 cm (direito) e 3,4 cm (esquerdo). Na ecografia da região nadequeira, observaram-se imagens subcutâneas ovulares hipocogénicas e heterogéneas, esboçando calcificações internas. A ressonância magnética (RM) nadequeira confirmou a presença de formações nodulares, bem como de um trajeto fistuloso

intramuscular adjacente, sugestivo de natureza inflamatória/infeciosa. De realçar que a doente tem história de injeções intramusculares de penicilina, em contexto de faringite, administradas a nível nadegueiro, quatro anos antes. A excisão dos nódulos e o estudo histológico (com coloração Hematoxilina-Eosina e Ziehl-Neelson) mostrou nódulos com núcleo central necrosado, eosinofílico, com focos de calcificação, envolvidos por reação granulomatosa epitelióide, maioritariamente não necrotizante, constituída por células epitelióides e células gigantes multinucleadas, incluindo as do tipo de corpo estranho e do tipo Langhans. Ziehl-Neelson negativo, a favor da exclusão de tuberculose.

Um ano mais tarde, a doente desenvolve uveíte intermédia no olho direito, tratada com corticosteroide local e sistémico, sem resposta total.

No ano seguinte, há aparecimento de novas nodulações dolorosas nas nádegas, com resultados ecográficos semelhantes aos anteriores, mas de maiores dimensões, o maior localizado na nádega esquerda e medindo cerca de 22x17x14 cm, sem evidente vascularização interna. Apresentava, também, múltiplos nódulos nadegueiros à direita.

Menos de um ano depois, novo quadro de uveíte, agora no olho esquerdo, que regrediu com corticosteroide.

Por suspeita de sarcoidose, realizou-se nova TC torácica que mostrou presença de adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais, sem infiltrados pulmonares nem outras alterações pleuro-pulmonares. Provas funcionais respiratórias sem alterações. Foi feita exclusão de causa micobacteriana por pesquisa de micobactérias negativa.

Realização de tomografia computadorizada por emissão de positrões (PET-CT) revelou presença de densificações parenquimatosas justa-hilares bilateralmente, com captação de FDG-F18 ligeiramente aumentada, múltiplas adenopatias hipermetabólicas supra e infra-diafragmáticas e lesões nodulares subcutâneas hipermetabólicas em ambas as regiões nadegueiras. Foi ainda detetada uma captação heterogénea no parênquima mamário bilateralmente, com destaque para uma imagem nodular no quadrante inferior esquerdo da mama direita de características suspeitas, cuja biópsia foi sugestiva de fibroadenoma mamário. A excisão e biópsia das adenopatias mediastínicas demonstrou granulomas epitelióides não necrotizantes, compatível com a hipótese de sarcoidose. O aspirado de medula óssea revelou células T com fenótipo sugestivo de processo reativo, enquanto as células B, NK e plasmócitos tinham fenótipo normal. Foi realizada nova excisão dos nódulos nadegueiros e, o seu estudo histológico, relatou um processo inflamatório crónico granulomatoso, com granulomas epitelióides e necrose central não caseosa.

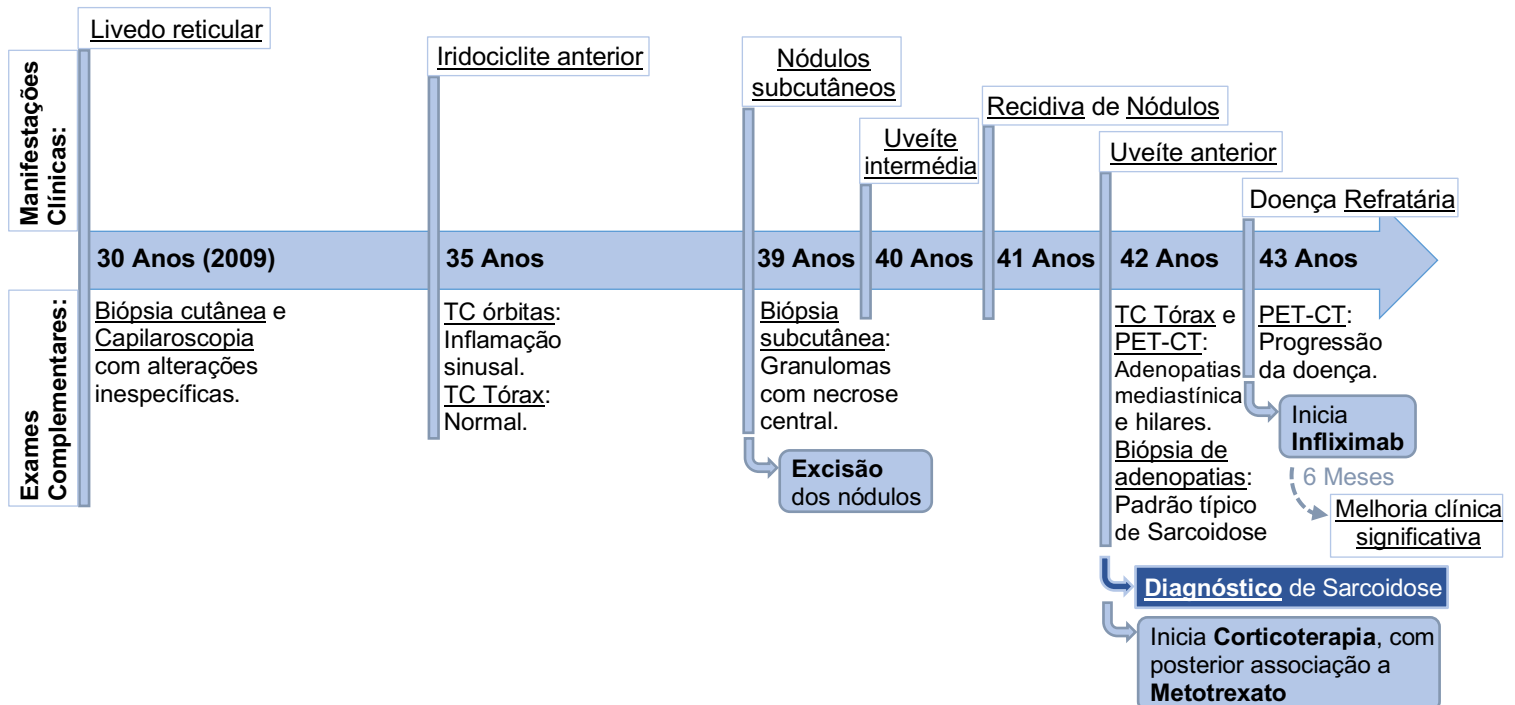
Pela presença de clínica sugestiva de sarcoidose e biópsia ganglionar concordante com o seu padrão típico, bem como da ausência de clínica e de exames compatíveis com os

vários diagnósticos diferenciais, nomeadamente etiologia infecciosa, autoimune e neoplásica, foi estabelecido o diagnóstico de sarcoidose extra-pulmonar, com envolvimento subcutâneo, ocular e ganglionar, pelo que iniciou corticoterapia com prednisolona 0,5 mg/Kg/dia (25 mg), durante 3 meses, com posterior esquema de titulação negativa. Por ausência de resposta clínica, iniciou tratamento com metotrexato 7,5 mg por semana e posteriormente 10 mg semanalmente.

Apesar de toda a terapêutica instituída, cumprida durante um ano, nova PET-CT de reavaliação demonstrou progressão da doença, com múltiplas adenopatias hipermetabólicas, com aumento da extensão e do grau de atividade metabólica em relação ao estudo anterior, mas sem sinais específicos de envolvimento pulmonar por sarcoidose.

Iniciou terapêutica com infliximab 5 mg/kg às 0, 2 e 6 semanas e depois a cada 4 semanas, de acordo com a evolução. Após 6 meses de tratamento, observou-se, finalmente, melhoria clínica e imagiológica, com significativa diminuição das dimensões das adenopatias e dos nódulos subcutâneos.

Cronograma 1 – Cronograma do caso clínico 1.



