

Granulomas não-infecciosos: sarcoidose*

*Noninfectious granulomas: sarcoidosis**

Patrícia Érica Christofoletti Daldon¹

Lúcia Helena Fávoro Arruda²

Resumo: A sarcoidose é doença granulomatosa não infecciosa de etiologia desconhecida, de cuja patogênese parecem participar os fatores genéticos, imunológicos, ambientais e infecciosos. Vários órgãos podem ser afetados, causando amplo espectro de manifestações clínicas. A pele é acometida em cerca de 20 a 35% dos casos, proporcionando ao dermatologista importante papel no diagnóstico da doença. Epidemiologia, imunologia e tratamento também são discutidos para prover melhor entendimento dessa enfermidade.

Palavras-chave: Manifestações cutâneas; Sarcoidose; Sarcoidose/diagnóstico, Sarcoidose/epidemiologia; Sarcoidose/etiologia; Sarcoidose/genética; Sarcoidose/imunologia; Sarcoidose/mortalidade; Sarcoidose/patologia; Sarcoidose/terapia

Abstract: *Sarcoidosis is a noninfectious granulomatous disease of unknown etiology, in which genetic, immunological, environmental and infectious factors seem to participate in the pathogenesis. Any organ or system can be affected with a wide range of clinical manifestations. As involvement of the skin occurs in approximately 20 to 35% of the cases, the dermatologist may play an important role in the diagnosis of the disease. Epidemiology, immunology and treatment are also discussed to provide a better understanding of this entity.*

Keywords: *Sarcoidosis; Sarcoidosis/diagnosis; Sarcoidosis/epidemiology; Sarcoidosis/etiology; Sarcoidosis/genetic; Sarcoidosis/immunology; Sarcoidosis/mortality; Sarcoidosis/pathology; Sarcoidosis/therapy; Skin manifestations*

Aprovado pelo Conselho Editorial para publicação em 24.10.2007.

* Trabalho realizado no Serviço de Dermatologia, Hospital e Maternidade Celso Pierro, Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / Conflict of interest: None

Suporte financeiro: Nenhum / Financial funding: None

¹ Professora doutora da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Hospital e Maternidade Celso Pierro – Campinas (SP), Brasil. Médica dermatologista das Policlínicas II, Serviço Municipal de Saúde de Campinas – Campinas (SP), Brasil.

² Chefe do Serviço de Dermatologia do Hospital e Maternidade Celso Pierro, professora da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas) – Campinas (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

As doenças granulomatosas não infecciosas compreendem um grupo de afecções representadas, ao exame histopatológico, por granulomas sem a participação etiopatogênica dos agentes infecciosos. Obrigatoriamente, os agentes infecciosos não são recuperados dos tecidos acometidos mediante cultura. Nesse contexto, o granuloma representa resposta do hospedeiro formada, sobretudo, por histiócitos, que são os macrófagos residentes no tecido. Os granulomas não infecciosos podem ser divididos em:^{1,2}

- Granulomas sarcóides – o granuloma consiste no arranjo concêntrico de células epitelióides (histiócitos modificados). Pela participação dos linfócitos T no processo, são também denominados de granulomas imunológicos. O protótipo desse grupo é a sarcoidose. A queilite granulomatosa de Miescher é outro exemplo.

- Granulomas necrobióticos – caracterizam-se por degeneração do colágeno dérmico, denominada necrobiose, envolto por histiócitos e linfócitos dispostos em paliçada. São exemplos de enfermidade desse grupo o granuloma anular, a necrobiose lipóidica, o granuloma actínico, o nódulo reumatóide, o granuloma multiforme e o granuloma elastolítico.

- Granulomas de corpo estranho – o granuloma é provocado por substâncias incapazes de elicitar a resposta imune especializada (mediada pelos linfócitos T), sendo também denominados granulomas não imunológicos. Ao exame histopatológico, caracterizam-se por material estranho fagocitado por histiócitos, que se aglomeram em células gigantes multinucleadas (as células gigantes de corpo estranho). São exemplos os granulomas de corpo estranho provocados por fio de sutura, haste do pêlo e cisto epidérmico roto.

SARCOIDOSE

A sarcoidose é doença inflamatória sistêmica, de etiologia indefinida, em que granulomas epitelióides não caseosos são encontrados nos órgãos acometidos.²

Alguns autores creditam a Hutchinson a primeira descrição da sarcoidose, em 1869.³ No entanto, a ausência de estudo histopatológico acompanhando a descrição torna aquele diagnóstico duvidoso.^{3,4}

O primeiro caso de lúpus pérnio foi descrito por Besnier, em 1889. Dez anos depois, o dermatologista norueguês Boeck observou histologicamente os granulomas epitelióides, denominando a afecção “sarcóides cutâneos múltiplos benignos”.^{4,5} Em 1914, Schaumann relatou acometimento sistêmico pela doença. Em homenagem a esses autores, a sarcoidose é também denominada doença de Besnier-Boeck-Schaumann.^{4,5}

EPIDEMIOLOGIA

Refere-se ser a incidência da sarcoidose maior nos países desenvolvidos, alcançando a taxa de 64/100.000 habitantes na Suécia, que detém a maior incidência mundial.⁶ Em outros países, a incidência presumível é a seguinte: Reino Unido (20/100.000), França (10/100.000), Alemanha (9/100.000), Espanha (1,4/100.000) e Japão (1,4/100.000).⁶ No Brasil, estimou-se a incidência em 10/100.000 habitantes em 1985.^{7,9} Nos Estados Unidos, em estudo na área metropolitana de Detroit, a incidência entre os negros (35,5/100.000) apresentou-se cerca de quatro vezes superior à observada nos brancos (10/100.000),¹⁰⁻¹¹ distribuindo-se, em ordem decrescente, em mulheres negras, seguidas pelos homens negros, mulheres brancas e homens brancos.¹⁰ Entre as mulheres negras, na faixa etária dos 30 aos 39 anos, a incidência atingiu o maior número, 107/100.000 habitantes.¹⁰

Os negros apresentam a doença com evolução mais grave e aguda, sendo freqüente a doença extratorácica, ou seja, maior acometimento músculo-esquelética, hepático, de medula óssea, uveíte crônica e de lesões cutâneas, excetuando-se o eritema nodoso.^{12,13}

A sarcoidose afeta adultos jovens preferencialmente na faixa etária dos 25 aos 40 anos, sendo rara na infância.^{11,14} Um segundo pico de incidência entre as mulheres na faixa etária dos 45 aos 65 anos foi observado na Escandinávia, mas não nos Estados Unidos.¹⁴ De modo geral, as mulheres são mais acometidas, na razão de 1,2 a 1 para cada homem acometido.³⁻¹⁴