CASO CLÍNICO 2 – Sarcoidose Óssea com envolvimento difuso

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, de 42 anos, seguida em consulta de Medicina Interna de doenças autoimunes sistêmicas por sarcoidose sistêmica, diagnosticada em Fevereiro de 2016. Antecedentes pessoais patológicos incluem diabetes mellitus tipo 2 (DM II), hipertensão arterial (HTA) grau I, obesidade grau III e incontinência urinária de esforço tratada cirurgicamente. Antecedentes familiares de HTA, DM, cirrose hepática e aneurisma.

O quadro clínico inicial da doença, aos 30 anos de idade, incluía cansaço para pequenos esforços, dispneia e presença de nódulos dolorosos e eritematosos no dorso, couro cabeludo, membros inferiores, região axilar e inguinal, bem como prurido generalizado. Negava xerostomia, xeroftalmia, artralgias, fotossensibilidade e alopecia cicatricial.

Exames complementares de diagnóstico realizados incluem estudo analítico, serologia, virologia, autoimunidade e IGRA, que se apresentaram normais, exceto PCR e ACE sérica elevadas. Biópsia a nódulo cutâneo e broncofibroscopia foram compatíveis com o diagnóstico de sarcoidose com envolvimento pulmonar e cutâneo, tendo iniciado prednisolona 0,5 mg/Kg/dia (60 mg) com posterior redução para 10 mg por dia em associação com metotrexato 7,5 mg por semana, que cumpriu durante 1 ano (até resolução das queixas). A introdução precoce de metotrexato resultou da necessidade de redução de dose de prednisolona por iatrogenia medicamentosa.

Três anos após o diagnóstico de sarcoidose, a doente desenvolve quadro de dores ósseas generalizadas e intensas, persistentes, com predomínio a nível axial, nomeadamente nas cinturas pélvica e escapular e na região cervical e lombar. A nível apendicular, apresentava gonalgia, associada a fraqueza muscular e parestesias, e posteriormente com envolvimento dos membros superiores. RM lombo-sagrada revelou múltiplas lesões ósseas difusas ao nível das vértebras e ossos íliacos, bem como vários abaulamentos discais lombares, de L1 a L4, protrusão discal em L4-L5 e hérnia discal em L5-S1 (figura 1). Na PET-CT observaram-se múltiplas áreas de aumento focal de captação de FDG-F18, envolvendo coluna cervico-dorso-lombo-sagrada, úmeros, escápulas, clavículas, grelha costal, esterno, ossos da bacia e fêmures, com algumas áreas de aumento da densidade óssea associada, compatíveis com extenso envolvimento medular/ósseo por sarcoidose, bem como adenopatias hipermetabólicas latero-cervicais, mediastínicas, para-traqueais, bronco-hilares bilaterais, latero-aórticas, íliacas externas e inguinais bilaterais. Identificaram-se, ainda, espessamentos cutâneos/subcutâneos mal definidos e hipermetabólicos, na região craniana, compatíveis com a presença de nódulos cutâneos de sarcoidose (figura 2).

Biópsia óssea revelou infiltração por um processo granulomatoso epitelióide, sem necrose e com acentuada fibrose, compatível com sarcoidose óssea. Confirmando-se a

recidiva de sarcoidose, foi medicada com prednisolona 0,5 mg/Kg/dia (60 mg). Contudo, por não se observar melhoria clínica e imagiológica, foi associada azatioprina 50 mg duas vezes por dia à terapêutica em curso. Pela persistência das queixas, foi proposta para terapêutica imunossupressora com anti-TNF-alfa (adalimumab 40 mg via subcutânea, administrado quinzenalmente), tendo iniciado em Junho de 2022. Aguarda reavaliação clínica e imagiológica aos 6 meses.

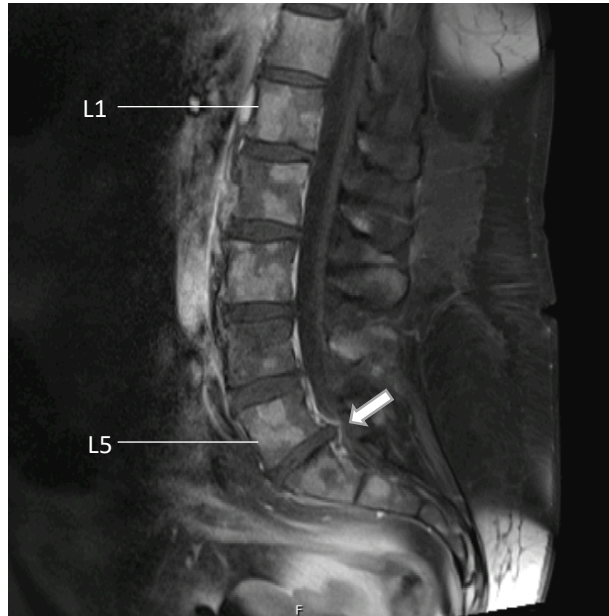


Figura 1 – RM lombo-sagrada (09/2020) com múltiplas lesões ósseas difusas a nível dos corpos vertebrais, bem como abaulamentos discais de L1 a L4, protrusão discal em L4-L5 e hérnia discal volumosa em L5-S1 (seta branca).

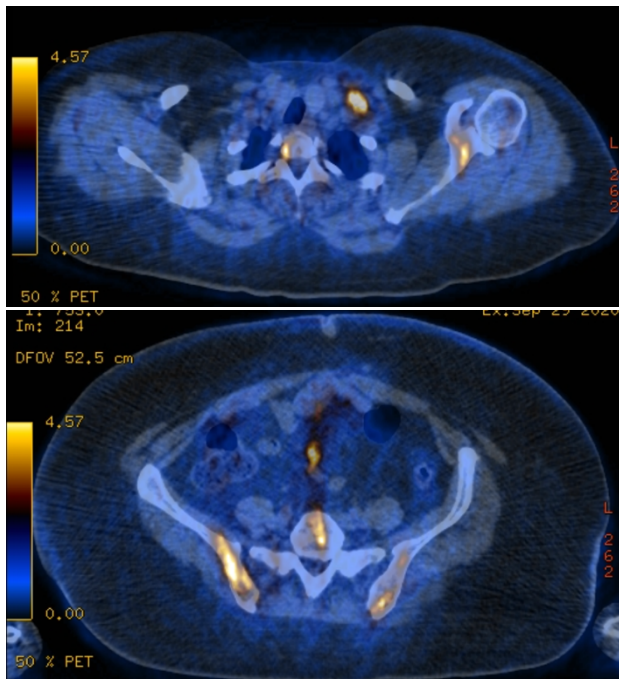
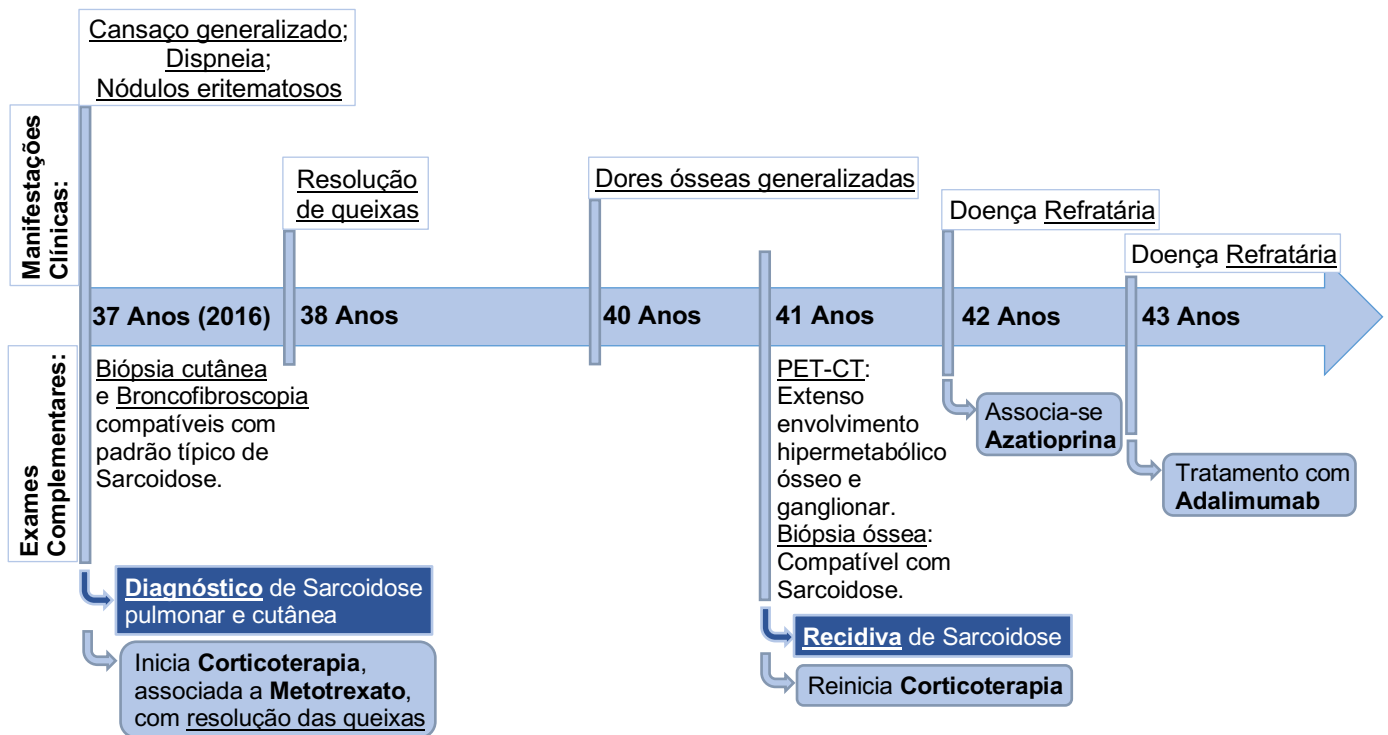


Figura 2 – PET-CT (09/2020) com extenso envolvimento hipermetabólico medular/ósseo, ganglionar supra e infra-diafragmático e cutâneo/subcutâneo, compatível com o contexto de sarcoidose.

Cronograma 2 – Cronograma do caso clínico 2.



CASO CLÍNICO 3 – De Eritema Nodoso difuso à Sarcoidose

Doente do sexo feminino, raça caucasiana, atualmente com 43 anos, apresentava, desde os 20 anos de idade, febre recorrente, com periodicidade mensal, com duração de dois a sete dias e temperaturas que atingem os 40°C, sem resposta completa a antipiréticos, com melhora espontânea. Este quadro de febre recorrente era acompanhado de cansaço generalizado, mas sem perda ponderal, queixas respiratórias, gastrointestinais, musculoesqueléticas, neuropsiquiátricas e cardiovasculares. Dos antecedentes pessoais patológicos destacam-se tromboflebite (aos 16 e 32 anos) (ausência de informação sobre o vaso afetado), safenectomia bilateral, nefrolitíase, litíase vesicular, esteatose hepática, periodontite, cistites de repetição e hemi-tiroidectomia direita por adenoma. De antecedentes fisiológicos, destacam-se duas gestações (gesta 2, para 2), em que ambos os partos foram eutócicos, sem complicações, e os filhos são saudáveis. Dos antecedentes familiares apuramos história de neoplasias (pulmão e faringe, em idade desconhecida) e dislipidemia.

Aos 25 anos, surgiram múltiplos nódulos subcutâneos dolorosos e extensos, dispersos a nível de todo o tronco, região cervical, membros superiores e inferiores, bilateralmente, e mais raramente na face e pescoço, compatíveis com lesões cutâneas eritema nodoso-*like* (figura 3). O agravamento destas lesões cutâneas surge associado aos períodos febris, que progressivamente se tornaram mais frequentes e prolongados. Apenas se observou melhora clínica significativa durante ambas as gravidezes. Exame objetivo sem outras alterações. Dos exames complementares diagnósticos realizados destacam-se VS, PCR e ferritina aumentadas, autoimunidade negativa, broncofibroscopia e lavado broncoalveolar sem alterações e TC toraco-abdomino-pélvica revelou hepatoesplenomegália homogênea e litíase vesicular. Colocaram-se, como hipóteses diagnósticas, sarcoidose e febre mediterrânica recorrente. Realizou-se estudo genético para mutações do gene MEFV, que foi negativo, não sendo a favor do diagnóstico de febre mediterrânica familiar.

Aos 27 anos, detetou-se, em exame de imagem, adenopatia mediastínica, cuja biópsia e estudo histológico foi compatível com o diagnóstico de sarcoidose, com granulomas epitelioides não necrotizantes e raras células gigantes de Langhans. Iniciou corticoterapia e colquicina à qual o eritema nodoso foi recidivante.

Pelas múltiplas recorrências do quadro de eritema nodoso, foi realizada uma PET-FDG aos 40 anos para avaliar o grau de extensão da doença, que revelou múltiplas densificações cutâneas e subcutâneas dispersas, de limites mal definidos, com predomínio no tronco e membros superiores e inferiores, com captação de FDG-18 aumentada, as quais foram relacionadas com o extenso envolvimento cutâneo/subcutâneo por sarcoidose em atividade, dado o contexto clínico da doente. Ausência de alterações suspeitas de envolvimento por

sarcoidose em qualquer outro sistema orgânico. Por este motivo, assume-se o diagnóstico de sarcoidose sistêmica corticodependente.

Ao lepicortinolo e colquicina foi associado metotrexato, contudo não se observou resposta clínica. No contexto de falência terapêutica à segunda linha de imunossuppressores, a doente iniciou um anticorpo monoclonal anti-TNF, do tipo IgG1 e com composição molecular 100% humana, o adalimumab 40 mg de 15 em 15 dias, com titulação negativa de prednisolona até suspensão. Após 6 meses de terapêutica, observa-se uma significativa melhoria dos nódulos cutâneos e da frequência e duração dos episódios febris.