ETIOLOGIA

Embora a etiologia da sarcoidose permaneça desconhecida, inúmeros avanços têm sido obtidos em sua compreensão. Atualmente, admite-se que vários antígenos possam provocar a doença em indivíduos geneticamente susceptíveis.^{14,15}

A predisposição genética à doença é sugerida pelos casos familiares de sarcoidose e pela alta prevalência e incidência entre indivíduos de grupos étnicos e raciais diferentes. A susceptibilidade genética deve relacionar-se na regulação da resposta imune.^{16,17} Vários estudos demonstram a associação entre os alelos do HLA classe II e a sarcoidose. Sugere-se que alguns alelos conferem susceptibilidade à doença (HLA-DR 3, 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, HLA-DPB1, HLA-DQB1) e outros são considerados protetores (HLA-DR1, DR4).^{14,17}

A hipótese de que os agentes ambientais provoquem a sarcoidose é sustentada pela variação sazonal

da doença e por sua ocorrência em grupos fechados de profissionais ou isolados geograficamente, como os bombeiros, tripulações de navios, cortadores de madeira, carteiros, mecânicos, profissionais da saúde, fotocopiadores.^{11, 14, 17} As poeiras orgânicas e inorgânicas (pinho, pólen, talco) também já foram relatadas no desenvolvimento do processo.¹¹ Sabe-se que o berílio, o zircônio e o alumínio produzem granulomas sarcoídeos idênticos aos da sarcoidose.^{2, 18, 19} No caso do berílio, a partícula pode ser inalada ou inoculada na pele.¹⁸

Entre os antígenos infecciosos mais investigados está o *Mycobacterium tuberculosis*. Técnicas modernas como a reação em cadeia da polimerase (PCR) foram utilizadas para detectar as seqüências de DNA de *Mycobacterium tuberculosis*, com resultados contraditórios.^{14, 17, 20, 21} O ponto crítico da técnica de PCR é o fato de ela envolver a amplificação de uma seqüência de DNA e não a recuperação do microorganismo propriamente dito, além de ser técnica facilmente contaminável.^{6, 14, 17, 20, 21}

Outros antígenos infecciosos foram relacionados à sarcoidose, como *Rhodococcus equi*, espécies de *Nocardia*, *Propionibacterium*, *Corynebacterium*, de espiroquetas, espécies fúngicas, o *Tropheryma whipplei*, e linhagens de vírus.^{11, 17}

PATOLOGIA

O granuloma sarcoídeo é granuloma imunológico, constituído pelo arranjo concêntrico de células epitelióides, que consistem em histiócitos modificados pela ação dos linfócitos T. Os granulomas são geralmente uniformes na forma e no tamanho, sendo compostos por histiócitos de citoplasma amplo e eosinofílico, núcleo vesiculoso de aspecto oval ou torcido e nucléolo proeminente^{1, 2, 22} (Figura 1A e 1B). Em sua periferia, os granulomas sarcoídeos podem apresentar halo frouxo de linfócitos, sendo por tal motivo designados “granulomas desnudos” ou “granulomas nus”, contrapondo-se aos granulomas tuberculóides, em que denso infiltrado linfocitário pode ser observado no contorno daquelas estruturas.^{1, 2, 22} A necrose caseosa, característica dos granulomas tuberculóides, não é observada nos granulomas sarcoídeos. A impregnação argêntica revela fibras de reticulina na periferia e no interior dos granulomas sarcoídeos, aspecto não encontrado nos granulomas tuberculóides.²² O granuloma sarcoídeo pode apresentar-se envolvido por fibras de colágeno de arranjo compacto.^{1, 2, 22} As células gigantes de Langhans, gigantócitos com os núcleos dispostos na periferia em forma de ferradura, podem compor o infiltrado. Embora não sejam específicos da sarcoidose, podem-se observar no interior dos gigantócitos os corpúsculos asteróides (fibras colágenas de aspecto estrelado) e os corpos de Schaumann (inclu-

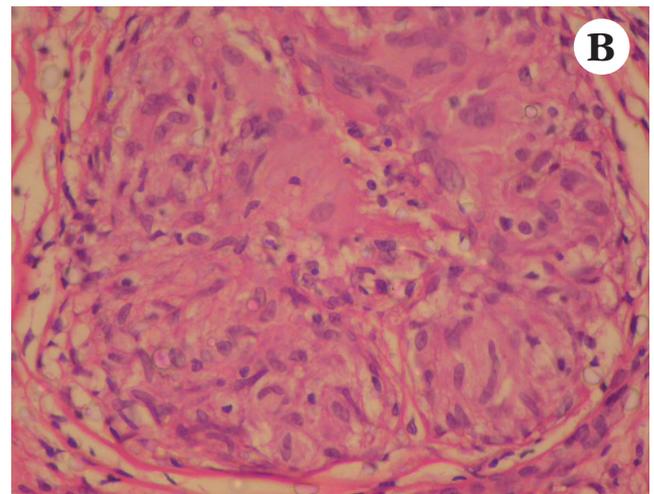
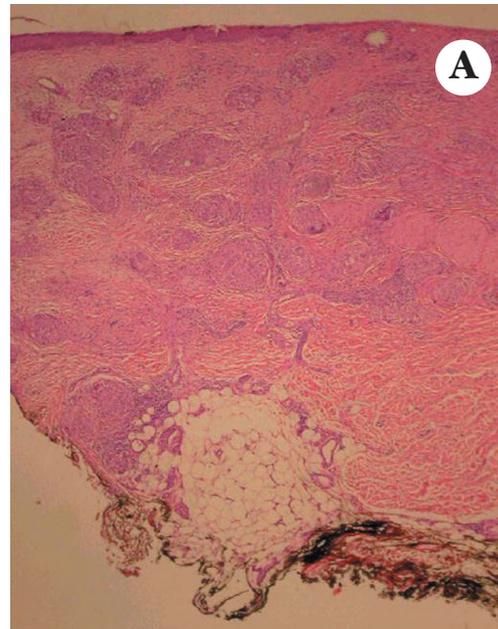


FIGURA 1A E 1B: 1A. Sarcoidose. Atrofia da epiderme, granulomas epitelióides ovais e arredondados nas dermes média e profunda até o tecido subcutâneo (HE, 40x); 1B. Histiócitos de citoplasma amplo e eosinofílico com núcleo vesiculoso oval dispostos concêntricamente formam o granuloma, que é circundado por poucos linfócitos (HE, 400x)

sões arredondadas, basófilas, que parecem corresponder a lisossomos calcificados). Na pele, os granulomas são vistos na derme média, podendo atingir a derme profunda e o tecido subcutâneo. A epiderme sobrejacente aos granulomas tem freqüentemente aspecto normal ou atrófico, e raramente se apresenta acantótica.^{1, 2, 22} Pode ocorrer o fenômeno de eliminação transepidérmica. O achado de material birrefringente não afasta o diagnóstico de sarcoidose. Na sarcoidose, os granulomas não acometem folículos pilosos e nervos. O diagnóstico de sarcoidose só deve ser firmado após a realização das colorações especiais para micobacté-

ria (Ziehl-Neelsen) e para fungos (ácido periódico de Schiff, impregnação pela prata), com a conseqüente demonstração negativa dos bacilos álcool-ácidos-resistentes e fungos, e da ausência do comprometimento dos filetes nervosos.^{1,2,22}