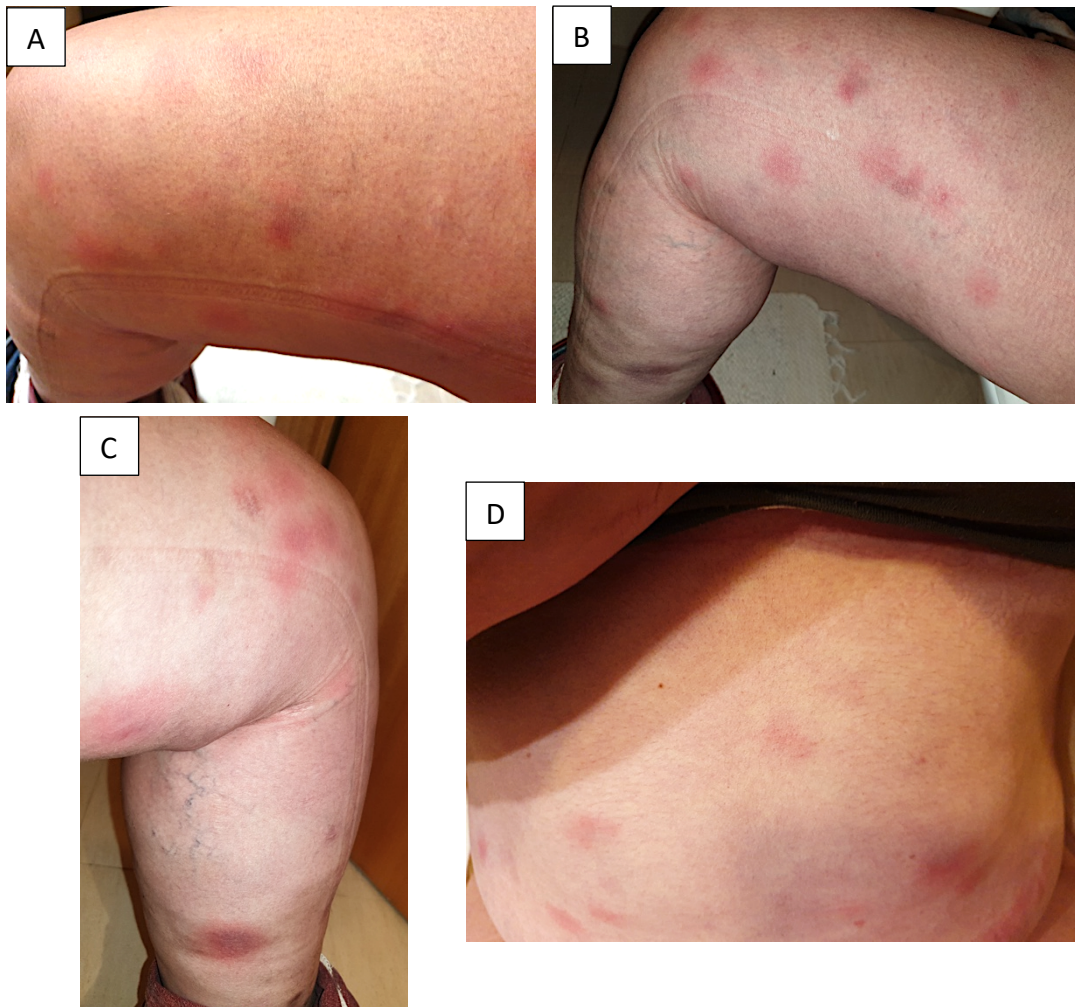
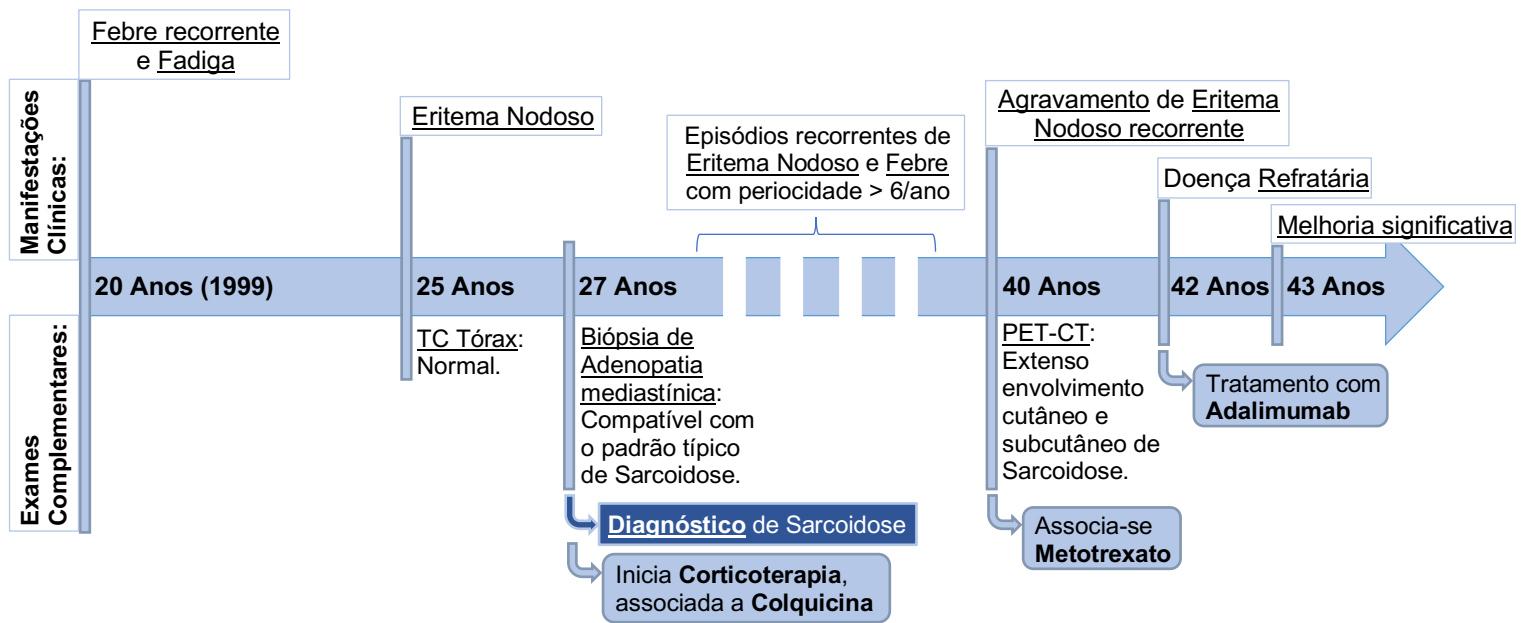


Figura 3 – Nódulos eritematosos dispersos pelos membros inferiores direito (A e B) e esquerdo (C), bem como a nível do tronco (D).

Cronograma 3 – Cronograma do caso clínico 3.



DISCUSSÃO

A sarcoidose é uma doença multissistêmica com apresentação e prognóstico muito variáveis. A elevada complexidade do diagnóstico da sarcoidose resulta em atrasos e erros diagnósticos, com repercussões no prognóstico da doença. Desta forma, é essencial alertar para apresentações clínicas de sarcoidose menos frequentes e, conseqüentemente, menos reportadas na literatura, numa doença com uma incidência global em crescimento.²⁶⁻²⁹ Neste artigo são dissertados três casos de sarcoidose com manifestações extra-pulmonares raras, bem como uma breve revisão da literatura.

No **primeiro caso**, descrevemos uma doente com livedo reticular como manifestação inicial de sarcoidose, tendo sido excluídas outras hipóteses diagnósticas. Mais tarde, veio a desenvolver uveíte bilateral, artralgias tibiotársicas e coxofemorais, nódulos subcutâneos, adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais.

Os casos reportados na literatura de livedo reticular associado a sarcoidose são escassos, sendo ainda mais raro surgir como primeira manifestação da doença.^{30,31} Estes doentes eram, maioritariamente, do sexo feminino, em idade jovem, e, tal como se observou neste caso, com envolvimento ocular frequente (72,7%), nomeadamente uveíte e iridociclite, sendo por isso fundamental considerar o diagnóstico de sarcoidose num doente com livedo reticular e uveíte/iridociclite típica. Em 63,5% dos casos, doentes com livedo reticular também apresentavam atingimento do sistema nervoso, sendo relevante ter atenção a clínica sugestiva de neurosarcoidose, nomeadamente paralisia facial e neuropatias periféricas, de forma a intervir precocemente. A sarcoidose pode ser causa de livedo através da formação de granulomas perivasculares com conseqüente compressão vascular mecânica e perturbação do fluxo sanguíneo.³¹

A doente apresentou sinais inflamatórios a nível do seio maxilar esquerdo e das células etmoidais esquerdas na TC de órbitas, alteração muito inespecífica, mas que pode ser sugestivo de sarcoidose paranasal, dado que esta pode manifestar-se na TC com espessamento da mucosa, erosões ósseas ou apenas com presença de processo inflamatório, como decorreu na nossa doente.

O envolvimento paranasal é uma forma muito rara de sarcoidose, presente em cerca de 1 a 6,5% dos doentes. Apresenta-se clinicamente sobreponível a um quadro de sinusite aguda ou crónica, com obstrução nasal, rinorreia, anósmia, epistáxis, dor facial e cefaleias. O atingimento paranasal também pode não cursar com sintomas. A clínica inespecífica torna o diagnóstico de sarcoidose paranasal difícil, sendo obtido através de biópsia da mucosa sinusal ou por exclusão de hipóteses diagnósticas (caso a biópsia não seja possível), contudo ainda não existem orientações bem definidas quanto à abordagem adequada.³² Atrasos no

diagnóstico de sarcoidose paranasal pode levar a dano das mucosas, polipose, perfuração do septo nasal, rinosinusite atrófica e necessidade de tratamentos cirúrgicos, com repercussões na qualidade de vida dos doentes, sendo, por isso, relevante diferenciar infecções paranasais de sarcoidose paranasal, principalmente num doente com diagnóstico de sarcoidose prévio ou com má resposta terapêutica.³³ Neste caso, observou-se melhoria clínica e imagiológica, pelo que se coloca a hipótese de que esta inflamação sinusal possa estar associada à sarcoidose sistémica da doente.