IMUNOLOGIA

A reação sarcoídea consiste fundamentalmente na interação entre macrófagos e linfócitos T/CD4. Os monócitos são recrutados do sangue para os tecidos, tornando-se macrófagos residentes (histiócitos) com a função de degradar o antígeno da sarcoidose, ainda não estabelecido. Acredita-se que o antígeno da sarcoidose seja de degradação lenta, acarretando a cronicidade do granuloma.¹⁴ A substância antigênica responsável pelo recrutamento dos macrófagos é internalizada, processada e apresentada aos linfócitos T/CD4 juntamente com o complexo maior de histocompatibilidade classe II.¹⁴ Na persistência do estímulo antigênico, os histiócitos transformam-se em células epitelióides através da ação das citocinas liberadas pelos linfócitos T/CD4 que infiltraram o local. Acredita-se que o perfil das citocinas envolvidas nesse processo é do padrão TH1, incluindo IL-2, INF- γ , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-18, que favorecem a compartimentalização das células inflamatórias, culminando na formação do granuloma propriamente dito.^{11,14,23} Em alguns pacientes, no decorrer do processo granulomatoso, há mudança da resposta imune para o perfil de citocinas TH2, que favorecem a fibrogênese, decorrendo disso a fibrose pulmonar.²³

A estrutura compacta e fixa do granuloma sarcoídeo pode sugerir estrutura estática, no entanto, o granuloma sarcoídeo é estrutura dinâmica, em que macrófagos jovens são recrutados continuamente, repondo as células epitelióides eliminadas com o decorrer do processo.¹⁴

MANIFESTAÇÕES SISTÊMICAS

Os pacientes com sarcoidose podem apresentar-se assintomáticos, sendo a doença descoberta através da radiografia do tórax.²⁴ Podem ocorrer sintomas inespecíficos, como febre, emagrecimento, sudorese noturna e fadiga. Outros sintomas dependem dos órgãos acometidos pela doença, como no comprometimento pulmonar (tosse seca, dispnéia, dor torácica), ocular (dor ocular, distúrbios da visão), cutâneo, músculo-esquelética (dores articulares, mialgias) e linfonomegalia. Sintomas neurológicos e cardíacos são raros e, se existentes, prenunciam doença grave.¹²

Alguns quadros específicos são descritos como a síndrome de Löfgren, que consiste na associação de febre, irite, adenomegalia hilar bilateral e eritema nodoso, e está associada a curso benigno da doença, com resolução espontânea em 90% dos casos,^{12, 25}

sendo mais comum entre as mulheres européias jovens e brancas.¹⁴ Outras síndromes clássicas são a síndrome de Heerfordt-Waldenström, que cursa com febre, aumento da parótida, uveíte anterior e paralisia facial,⁶ e a síndrome de Mikulicz, em que as glândulas parótidas, a submandibular, a sublingual e as lacrimais são acometidas.²⁶ Na infância, o acometimento clássico constitui-se de artrite, lesões cutâneas e uveíte.⁶

O acometimento do trato respiratório alto ocorre em variação de cinco a 20% dos casos, podendo apresentar-se concomitante ao lúpus pérnio.^{6, 27, 28}

O quadro radiológico pulmonar é classificado em cinco estádios: 0- normal; I- adenopatia hilar bilateral ou paratraqueal; II- adenopatia hilar bilateral associada a infiltrado pulmonar; III- infiltrado pulmonar sem adenopatia; IV- fibrose pulmonar.³ Os estádios não são necessariamente cronológicos.¹⁴

A linfonomegalia intratorácica é o achado radiológico mais freqüente (85% dos casos) e comumente se apresenta como adenopatia hilar bilateral (Figura 2), podendo ser acompanhada por adenopatia paratraqueal direita. A tomografia computadorizada do tórax é superior à radiografia para demonstrar adenomegalias mediastinais, mais sutis, e o envolvimento do parênquima pulmonar.²⁹ (Figura 3).

Embora o acometimento cardíaco seja diagnosticado em percentual que varia de cinco a 10% dos casos, em achados de autópsias atinge valores entre 10 e 76%,²⁴ podendo provocar bloqueio de ramo, distúrbios da repolarização, arritmias e cardiomiopatia.³⁰

O acometimento ocular ocorre entre 25 e 50% dos casos, havendo risco de perda de visão. É clássica a uveíte anterior aguda com fotofobia, visão borrada e lacrimejamento. Nódulos conjuntivais, assintomáticos



FIGURA 2: Sarcoidose. Radiografia do tórax – adenomegalia hilar bilateral

e bilaterais, podem ser observados³¹ e representam granulomas epitelióides ao exame histopatológico.³²

Em relação ao sistema músculo-esquelética a poliartrite aguda inespecífica ocorre em mais de 40% dos casos e tem curso autolimitado. A artrite crônica e recorrente é rara (de um a 4%). O envolvimento assintomático dos músculos ocorre entre 25 e 75% dos casos, mas o acometimento sintomático é raro (< 0,5%), podendo ocorrer como miopatia, tumores ou nódulos intramusculares ou síndrome polimiosite-símile. O acometimento dos ossos ocorre entre cinco e 10% dos casos, porém é significativo entre dois e 5% dos casos, e freqüentemente associado ao comprometimento crônico sistêmico, ao lúpus pérmio e à uveíte crônica.^{29,31,33} As falanges das mãos e dos pés são freqüentemente afetadas. Essas lesões são em geral múltiplas e positivas ao estudo cintilográfico mesmo antes de se manifestar radiologicamente. Os achados radiológicos consistem em lesões císticas radiolúcidas, mas também em forma de favo de mel ou de erosões ósseas com fraturas patológicas.²⁹

Acredita-se que o acometimento do sistema neurológico seja maior que os 5% previamente descritos. A paralisia do nervo facial é o achado neurológico mais comum, mas são inúmeras as apresentações possíveis.³⁴

A doença renal raramente se estabelece através da infiltração pelos granulomas sarcóides. A nefrolitíase e a nefrocalcinose, decorrentes da hipercalcemia, constituem o achado mais freqüente. A hipercalcemia, que ocorre em até 40% dos casos,¹⁴ resulta da secreção de 1,25 hidróxi-vitamina D₃ pelos macrófagos alveolares. A produção do análogo da vitamina D é autônoma e não sofre inibição por mecanismos de *feedback*.^{6,35}

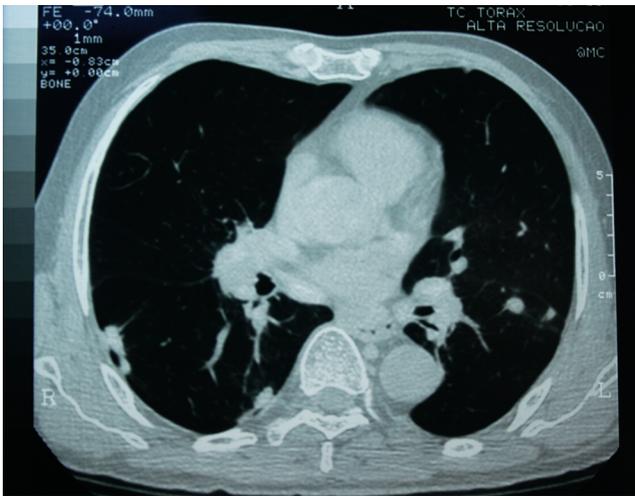


FIGURA 3: Sarcoidose. Tomografia computadorizada do tórax de alta resolução do mesmo paciente da Figura 2, mostrando nódulos intraparenquimatosos bilaterais e subpleurais à direita, nódulos não visíveis radiologicamente

O acometimento hepatoesplênico assintomático é freqüente, ocorrendo em variação de 40 a 70% dos casos, mas o comprometimento funcional é raro.^{6,36} A sarcoidose gastrointestinal é infreqüente.³⁶

Em 40% dos casos, observa-se o acometimento da medula óssea com alterações hematológicas como leucopenia, linfopenia e aumento da velocidade de hemossedimentação.^{6,24}

O acometimento da tireóide também tem sido relatado, podendo ocorrer de maneira difusa ou através de nódulos, cursando com hipo ou hipertireoidismo.^{37,38}

MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

A doença cutânea ocorre em percentual que varia de 20 a 35% dos casos, possibilitando o diagnóstico precoce pela facilidade de realização da biópsia para o exame histopatológico.^{3,6}

A sarcoidose cutânea pode apresentar-se sob inúmeras formas: lesões máculo-papulosas, nodulares, em placas, eritemato-acastanhadas, única ou múltiplas (Figuras 4 a 8). Classicamente, na diascopia dessas lesões observa-se a cor de “geléia de maçã”.⁶ O quadro de lesão eritematosa, infiltrada, centrofacial é denominado lúpus pérmio, de difícil tratamento e que pode levar a quadros desfigurantes.³⁹ As lesões subcutâneas de sarcoidose em que se observam os granulomas epitelióides no panículo adiposo são denominadas nódulos de Darier-Roussy,^{40,41} e sugere-se que essa forma de sarcoidose cutânea esteja relacionada à doença sistêmica.⁴¹ Outras formas, menos usuais, incluem as lesões ulceradas,⁴² as úlcero-atróficas semelhantes à necrobiose lipóidica,⁴³ as ictiosiformes^{13,44} psoriseiformes,⁴⁵ as hipopigmentadas,¹³ as verrucosas,⁴⁶ a eritrodermia,⁴⁷ as perfurantes,⁴⁸ mutilantes,^{13,49} a alopecia cicatricial,⁵⁰ as rosaceiformes,⁵¹ esclerodermiformes,⁵² lipodermatoesclerose-símiles⁵³ e as liquenóides.⁵⁴

A infiltração das cicatrizes e tatuagens por granulomas epitelióides pode ocorrer como manifestação inicial da sarcoidose ou associada a doença sistêmica preexistente.⁵⁵⁻⁵⁸

A única lesão cutânea que se correlaciona com o prognóstico é o eritema nodoso, que ocorre na fase aguda e está associado à sarcoidose de resolução espontânea.^{6,14,39} O eritema nodoso é manifestação inespecífica da doença, pois não se observa o granuloma epitelióide histopatologicamente. Outras manifestações inespecíficas são o eritema polimorfo, o prurigo, as calcificações e as alterações ungueais, tais como a distrofia ungueal associada ou não aos cistos ósseos, o baqueteamento ungueal, a hiperqueratose subungueal, a onicólise e a traquioníquia.^{6,59,60}



FIGURA 4: Sarcoidose. Nódulo eritemato-violáceo no braço



FIGURA 6: Sarcoidose. Placa eritemato-acastanhada de superfície atrófica com áreas ulceradas na região anterior da perna esquerda



FIGURA 5: Sarcoidose. Placa eritemato-acastanhada, descamativa na região lombossacra, associada à sarcoidose pulmonar



FIGURA 7: Sarcoidose. Pápulas e máculas acastanhadas na região infraclavicular esquerda

DIAGNÓSTICO

Devido à diversidade do quadro clínico, o diagnóstico de sarcoidose deve ser consolidado após a exclusão de outras possíveis doenças, principalmente as de origem infecciosa. O diagnóstico de sarcoidose é baseado no achado histológico de granulomas epitelióides não caseosos associado a quadro clínico e radiológico (se houver comprometimento pulmonar) compatíveis. Os diagnósticos diferenciais dependem dos órgãos acometidos pela doença. Para os casos de sarcoidose cutânea, os diagnósticos clínico-histológi-

cos diferenciais importantes são a hanseníase, a tuberculose cutânea (especialmente, o lúpus vulgar), as micoses profundas, a sífilis, os granulomas de corpo estranho e as infiltrações linfocitárias.

O quadro 1 mostra a abordagem clínico-laboratorial dos pacientes com suspeita clínica de sarcoidose.

O aumento dos níveis séricos da enzima conversora de angiotensina (ECA), produzida pelas células do granuloma sarcoídeo, foi apontado no passado como teste específico da doença. No entanto, devido à taxa de 10% de falso-positivo e de 40% de falso-



FIGURA 8: Sarcoidose. Pápulas e micropápulas, normocrômicas, localizadas no lóbulo do pavilhão auricular

negativo, esse exame deve ser usado como adjunto, não sinalizando a atividade da doença nem a medida de prognóstico.^{6, 24, 61}

As reações intradérmicas são citadas por alguns autores na investigação dos pacientes com sarcoidose.⁶² No quadro agudo da doença, classicamente esses testes são não reatores, devido à mobilização dos linfócitos T/CD4 do sangue periférico, causando anergia.⁶ As reações intradérmicas são importantes também na investigação das causas infecciosas, sobretudo nos países tropicais.⁶³