A presença de nódulos subcutâneos (sarcoidose de Darier-Roussy) é a manifestação cutânea crónica específica menos frequente, reportada em apenas 1,4–6% dos casos de sarcoidose cutânea. Tipicamente, estes são indolores, duros, fusiformes e localizados nas extremidades, mais nos antebraços, e na face, geralmente sem envolvimento da derme ou epiderme, com dimensões entre 0,5 – 2,0 cm.³⁴ No caso descrito, os nódulos têm dimensões muito superiores (o maior com 22 cm de maior diâmetro) e uma localização atípica, na região nadegueira, o que pode ser resultado de injeções intramusculares prévias de penicilina nessa região, feitas 4 anos antes. Existem casos reportados de sarcoidose cutânea e subcutânea no local de injeções prévias, anos após a sua administração, concluindo-se que injeções intramusculares induzem a formação granulomatosa local em doentes com sarcoidose sistémica.³⁵⁻³⁷ Até hoje, existem poucos casos na literatura que relatem a associação entre sarcoidose cutânea e injeções subcutâneas prévias (nomeadamente insulina e ácido hialurónico), sendo que este, que seja do conhecimento dos autores, é o primeiro que reporta essa reação após injeções de penicilina. O aparecimento destes nódulos tem frequente associação com sarcoidose sistémica, particularmente torácica, nomeadamente adenopatias hilares bilaterais, exatamente o que se veio a observar na nossa doente, cerca de 3 anos após os primeiros nódulos.³⁸ Este caso reforça a importância da monitorização regular do envolvimento torácico, num doente com apresentação de nódulos subcutâneos.

No caso clínico descrito, à ecografia, os nódulos subcutâneos são predominantemente hipocogénicos, contudo o mais comum é que estes sejam hiperecogénicos intercalados com áreas hipocogénicas. No entanto, este padrão não é patognomónico nem exclusivo.³⁹ O exame histológico dos nódulos subcutâneos não se apresentava com o padrão mais típico de sarcoidose, dada a presença de necrose central. Contudo, vários estudos reportam uma incidência de 6 a 35% de necrose central em granulomas sarcóides, e, mais raramente, até necrose extensa pode estar presente.^{40,41} Sendo que se tratam de nódulos de maiores dimensões, cuja formação foi induzida por injeções intramusculares prévias, há maior probabilidade de apresentar uma necrose marcada, com alterações ecográficas e histológicas incomuns.

Valores séricos de ACE, que favorecem o diagnóstico de sarcoidose quando elevados, encontravam-se normais nesta doente, contudo deve-se ter em conta que este parâmetro tem uma sensibilidade diagnóstica de apenas 41,4%.⁴²

Finalmente, mais de dez anos após a primeira manifestação da doença, a presença e estudo histológico de adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais de características típicas, reforçou e confirmou o diagnóstico de sarcoidose.

No **segundo caso** descrevemos uma doente com sarcoidose óssea muito marcada e difusa, com atingimento axial e apendicular sintomático, bem como envolvimento pulmonar e cutâneo, e eritema nodoso com localização atípica (couro cabeludo, dorso, abdómen e membros superiores).

Estima-se que a prevalência de sarcoidose óssea seja baixa (0,5 a 13%), sendo que mais de metade dos doentes são assintomáticos.⁴³ Nos doentes sintomáticos, as manifestações principais são dor óssea, limitação funcional com redução da atividade física, perda de sensibilidade e edema, clínica compatível com a da nossa doente. A coluna, apesar de ser o local mais frequentemente assintomático, é a mais atingida (68,8%), seguida por ossos da pélvis (35,9%) e mãos (15,6%). Outros locais menos frequentemente afetados incluem, a nível axial, arcos costais, esterno, clavícula e ossos do crânio, e a nível apendicular, fêmures e úmeros.⁴⁴ Pensa-se que a sarcoidose óssea seja subdiagnosticada, não só pela elevada prevalência de doentes assintomáticos, como pela baixa sensibilidade da radiografia e da tomografia computadorizada principalmente na deteção de lesões axiais, cuja evolução pode complicar com destruição óssea e fraturas patológicas. Adicionalmente, a presença de sarcoidose óssea está frequentemente associada a evolução crónica progressiva da doença e ao envolvimento de três ou mais órgãos (58,3 a 95,3%), pelo que é essencial detetar a sua presença para melhor estabelecer um plano terapêutico e de vigilância, individualizado a cada doente, sendo preferível o recurso a PET-CT ou RM para o seu diagnóstico. Raramente o atingimento ósseo é a primeira manifestação da doença, estando descritos atrasos no seu diagnóstico de cerca de 5 anos.⁴⁵ No entanto, neste caso, PET-CT realizada na altura do diagnóstico inicial não apresentava atividade óssea sugestiva, permitindo concluir que o envolvimento ósseo se desenvolveu posteriormente.

Apesar de a terapêutica de primeira linha na sarcoidose ser a corticoterapia, dado a doente apresentar DM II e obesidade grau III, optámos pela associação de prednisolona com metotrexato, para redução da dose cumulativa de corticóide, de forma a reduzir a possível iatrogenia associada, nomeadamente hiperglicemia e aumento de peso. Uma vez que houve evidência clínica e imagiológica de persistência da doença, foi alterada a terapêutica imunossupressora para adalimumab 40 mg, via subcutânea, administrado quinzenalmente.

Por fim, coloca-se a hipótese da associação de sarcoidose óssea com o envolvimento degenerativo discal, nomeadamente com a presença de abaulamento, protrusão e hérnia discas. A nossa doente apresenta um abaulamento discal difuso em L3-L4, protrusão posterior do disco em L4-L5 e hérnia discal volumosa em L5-S1 com compressão da raiz S1. Tal como se observou no nosso caso, na literatura descrevem quadros de sarcoidose vertebral acompanhada de abaulamento/protrusão/hérnia discal, em que esta foi até a manifestação inicial da doença em alguns destes doentes, confirmado por estudo histológico após laminectomia.⁴⁶⁻⁴⁸ Contudo, ainda não existem revisões de literatura que relatem esta associação, sendo uma manifestação clínica interessante a explorar no âmbito da sarcoidose de envolvimento ósseo e neurológico.

O **terceiro caso** descrito no presente artigo, relata um extenso quadro de sarcoidose cutânea com lesões cutâneas de eritema nodoso e nódulos subcutâneos dolorosos recorrentes. Apesar de o eritema nodoso ser a manifestação cutânea mais comum na sarcoidose (25%), muito raramente se manifesta com esta marcada extensão, frequência e localização, que mais frequentemente se encontra limitada à região pré-tibial e com remissão espontânea.⁴⁹ Em contrapartida, a doente apresenta as lesões dispersas por todo o corpo, incluindo tronco, membros superiores (braços e antebraços) e inferiores (coxas e pernas), e mais raramente na face e pescoço. Tal como se observa na tabela 2, de um total de 70 casos de sarcoidose que se encontraram reportados na literatura, nenhum refere atingimento de eritema nodoso a nível do tronco, nem com a extensão e resistência ao tratamento como a que foi observada neste caso. Por falência da terapêutica de primeira e segunda linha, foi necessário recorrer ao adalimumab, um anti-TNF, para se atingir significativa melhoria clínica. Pela revisão da literatura (tabela 2), verifica-se que a remissão espontânea ocorreu em 67,5% desses casos, e apenas 25% necessitaram de corticoterapia, tendo esta sido suficiente para a recuperação do quadro. Verifica-se também uma frequente relação entre a presença de eritema nodoso e o envolvimento musculoesquelético por sarcoidose, com poliartralgias e poliartrite. Por este motivo, deve-se ter especial atenção ao aparecimento de sintomas musculoesqueléticos em doentes com sarcoidose que apresentam eritema nodoso associado, de forma a intervir precocemente.