O teste de Kveim-Siltzbach consiste na inoculação intradérmica no paciente suspeito de homogeneizado das células do baço, fígado ou linfonodos, extraídas de paciente com sarcoidose. Observam-se, tardiamente (quatro semanas), ao exame histológico do local da inoculação, os granulomas epitelióides. Trata-

se de teste clássico, porém de uso restrito, pois, embora ainda possa ser usado, o antígeno não é comercialmente disponível, e poucos centros ainda estão engajados em sua produção e validação.⁶⁴ Nos Estados Unidos, o teste de Kveim não é aprovado pela *Food and Drug Administration*.⁶⁴ O teste de Kveim é positivo nas formas agudas da sarcoidose, em cerca de 80% dos casos, diminuindo a positividade com a cronicidade da enfermidade.⁶⁴⁻⁶⁶ Há a possibilidade de falsos positivos entre os doentes com hanseníase tuberculóide, tuberculose, doença de Crohn, retocolite ulcerativa, linfomas e artrite reumatóide.^{65, 66}

A propedêutica armada pode ser necessária para melhor estudo do acometimento sistêmico. Citam-se a tomografia computadorizada de alta resolução para os casos de sarcoidose pulmonar, a ressonância magnética para o acometimento neurológico, muscular, visceral e das glândulas lacrimais, a cintilografia com gálio-67 para a sarcoidose cardíaca.²⁹ A cintilografia produz também o “sinal do panda” pelo padrão de captação quando há comprometimento do parênquima pulmonar, lacrimal e de glândulas parótidas.^{3, 29} O sinal “lambda” corresponde ao padrão observado na cintilografia com gálio-67 no acometimento hilar bilateral e dos linfonodos paratraqueais direitos.³

SARCOIDOSE E OUTRAS ENFERMIDADES

A associação da sarcoidose com o granuloma anular e a necrobiose lipóidica é relatada.⁶⁷⁻⁶⁹ A sarcoidose é freqüentemente associada a doenças auto-imunes, especialmente o lúpus eritematoso^{70, 71} e a esclerose sistêmica,⁷² mas também à dermatomiosite,⁷³ à síndrome de sobreposição esclerose sistêmica-polimiosite e à hepatite auto-imune,⁷⁴ à síndrome de Sjögren,⁷⁵ à espondilite anquilosante,⁷⁶ à dermatite herpetiforme,⁷⁷ à doença celíaca,⁷⁸ à síndrome de Sweet,⁷⁹ ao pioderma gangrenoso,⁸⁰ às doenças endócrinas auto-imunes, como a doença de Addison, a síndrome poliglandular, a tireoidite e a doença de Graves,⁸¹ ao *diabetes mellitus* insulino-dependente,⁸² à colite ulcerativa,⁸² ao vitiligo⁸³ e à

QUADRO 1: Abordagem clínico-laboratorial dos casos suspeitos de sarcoidose

1. História clínica – febre, emagrecimento, tosse
2. Exame clínico – pulmão, pele, olhos, fígado e coração
3. Biópsia para os sítios de fácil acesso
4. Radiografia do tórax e teste de função pulmonar
5. Eletrocardiograma
6. Avaliação oftalmológica
7. Bioquímica – avaliação hepática, renal e dosagem de cálcio sérico e urinário
8. Radiografia das mãos e dos pés

QUADRO 2: Tratamento da sarcoidose

Tratamento	Dose	Efeitos colaterais
Prednisona	20-40mg/d , Diminuição progressiva da dose, manutenção por cerca de 6 meses Manutenção:5-10mg/d	Supressão adrenal, hipertensão, <i>diabetes mellitus</i> , catarata, osteopo- rose, ganho de peso, acne, aumento do risco de infecção
Cloroquina Hidroxicloroquina	250-500mg/d 200-400mg/d	Retinopatia, náusea, vômito, diarreia
Metotrexato	10-15mg/sem	Mielotoxicidade, hepatotoxicidade, pneumonite, náusea, imunossupres- são lesões orais
Azatioprina	50-150mg/dia	Náusea, neutropenia, hepatotoxicidade carcinogenicidade
Ciclofosfamida	50-150mg/dia Pulso intravenoso: 500-1.500mg/d	Neutropenia, náusea, cistite, carci- nogenicidade
Ciclosporina	25-200mg/d	Hipertensão, insuficiência renal, carcinogenicidade, risco aumentado de infecção, hepatotoxicidade
Clorambucil	4 a 12mg/dia	Mielotoxicidade, carcinogenicidade, risco aumentado de infecção
Pentoxifilina	400-1.200mg/dia	Náusea
Talidomida	50-200mg/dia	Teratogenicidade, sonolência, neu- ropatia periférica, ganho de peso, bradicardia, constipação
Alopurinol	100-300mg/d	Náusea, vômitos, diarreia, hepatoto- xicidade, anemia e trombocitopenia
Isotretinoína	40-80mg/d	Mialgias, queilite, dislipidemia, tera- togenicidade
Minociclina Doxiciclina	50-100mg/dia 100-200mg/dia	Náusea, eritema difuso, hiperpig- mentação, indutor de lúpus eritema- toso, síndrome de hipersensibilidade
Leflunomida	20mg/dia	Sintomas gastrointestinais, hepatoto- xicidade
Inibidores do TNF- α	Infliximab 5mg/kg/semana EV nas 2 primeiras semanas, e depois a cada 6-8 semanas Etanercept 25mg/2x/semana SC	Risco aumentado de infecção (tuberculose), reação alérgica, carci- nogenicidade agrava insuficiência cardíaca congestiva

trombocitopenia.⁸⁴ A ocorrência de linfoma após o início da sarcoidose é denominada síndrome sarcoidose-linfoma⁸⁵ e está principalmente associada ao linfoma não-Hodgkin,⁸⁶ mas também a outras síndromes mieloproliferativas.⁸⁷ A associação com os linfomas cutâneos é também relatada.⁸⁸

Há inúmeros relatos de casos associando a sarcoidose a vários tipos de neoplasias, sobretudo tumores de testículo e de pulmão.^{89, 90} A possibilidade de risco aumentado para o desenvolvimento de neoplasias entre os pacientes com sarcoidose ainda é assunto controverso.⁹¹ É crescente o número de relatos de casos da sarcoidose desenvolvendo-se após tratamento com interferon alfa nos casos de hepatite C, mas também seguindo-se o tratamento de neoplasias.⁹²⁻⁹⁶

TRATAMENTO

A sarcoidose pode ter resolução espontânea tornando controversa a questão de quando se deve tratar o paciente.¹¹ A opção pelo tratamento deve ser realizada considerando-se a extensão, a gravidade dos sintomas e a possibilidade de progressão da doença com perda de função do órgão acometido.^{11, 12, 14, 17} Para as lesões cutâneas, a possibilidade de desfiguramento é a indicação de tratamento, que melhora também a qualidade de vida dos pacientes.^{6, 11}