Outro aspeto interessante neste caso é a total regressão da doença durante os períodos gestacionais. A literatura científica tem dados contraditórios no que se refere à associação entre a gravidez e a evolução da sarcoidose, dado que já se observaram, em múltiplos doentes, três diferentes *outcomes* que incluem a regressão da doença, o agravamento desta ou ausência de influência da gravidez sobre a sarcoidose.^{50,51} Relativamente ao impacto da sarcoidose na gravidez, alguns estudos associam a um risco elevado de pré-eclâmpsia, parto distócico, parto pré-termo e defeitos congénitos.⁵²

Contrariamente, outros estudos indicam que a sarcoidose não interfere com a morbidade ou mortalidade materna ou fetal durante a gravidez.⁵¹ Por esta disparidade de dados na literatura, estudos prospectivos com uma amostra mais abrangente são necessários para melhor estabelecer esta relação entre sarcoidose e gravidez.

Na tabela 3, observa-se uma comparação das várias manifestações entre os três doentes.

Tabela 2 – Localização e tratamento de eritema nodoso em 70 casos de sarcoidose cutânea descritos na literatura.

Artigo	Ano	Nº de casos	Localização do Eritema Nodoso	Clínica associada	Tratamento
Ishikawa et al.	2022	8	Apenas MIs em todos os 8 doentes	Envolvimento pulmonar (em 8 doentes) e ocular (em 6)	Remissão espontânea
Chauhan et al.	2021	1	MSs (antebraços) e MIs (joelhos e região pré-tibial)	Febre, poliartralgias e edema maleolar bilateral	AINEs
Endo et al.	2021	1	MIs (coxas)	-	-
Mendez Ezcurra et al.	2019	1	MSs e MIs	Febre e poliartralgias	AINEs
Medina et al.	2018	1	MIs (região pré-tibial bilateral) e MSs (face posterior dos antebraços)	Poliartralgias	Corticoterapia
Morgado et al.	2018	1	MIs (coxas e região pré-tibial)	Febre, uveíte e mioartralgias	Corticoterapia
González Peredo et al.	2018	1	MSs (braços e antebraços) e MIs (pré-tibial)	Dispneia para pequenos esforços	-
Simpson et al.	2017	1	MIs (pré-tibial)	Febre, edema maleolar e uveíte	Remissão espontânea
Hueber et al.	2017	1	Região plantar do pé direito	Dispneia, edema maleolar e cansaço generalizado	Corticoterapia
Valecha et al.	2017	1	MIs (pré-tibial)	Astenia e artralgias	Corticoterapia
Starba et al.	2016	3	MIs em todos os doentes (e MSs num destes)	Febre, fadiga e artralgias	Corticoterapia
Alar et al.	2015	1	MIs	Artralgias nos MIs	-
Ishimatsu et al.	2014	1	MI direito	Artralgias e mialgias no MI	Remissão espontânea
Rampin et al.	2012	1	MIs (1/3 inferior)	Febre, mal-estar geral, tosse e artralgias	AINEs
Ohta et al.	2006	1	MIs	Poliartrite	Corticoterapia
Marcoval et al.	2003	15	MIs (joelhos e/ou região pré-tibial)	Uveíte e nódulos subcutâneos	Remissão espontânea
Okamoto et al.	1994	2	MIs (pré-tibial)	Uveíte	Remissão espontânea
Wilkinson et al.	1993	2	MIs em ambos (1/3 inferior e coxa direita)	-	Corticoterapia
James et al.	1956	27	MIs em todos os 27 doentes (e MSs em 4)	Poliartrite	-

MSs – membros superiores; MIs – membros inferiores; AINEs – anti-inflamatórios não-esteróides.

Tabela 3 – Revisão de sistemas e resumo da apresentação clínica dos três casos descritos (por ordem de envolvimento mais frequente na sarcoidose).

Sistema Orgânico	Caso Clínico 1 (Livedo reticular)	Caso Clínico 2 (Sarcoidose Óssea)	Caso Clínico 3 (Eritema nodoso extenso)
Pulmonar	-	Dispneia ligeira (sarcoidose pulmonar estádio III)	-
Cutâneo	Livedo reticular e nódulos subcutâneos dolorosos	Eritema nodoso	Eritema nodoso extenso e nódulos subcutâneos dolorosos generalizados
Ganglionar	Adenopatias mediastínicas e hilares bilaterais	Múltiplas adenopatias cervicais, torácicas, abdominais e inguinais	Adenopatia mediastínica
Ocular	Uveíte anterior, iridociclite e uveíte intermédia	-	-
Hepático	-	-	(Hepatomegália)
Neuro- psiquiátrico	-	Labilidade emocional, depressão e sono não reparador por dor crónica intensa	-
Osteoarticular	Artralgias Tibiotársicas	Envolvimento ósseo extenso, axial e apendicular	-
Esplénico	-	-	-
Cardíaco	-	-	-
Génito-Urinário	-	-	-
ORL	Inflamação paranasal, possível envolvimento dos seios etmoidais e maxilar esquerdo	-	-
Gastrointestinal	-	-	-
Sintomas Sistémicos	-	Cansaço e prurido generalizado	Febre recorrente e cansaço generalizado

CONCLUSÃO

No presente artigo são apresentados três doentes do sexo feminino com sarcoidose multissistêmica. Os 3 casos têm em comum a presença de uma clínica extra-pulmonar dominante, ao contrário do que se observa mais frequentemente. Apesar do envolvimento pulmonar estar presente em mais de 90% dos casos, dois dos três doentes aqui descritos não apresentaram sinais nem sintomas pulmonares, mas sim quadros extra-pulmonares atípicos e de difícil diagnóstico. Os nossos casos também partilham a presença de envolvimento cutâneo e subcutâneo anormais.

Esta série de casos realça a importância da clínica extra-pulmonar e a necessidade de ponderar a sarcoidose como hipótese de diagnóstico precocemente na apresentação clínica compatível, mesmo que não haja indícios de envolvimento pulmonar.

Caso Clínico 1 – De Livedo Reticular e Nódulos Subcutâneos Atípicos à Sarcoidose:

O livedo é subdeclarado como sendo uma possível manifestação cutânea da sarcoidose e a sua presença deveria justificar a ponderação do diagnóstico de sarcoidose, na ausência de sinais sugestivos de outras etiologias, de forma a evitar atrasos diagnósticos.

Este primeiro caso reforça a associação de sarcoidose com livedo e o envolvimento ocular, sendo fundamental a vigilância oftalmológica para detetar alterações oculares em estádios precoces e evitar sequelas mais graves.

A clínica de sarcoidose paranasal, sendo muito inespecífica e semelhante a quadros de sinusite aguda ou crónica, é de difícil diagnóstico, levando a atrasos e consequentes repercussões graves na qualidade de vida dos doentes. Por este motivo, é importante distinguir entre infeções paranasais e sarcoidose paranasal, principalmente num doente com diagnóstico prévio de sarcoidose, dada a diferente progressão do quadro entre as duas etiologias.

Este caso também contribui para a hipótese de que injeções intramusculares, possam estimular a formação granulomatosa sarcoide em doentes suscetíveis, levando ao aparecimento de sarcoidose cutânea/subcutânea e/ou a frequentes recidivas deste quadro. Este fator deverá ser tido em consideração aquando da decisão de administração de injeções intramusculares em doentes com antecedente de sarcoidose, caso haja outras opções viáveis.

Caso Clínico 2 – Sarcoidose Óssea de envolvimento difuso:

Este caso demonstra uma extensa evolução de um quadro de sarcoidose óssea sintomática, pouco frequente e escassamente descrita na literatura, nomeadamente porque o envolvimento ósseo é predominantemente assintomático nestes doentes e apenas localizado a nível axial e/ou nas mãos, ao contrário do que decorreu com a doente apresentada neste artigo. Realça-se a relevância de uma vigilância clínica rigorosa em doentes com sarcoidose sistémica, pois uma deteção precoce do envolvimento ósseo e rápida intervenção, pode evitar uma possível marcada extensão do quadro, com grave impacto na qualidade de vida, tal como foi rapidamente observado na nossa doente.

Adicionalmente, destaca-se a importância da utilização de RM e/ou PET-CT para a deteção de lesões ósseas de sarcoidose, nomeadamente a nível axial, dado que outros exames imagiológicos são, frequentemente, insuficientes para o seu diagnóstico. Dado que a sarcoidose óssea é mais comumente assintomática ou com escassos sintomas, qualquer sinal sugestivo desta, deverá motivar o recurso a exames imagiológicos sensíveis para detetar corretamente lesões ósseas já instaladas, e com possível expressão imagiológica superior à clínica. Para além de estar muitas vezes associada a uma evolução crónica e progressiva da doença e ao envolvimento de três ou mais órgãos, a sarcoidose óssea também pode levar a graves complicações osteoarticulares, tais como destruição óssea e fraturas patológicas, sendo fundamental o seu diagnóstico precoce com recurso a RM e/ou PET-CT, de forma a estabelecer o plano terapêutico mais eficaz e adequado ao doente.

Por último, este caso leva-nos a colocar a hipótese da existência de uma relação entre sarcoidose óssea com atingimento axial e um envolvimento degenerativo discal. Isto pelo facto de existirem casos reportados na literatura que, tal como o nosso, descrevem quadros de sarcoidose vertebral com abaulamento/protrusão/hérnia discal, sendo que esta foi a manifestação inicial da doença em alguns destes doentes.

Caso Clínico 3 – De Eritema Nodoso difuso à Sarcoidose:

Através do quadro de eritema nodoso extenso e resistente observado neste caso, é possível demonstrar dois pontos-chave. Primeiro, o eritema nodoso em contexto de sarcoidose, pode ser encontrado em outras áreas para além da frequente localização nos membros inferiores ou superiores, nomeadamente no tronco e face como observado neste caso (e em menor extensão no nosso caso clínico 2). Segundo, em quadros de eritema nodoso resistente à terapêutica padrão, nomeadamente corticoterapia e metotrexato, o adalimumab é uma boa alternativa terapêutica, sendo que é sempre necessário individualizar o tratamento ao doente.

O presente caso fornece mais dados em relação à contraditória relação entre sarcoidose e gravidez. Dados na literatura científica relativos a esta associação são bastante dispare, sendo que uns defendem uma melhoria do quadro de sarcoidose durante a gravidez, tal como observado na nossa doente, mas outros afirmam o oposto ou a ausência de influência da gravidez sobre a sarcoidose e vice-versa. Por este motivo, estudos prospetivos com uma amostra mais abrangente seriam fundamentais para uma melhor compreensão desta relação.

Apesar de esta doente não ter demonstrado, até hoje, sinais de envolvimento osteoarticular, pela tabela 2 previamente apresentada, parece haver uma frequente relação entre a presença de eritema nodoso e sintomas osteoarticulares de sarcoidose, pelo que é fundamental vigiar rigorosamente o aparecimento de sinais sugestivos de envolvimento osteoarticular nestes doentes, com o objetivo de intervir o mais precoce e adequadamente possível.

Pontos-Chave / “Learning Points”

O livedo reticular é subdeclarado como possível manifestação de sarcoidose, e este diagnóstico deve ser tido em conta, principalmente se associado a uveíte.

Num doente com sarcoidose, de forma a prevenir o envolvimento subcutâneo, é de ponderar evitar a administração de injeções intramusculares quando existam outras vias terapêuticas disponíveis.

O diagnóstico precoce de sarcoidose e, em particular, no caso de atingimento ósseo, é essencial, dada a frequente associação a envolvimento crónico e/ou multiorgânico, podendo mesmo desenvolver-se de forma difusa após período de remissão e suspensão de imunossupressão. Os exames de imagem mais adequados para a sua deteção são RM ou PET-CT.

O eritema nodoso pode atingir múltiplas áreas corporais, para além da típica localização pré-tibial, e adalimumab pode ser uma boa opção terapêutica em casos extensos e persistentes.

A interação entre a gravidez e a sarcoidose não é bem compreendida, existindo dados controversos na literatura. Estudos prospetivos em larga escala são necessários para melhor esclarecimento desta relação.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof^a Doutora Lèlita Santos, e co-orientadora, Dr.^a Sónia Moreira, por toda a disponibilidade, apoio e dedicação, bem como por tudo o que pude aprender com ambas durante a realização deste trabalho.

Ao Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar Universitário de Coimbra, por permitir a dissertação de três dos seus doentes neste artigo.

À minha família, pela motivação e incentivo que me deram durante a realização deste projeto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of Sarcoidosis and Its Management. *N Engl J Med*. 2021;385(11):1018-1032.
- (2) Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, et al. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax*. 2008;63(10):894-896.
- (3) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014; 383(9923):1155-1167.
- (4) Sikjær MG, Hilberg O, Ibsen R, Løkke A. Sarcoidosis: A nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med*. 2021;187:106548.
- (5) Rybicki BA, Iannuzzi MC. Epidemiology of sarcoidosis: recent advances and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):22-35.
- (6) Belperio JA, Shaikh F, Abtin F, et al. Extrapulmonary sarcoidosis with a focus on cardiac, nervous system, and ocular involvement. *EClinicalMedicine*. 2021;37:100966.
- (7) Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of Sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005; 32: 13-22.
- (8) Brito-Zerón P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M; Autoimmune Big Data Study Group. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):1052-1064.
- (9) Cardoso AV, Mota PC, Melo N, et al. Analysis of sarcoidosis in the Oporto region (Portugal). *Rev Port Pneumol (2006)*. 2017;23(5):251-258.
- (10) Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol*. 1997;145(3):234-241.
- (11) Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(2):736-755.
- (12) Swigris JJ, Olson AL, Huie TJ, et al. Sarcoidosis-related mortality in the United States from 1988 to 2007. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(11):1524-1530.
- (13) Sève P, Pacheco Y, Durupt F, et al. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021;10(4):766.
- (14) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155-1167.
- (15) Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):689-699.

- (16) Raevis JJ, Antonova N, Agemy S. Ocular Involvement in Sarcoidosis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):580.
- (17) Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2153-2165.
- (18) Nessrine A, Zahra AF, Taoufik H. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Pneumol*. 2014;40(2):175-182.
- (19) Tetikkurt C, Yanardag H, Pehlivan M, Bilir M. Clinical features and prognostic significance of splenic involvement in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2017;87(3):893.
- (20) Birnie DH. Cardiac Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):626-640.
- (21) Janssen U, Naderi S, Amann K. Idiopathic granulomatous interstitial nephritis and isolated renal sarcoidosis: Two diagnoses of exclusion. *SAGE Open Med*. 2021;9:20503121211038470.
- (22) Zurkova M, Turkova M, Tichy T, Pilka R, Kolek V, Kriegova E. Sarcoidosis of female reproductive organs in a postmenopausal woman: a case report and review of the literature: is there a potential for hormone therapy?. *Menopause*. 2015;22(5):549-553.
- (23) Gerke AK. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Front Immunol*. 2020;11:545413.
- (24) Medhat BM, Behiry ME, Fateen M, et al. Sarcoidosis beyond pulmonary involvement: A case series of unusual presentations. *Respir Med Case Rep*. 2021;34:101495.
- (25) Sreelesh KP, Kumar ML, Anoop TM. Primary splenic sarcoidosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2014;27(4):344-345.
- (26) Ungprasert P, Carmona EM, Utz JP, Ryu JH, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology of Sarcoidosis 1946-2013: A Population-Based Study. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):183-188.
- (27) Jeon MH, Kang T, Yoo SH, Swan HS, Kim HJ, Ahn HS. The incidence, comorbidity and mortality of sarcoidosis in Korea, 2008-2015: a nationwide population-based study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2020;37(1):24-26.
- (28) Park JE, Kim YS, Kang MJ, et al. Prevalence, incidence, and mortality of sarcoidosis in Korea, 2003-2015: A nationwide population-based study. *Respir Med*. 2018;144S:S28-S34.
- (29) Kowalska M, Niewiadomska E, Zejda JE. Epidemiology of sarcoidosis recorded in 2006-2010 in the Silesian voivodeship on the basis of routine medical reporting. *Ann Agric Environ Med*. 2014;21(1):55-58.
- (30) Asahina A, Miura K, Saito I, Oshikata C, Ishii N, Eishi Y. Cutaneous sarcoidosis with livedoid lesions: evidence of the involvement of *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 2013;40(6):501-502.
- (31) Duboys S, Cante V, Monégier du Sorbier C, Guillet G. Sarcoïdose cutanée à type de livédo [Livedo-like cutaneous sarcoidosis]. *Ann Dermatol Venereol*. 2016;143(5):372-376.