Os corticóides são considerados a primeira opção de tratamento. A sarcoidose cardíaca, a neurológica, a ocular não responsiva à terapia tópica e a hipercalemia maligna são as indicações indiscutíveis de terapêutica sistêmica.^{14, 17, 97} Na sarcoidose pulmonar, o estágio II ou o III, sintomáticos, também indicam o tratamento.¹⁴ A análise sistemática do uso de corticoesteróides (orais ou inalatórios) na sarcoidose pulmonar revelou que há melhora radiológica nos estádios II e III após período que varia de seis a 24 semanas de tratamento, com discreta melhora na função pulmonar. Embora haja benefício a curto prazo, é questionável se os corticoesteróides alteram a progressão da doença pulmonar.⁹⁸ Para os casos de sarcoidose cutânea, o uso dos corticoesteróides, assim como de todas as novas drogas utilizadas, está limitado à descrição de pequenas séries de casos e relatos de casos isolados.⁹⁹

A dose utilizada de prednisona é variável. As doses de 20 a 40mg/dia têm sido recomendadas, embora alguns autores utilizem doses maiores, de 80mg/dia.⁹⁹ Há consenso quanto à utilização por tempo razoavelmente prolongado (seis a 12 meses) com diminuição progressiva da dose.^{6, 11, 12, 14, 17, 99} Os corticoesteróides tópicos (propionato de clobetasol e de halobetasol), oclusivos (propionato de clobetasol) e intralesionais (triamcinolona) são os de escolha na sarcoidose cutânea restrita a poucas lesões.^{6, 99, 100} A

terapia sistêmica com corticoesteróides para os casos de sarcoidose cutânea está reservada para os casos de doença desfigurante, disseminada ou refratária ao tratamento tópico.⁹⁹

Desde que os corticóides podem causar efeitos colaterais graves e havendo casos refratários, drogas citotóxicas ou imunossupressoras são empregadas como “poupadores de corticoesteróides”,^{6, 12, 14, 17, 99, 100} das quais, o metotrexato, os antimaláricos, a azatioprina, o clorambucil, a ciclofosfamida, a ciclosporina e a pentoxifilina já foram utilizadas.^{6, 14, 17, 23, 99, 100} A avaliação por metanálise dessas drogas para os casos de sarcoidose pulmonar revela poucas evidências que sustentem seu emprego, além dos efeitos colaterais graves que podem ocorrer.¹⁰¹ Nos casos de sarcoidose cutânea, o nível de evidência para o uso dessas drogas é fraco (nível C/D), pois baseia-se em séries pequenas e relatos isolados.⁹⁹ Os antimaláricos¹⁰² e o metotrexato¹⁰³ têm sido utilizados na sarcoidose cutânea, tanto isoladamente como em terapia conjunta com os corticoesteróides (como poupadores), com bons resultados em pequenas séries de casos, porém são considerados supressores e não curativos, porque há possibilidade de relapso da doença após a descontinuação do tratamento.⁹⁹

A minociclina e a doxiciclina,¹⁰⁴ o alopurinol,¹⁰⁵ a isotretinoína¹⁰⁶ e a talidomida^{107, 108} já foram usados no tratamento da sarcoidose cutânea, com resultados positivos. A leflunomida foi empregada em pacientes com sarcoidose pulmonar, ocular e/ou cutânea com bons resultados, mas estudos maiores e controlados são necessários.⁹⁹

O emprego do infliximab,^{109, 110} anticorpo anti-TNF monoclonal, foi relatado em casos de sarcoidose cutânea e sistêmica, com boa resposta. Contudo, o nível de evidência para essa medicação é fraco (nível C/D).⁹⁹ O emprego do etanercept, receptor solúvel do TNF, na sarcoidose ocular refratária não demonstrou melhora significativa em estudo duplo-cego randomizado.¹¹¹

Os seguintes tratamentos foram utilizados na sarcoidose cutânea, com bons resultados, porém limitado a relatos isolados: a fototerapia com UVA-1,¹¹² a melatonina,⁹⁹ os ésteres do ácido fumárico,¹¹³ o tacrolimus tópico,^{107, 114} o micofenolato mofetil¹¹⁵ e a terapia fotodinâmica.¹¹⁶ O tratamento com laser foi empregado nas lesões cutâneas resistentes, com resultados contraditórios.⁹⁹

O quadro 2 sumariza os medicamentos utilizados no tratamento da sarcoidose.^{6, 14, 17, 99, 100, 107}

PROGNÓSTICO/MORTALIDADE

A evolução da sarcoidose varia de acordo com a duração da doença, sua gravidade e os órgãos

envolvidos. Mais frequentemente, a sarcoidose é doença autolimitada que dura de 12 a 36 meses em metade dos casos e menos de cinco anos em muitos outros casos. A minoria dos pacientes experimentará doença mais prolongada, algumas vezes por muitas décadas.¹⁴ A qualidade de vida dos pacientes com sarcoidose tem sido alvo de interesse,¹¹⁷ já que sintomas de depressão podem ser observados em 60% dos pacientes.^{11,118}

A síndrome de Löfgren, idade inferior a 40 anos e o estágio I ou II da sarcoidose pulmonar são fatores associados a bom prognóstico. A raça negra, o número elevado de órgãos acometidos, o estágio III da sarcoidose pulmonar e o lúpus pérmio são apontados como fatores de mau prognóstico.¹¹⁹

A mortalidade situa-se entre um e 5% dos casos observados em série de casos publicados.¹¹⁹ □

REFERÊNCIAS

- Weedon D. *Skin pathology*. 2th ed. London: Churchill Livingstone; 2002.
- Mckee PH, Calonje E, Granter SR. *Pathology of the skin with clinical correlations*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005.
- Roberts SD, Mirowski GW, Wilkes D, Teague SD, Knox KS. Sarcoidosis. Part I: pulmonary manifestations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:448-51.
- Hem E. Boeck's sarcoidosis: a centennial. *Int J Dermatol*. 2000;39:545-9.
- Samtsov AV. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol*. 1991;31:385-91.
- English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44:725-43.
- Bethlem NM. Epidemiology of sarcoidosis in Brazil. *Sarcoidosis*. 1985;2:162.
- Bethlem EP. Sarcoidose no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2005;31:2-3.
- Corrêa da Silva LC, Hertz FT, Cruz DB, Caraver F, Fernandes JC, Fortuna FP, et al. Sarcoidose no sul do Brasil: estudo de 92 pacientes. *J Bras Pneumol*. 2005; 31:398-406.
- 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;145:234-41.
- Cox CE, Davis-Allen A, Judson MA. Sarcoidosis. *Med Clin North Am*. 2005; 89:817-28.
- Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003;289:3300-03.
- Jacyk WK. Cutaneous sarcoidosis in black South Africans. *Int J Dermatol*. 1999; 38:841-5.
- Nunes H, Soler P, Valeyre D. Pulmonary sarcoidosis. *Allergy*. 2005;60:565-82.
- Reich JM. What is sarcoidosis? *Chest*. 2003;124:267-71.
- Verleden GM, du Bois RM, Bouros D, Drent M, Millar A, Müller-Quernheim J, et al. Genetic predisposition and pathogenic mechanisms of interstitial lung diseases of unknown origin. *Eur Respir J*. 2001;32:17s-29s.
- Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361:1111-18.
- Infante PF, Newman LS. Beryllium exposure and chronic beryllium disease. *Lancet*. 2004;363:415-6
- Muller-Quernheim J, Gaede KI, Fireman E, Zissel G. Diagnosis of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J*. 2006; 27:1190-5.
- du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med*. 2003;253:4-17.
- Millman N, Lisby G, Friis S, Kemp L. Prolonged culture for mycobacteria in mediastinal lymph nodes from patients with pulmonary sarcoidosis. A negative study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2004;21:25-8.
- Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Murphy GI. *Lever's histopathology of the skin*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins; 2004.
- Agostini C, Costabel U, Semenzato G. Sarcoidosis news: immunologic frontiers for new immunosuppressive strategies. *Clin Immunol Immunopathol*. 1998;88: 199-204.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl JMed*. 1997;336:1224-34.
- Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, Marcoval J, Valverde J, et al. Löfgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med*. 1999; 107:240-245.
- Lee S, Tsiaras A, McCann JD, Goldberg RA. Mikulicz's disease: a new perspective and literature review. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:199-203.
- Tami TA. Sinusoidal sarcoidosis: diagnosis and management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002; 23: 549-54.
- Aubart FC, Ouayoun M, Brauner M, Attali P, Kamboucher M, Valeyre D, Nunes H. Sinusoidal involvement in sarcoidosis: a case-control study of 20 patients. *Medicine(Baltimore)*. 2006;85:365-71.
- Koyama T, Ueda H, Togashi K, Umeoka S, Kataoka M, Nagai S. Radiologic manifestations in various organs. *Radiographics*. 2004;24:87-104.
- Dengue JC, Baughman RP, Lynch JP3rd. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23:513-27.

31. Bradley D, Baughman RP, Raymond L, Kaufman AH. Ocular manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:543-8.
32. Gambrelle J, Jacob M, Le Breton F, Guyomard JL, Dumas C, Fleury J, et al. Conjunctival biopsy: a useful procedure for the diagnosis of sarcoidosis. *J Fr Ophtalmol.* 2006;29:579-82.
33. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:571-7.
34. Teirstein A. Neuromuscular sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:505-12.
35. Sharma OP. Vitamin D, calcium, and sarcoidosis. *Chest.* 1996;109:535-9.
36. Judson MA. Hepatic, splenic, and gastrointestinal involvement with sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2002;23:529-41.
37. Cabibi D, Vita GD, Spada EL, Tripodo C, Patti R, Montalto G. Thyroid sarcoidosis as a unique localization. *Thyroid.* 2006;16:1175-7.
38. Antonelli A, Fazzi P, Fallahi P, Ferrari SM, Ferrannini E. Prevalence of hypothyroidism and Graves disease in sarcoidosis. *Chest.* 2006;130:526-32.
39. Maña J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis: relationship to systemic disease. *Arch Dermatol.* 1997;133:882-88.
40. Marcoval J, Maña J, Moreno A, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis- clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol.* 2005;153:790-4.
41. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol.* 2005;54:55-60.
42. Albertini JG, Tyler W, Miller 3rd F. Ulcerative sarcoidosis: case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1997;133:215-19.
43. Yoo SS, Mimouni D, Nikolskaia OV, Kouba DJ, Sauder DN, Nousari CH. Clinicopathologic features of ulcerative-atrophic sarcoidosis. *Int J Dermatol.* 2004;43:108-12.
44. Cather JC, Cohen PR. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40:862-5.
45. Mitsuishi T, Nogit T, Kawashima M. Psoriasiform sarcoidosis with ulceration. *Int J Dermatol.* 1992; 31:339-40.
46. Smith HR, Black MM. Verrucous cutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:98-9.
47. Yoon CH, Lee CW. Case 6: erythrodermic form of cutaneous sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28:575-6.
48. Goethe DK, Odom RB. Transepithelial elimination of granulomas in cutaneous tuberculosis and sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;14:126-8.
49. Dumitrescu SM, Schwartz RA, Baredes S, Whitworth JA, McDonald R, Zarbin M, et al. Mutilating facial sarcoidosis. *Dermatology.* 1999;199:265-7.
50. Katta R, Nelson B, Chen D, Roenigl H. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:690-2.
51. Simonart T, Lowy M, Rasquin F, Laporte M, de Dobbler G, Simonis A, et al. Overlap of sarcoidosis and rosacea. *Dermatology.* 1997;194:416-8.
52. Burov EA, Kantor GR, Isaac M. Morpheaform sarcoidosis: report of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(Pt 2):345-8.
53. Huang CL, Mutasim DF. Sarcoidosis mimicking lipodermatosclerosis. *Cutis.* 2005;75:322-4.
54. Seo K, Yeum JS, Suh JC, Na GY. Lichenoid sarcoidosis in a 3-year-old girl. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:384-7.
55. Manz LA, Rodman OG. Reappearance of quiescent scars. *Sarcoidosis. Arch Dermatol.* 1993;129:105-8.
56. Singal A, Thami GP. Localization of cutaneous sarcoidosis: from trauma to scars. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:841.
57. Antonovich DD, Callen JP. Development of sarcoidosis in cosmetic tattoos. *Arch Dermatol.* 2005;141:869-72.
58. Morales-Callaghan AM Jr, Aguilar-Bernier M Jr, Martinez-Garcia G, Miranda-Romero A. Sarcoid granuloma on black tattoo. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55:571-73.
59. Wakelin SH, James MP. Sarcoidosis: nail dystrophy without underlying bone changes. *Cutis.* 1995; 55:344-6.
60. Blanco FP, Scher RK. Trachyonychia: case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol.* 2006;5:469-72.
61. Peckham DG, Spietri MA. Sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1996;72:196-200.
62. Gupta D, Chetty M, Kumar N, Aggarwal AN, Jindal SK. Anergy to tuberculin in sarcoidosis is not influenced by high prevalence of tuberculin sensitivity in this population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:40-5.
63. Jindal SK, Gupta D, Aggarwal AN. Sarcoidosis in developing countries. *Curr Opin Pulm Med.* 2000;6:448-54.
64. Deremee RA. Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:177-81.
65. Proença NG, Oromolla DVA, Muller R, Fleury RN, Klieman TAE. Teste de Kveim em doentes de hanseníase. *An Bras Dermatol.* 1986;61:117-81.
66. Hurley TH, Sullivan JR, Hurley JV. Reaction to Kveim test material in sarcoidosis and other diseases. *Lancet* 1975;1(7905):494-6.
67. Elrich EW, McGuire JL, Kim YH. Association of granuloma annulare with sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1992; 128:855-6.
68. Umbert P, Winkelmann RK. Granuloma annulare and sarcoidosis. *Br J Dermatol.* 1977;97:481-6.
69. Gudmundsen K, Smith O, Dervan P, Powell FC. Necrobiosis lipoidica and sarcoidosis. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:287-91.
70. Migita K, Udono M, Kinoshita A, Osumi M, Ito M, Miyashita T, et al. Lupus erythematosus and sarcoidosis. *Clin Rheumatol.* 2005;24:312-3.
71. Begum S, Li C, Wedderburn LR, Blackwell V, Isenberg DA. Concurrence of sarcoidosis and systemic lupus erythematosus in three patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:549-52.
72. De Brandt M, Perrot S, Masson C, Meyer O. Systemic sclerosis and sarcoidosis, a report of five cases. *Br J Rheumatol.* 1997;36:117-9.
73. Brateanu AC, Caracioni A, Smith HR. Sarcoidosis and dermatomyositis in a patient with hemoglobin SC: a case report and literature review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:190-3.