- (32) Kirsten AM, Watz H, Kirsten D. Sarcoidosis with involvement of the paranasal sinuses - a retrospective analysis of 12 biopsy-proven cases. *BMC Pulm Med.* 2013;13:59.
- (33) Reed J, deShazo RD, Houle TT, Stringer S, Wright L, Moak JS 3rd. Clinical features of sarcoid rhinosinusitis. *Am J Med.* 2010;123(9):856-862.
- (34) Marcoval J, Penín RM, Mañá J. Histopathological Features of Subcutaneous Sarcoidosis. *Am J Dermatopathol.* 2020;42(4):233-243.
- (35) Marcoval J, Fanlo M, Penín RM, Mañá J. Systemic sarcoidosis with specific cutaneous lesions located at insulin injection sites for diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(9):1259-1260.
- (36) Mermin D, Loustalan MP, Doutre MS. A case of hyaluronic acid injections triggering cutaneous sarcoidosis at previously treated sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(1):e55-e57.
- (37) Healsmith MF, Hutchinson PE. The development of scar sarcoidosis at the site of desensitization injections. *Clin Exp Dermatol.* 1992;17(5):369-370.
- (38) Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease?. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):55-60.
- (39) Malik UT, Aslam F. Ultrasound for the rheumatologist - Subcutaneous Sarcoidosis. Ultrasound for the rheumatologist - Subcutaneous Sarcoidosis. *Acta Reumatol Port.* 2016;41(4):376-377.
- (40) Rosen Y. Four decades of necrotizing sarcoid granulomatosis: what do we know now?. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(2):252-262.
- (41) Miyashita, Y., Hara, M., Iwakami, Si. *et al.* Sarcoidosis with marked necrosis in enlarged lymph nodes mimics mycobacterial infection: a case report. *J Med Case Reports* 15, 178 (2021).
- (42) Ungprasert P, Carmona EM, Crowson CS, Matteson EL. Diagnostic Utility of Angiotensin-Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung.* 2016;194(1):91-95.
- (43) Kucharz EJ. Osseous manifestations of sarcoidosis. *Reumatologia.* 2020;58(2):93-100.
- (44) Zhou Y, Lower EE, Li H, Farhey Y, Baughman RP. Clinical characteristics of patients with bone sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(1):143-148.
- (45) Demaria L, Borie R, Benali K, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in bone sarcoidosis: an observational study. *Clin Rheumatol.* 2020;39(9):2727-2734.
- (46) Pandya D, Kalil M, Smith S. Vertebral Sarcoidosis Presenting as Herniated Disk Disease Refractory to Epidural Steroid Treatment. Poster presented at: Society of General Internal Medicine-Mid-Atlantic Region, Hershey, PA.
- (47) Berianu F, Ginsburg WW, Amoateng-Adjepong Y. Herniated lumbar disk as the initial presentation of sarcoidosis. *Am J Med.* 2014;127(6):e3-e4.

- (48) Isabel C, Cohen Aubart F, Dodet P, Galanaud D, Amoura Z, Maillart E. Spinal Koebner phenomenon: Medullar sarcoidosis facing a discal hernia. *Joint Bone Spine*. 2017;84(4):497-498.
- (49) Caplan A, Rosenbach M, Imadojemu S. Cutaneous Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41(5):689-699.
- (50) Dines DE, Banner EA. Sarcoidosis during pregnancy. Improvement in pulmonary function. *JAMA*. 1967;200(8):726-727.
- (51) Kobak S. Regression of Sarcoidosis during Pregnancy: Case Report and Review of the Literature. *Mediterr J Rheumatol*. 2020;31(4):416-420.
- (52) Köcher, L., Rossides, M., Remaeus, K. *et al*. Maternal and infant outcomes in sarcoidosis pregnancy: a Swedish population-based cohort study of first births. *Respir Res* 21, 225 (2020).
- (53) Ishikawa M, Yamamoto T. Erythema nodosum-like sarcoid lesion: a specific skin manifestation occasionally seen in Japanese sarcoidosis patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1):e2022013.
- (54) Chauhan A, Jandial A, Mishra K, *et al* Acute arthritis, skin rash and Löfgren's syndrome. *BMJ Case Reports CP* 2021;14:e239239.
- (55) Endo M, Yamamoto T, Chen KR. Sarcoid vasculitis presenting with erythema nodosum-like lesions. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2021;38(1):e2021013.
- (56) Mendez Ezcurra LI, Castro HM. Löfgren syndrome. Síndrome de Löfgren. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(8):328-329.
- (57) Medina LD, Valenzuela MJ, Concha DC, Barros CE. Sarcoidosis presenting as erythema nodosum. *Int J Case Rep Images* 2018;9:100942Z01ML2018.
- (58) Morgado F, Batista M, Coutinho I, Cardoso JC, Tellechea Ó. Erythema nodosum and sarcoid granulomas - letting the cat out of the bag. *Dermatol Online J*. 2018;24(12):13030/qt2f31g4pv.
- (59) González Peredo R, Amado Fernández C, Fombellida Gutiérrez P. Eritema nudoso y sarcoidosis pulmonar: a propósito de un caso [Nodosum erythema and sarcoidosis: Case report]. *Aten Primaria*. 2019;51(5):318-319.
- (60) Simpson SM, Farmer J, Kratky V. Acute orbital sarcoidosis with preceding fever and erythema nodosum. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(6):e233-e235.
- (61) Hueber AJ, Schett G, Manger B. Unilateral plantar erythema nodosum in sarcoidosis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(2):297.
- (62) Valecha N, Bennett G, Yip L. A granulomatous conundrum: Concurrent necrobiosis lipoidica, cutaneous sarcoidosis and erythema nodosum in a nondiabetic patient. *Australas J Dermatol*. 2017;58(4):e232-e235.

- (63) Starba A, Chowaniec M, Wiland P. Erythema nodosum - presentation of three cases. *Reumatologia*. 2016;54(2):83-85.
- (64) Alar T, Gunes F, Muratlı A, Gedik IE, Tekeli Z, Ukinc K. Löfgren's syndrome: an acute variant of sarcoidosis diagnosed by mediastinoscopy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(2):146-148.
- (65) Ishimatsu Y, Koyama H, Tomonaga M, et al. A Japanese patient with Löfgren's syndrome with an HLA-DR12 allele and review of literature on Japanese patients. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(2):137-141.
- (66) Rampin L, Musto A, Marzola MC, et al. Diagnosis of unknown sarcoidosis associated to erythema nodosum with 18F-FDG PET/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2013;32(3):190-192.
- (67) Ohta H, Tazawa R, Nakamura A, et al. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med*. 2006;45(9):659-662.
- (68) Marcoval J, Moreno A, Mañá J. Papular sarcoidosis of the knees: a clue for the diagnosis of erythema nodosum-associated sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):75-78.
- (69) Okamoto H, Mizuno K, Imamura S, Nagai S, Izumi T. Erythema nodosum-like eruption in sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(6):507-510.
- (70) Wilkinson SM, Heagerty AH, English JS. Acute febrile neutrophilic dermatosis in association with erythema nodosum and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol*. 1993;18(1):47-49.
- (71) JAMES DG, THOMSON AD, WILLCOX A. Erythema nodosum as a manifestation of sarcoidosis. *Lancet*. 1956;271(6936):218-221.

Anexo I – Consentimento Informado

Foi obtido o consentimento livre e informado dos respetivos doentes para publicação desta tese de mestrado, tendo sido favorável o parecer da Comissão de Ética do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CE-CHUC).

Anexo II – Parecer da Comissão de Ética do CHUC