74. Lis-Swiety A, Brzezinska-Weislo L, Pierzchala E, Weislo-Dziadecka D. Systemic sclerosis-polymyositis overlap syndrome accompanied by autoimmune hepatitis and sarcoidosis of mediastinal lymphnodes. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:107-8.
75. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Garcia-Carrasco M, Font J. Sarcoidosis or Sjogren syndrome? Clues to defining mimicry or coexistence of 59 cases. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:85-95.
76. Abouzahir A, El Maghraoui A, Tabache F, Bezza A, Chaari J, Ghafir D, et al. Sarcoidosis and ankylosing spondylitis: a case report and review of the literature. *Ann Med Interne(Paris).* 2002;153:407-10.
77. Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol.* 1997;136:315-8.
78. Loche F, Bazex J. Celiac disease associated with cutaneous sarcoidotic granuloma. *Rev Med Interne.* 1997; 18:975-8.
79. Saliba WR, Haliba GS, Elias M. Sweet's syndrome and sarcoidosis. *Eur J Intern Med.* 2005;16:545-50.
80. Herrero JE, Mascaró JM, Llambrich A, Herrero C. Sarcoidosis and pyoderma gangrenosum: an exceptional association. The role of trauma and immunosuppressive agents. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:97-9.
81. Papadopoulos KI, Hornblad Y, Liljebladh H, Hallegren B. High frequency of endocrine autoimmunity in patients with sarcoidosis. *Eur J Endocrinol.* 1996;134:331-6.
82. Yoshioka K, Nishimura S, Kitai S, Kondo M. Association of sarcoidosis, insulin-dependent *diabetes mellitus*, and ulcerative colitis. *Arch Intern Med.* 1997;157:465-7.
83. Terunuma A, Watanabe A, Kato T, Tagami H. Coexistence of vitiligo and sarcoidosis in a patient with circulating autoantibodies. *Int J Dermatol.* 2000; 39:551-3.
84. Larner AJ, Dollery CT, Cox TM, Bloom SR, Scadding JG, Rees AJ. Life threatening thrombocytopenia in sarcoidosis. *BMJ.* 1990;300:317-9.
85. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer.* 1986;54:467-73.
86. Kornacker M, Kraemer A, Leo E, Ho AD. Occurrence of sarcoidosis subsequent to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: report of two cases. *Ann Hematol.* 2002;81:103-5.
87. Brincker H. Coexistence of sarcoidosis and myeloproliferative disease: a case of sarcoidosis preceding polycythaemia vera with a literature review. *J Intern Med.* 1989;225:355-7.
88. Schmuth M, Prior C, Illersperger B, Topar G, Fritsch P, Sepp N. Systemic sarcoidosis and cutaneous lymphoma: is the association fortuitous? *Br J Dermatol.* 1999; 140:952-5.
89. Askling J, Grunewald J, Eklund A, Hillerdal G, Ekblom A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1668-72.
90. Rayson D, Burch PA, Richardson RL. Sarcoidosis and testicular carcinoma. *Cancer.* 1998;83:337-43.
91. Romer FK, Hommelgaard P, Shou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 1998; 12:906-12.
92. Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2005;141:865-68.
93. Akay BN, Ekmekci P, Sanli H, Celik G, Bozdayi M. Cutaneous, pulmonary and hepatic sarcoidosis associated with autoimmune complications during interferon alpha treatment for hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:442-5.
94. Goldberg HJ, Fiedler D, Webb A, Jagibar J, Hoyumpa AM, Peters J. Sarcoidosis after treatment with interferon-alpha: a case series and review of the literature. *Respir Med.* 2006;100:2063-8.
95. Alonso-Perez A, Ballester-Diez M, Fraga J, Garcia-Diez A, Fernandez-Herrera J. Cutaneous sarcoidosis by interferon therapy in a patient with melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:1328-9.
96. Doyler MK, Berggren R, Magnus JH. Interferon-induced sarcoidosis. *J Clin Rheumatol.* 2006;12:241-8.
97. Grutters JC, van den Bosch JM. Corticosteroid treatment in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2006;28:627-36.
98. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;18:CD001114.
99. Badgwell C, Rosen T. Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:69-83.
100. Young RJ 3rd, Gilson RT, Yanase D, Elston DM. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol.* 2001;40:249-53.
101. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Walters EH. Immunosuppressive and cytotoxic therapy for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;19:CD003536.
102. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:487-9.
103. Webster GF, Razi LK, Sanchez M, Shupack JL. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24:451-4.
104. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol.* 2001;137:69-73.
105. Brechtel B, Hass N, Henz S, Kolde G. Allopurinol: a therapeutic alternative for disseminated cutaneous sarcoidosis. *Br J Dermatol.* 1996;135:307-9.
106. Waldinger TP, Ellis CN, Quint K, Voorhees JJ. Treatment of cutaneous sarcoidosis with isotretinoin. *Arch Dermatol.* 1983;119:1003-5.
107. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis. The role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol.* 2004;5:385-94.
108. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol.* 2005; 153:254-73.
109. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174:732-3.

110. White ES. Infliximab in sarcoidosis: more answers or more questions? *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:732-3.
111. Baughman RP, Lower EE, Bradley DA, Raymond LA, Kaufman A. Etanercept for refractory ocular sarcoidosis: results of a double-blind randomized trial. *Chest.* 2005;128:1062-7.
112. Mahnke N, Medve-Koenigs K, Berneburg M, Ruzicka T, Neumann NJ. Cutaneous sarcoidosis treated with medium-dose UVA1. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 50:978-9.
113. Nowack U, Gambichler T, Hangfeld C, Kastner U, Altmeyer P. Successful treatment of recalcitrant cutaneous sarcoidosis with fumaric acid esters. *BMC Dermatol.* 2002;2:15.
114. Katoh N, Mihara H, Yasuno H. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol.* 2002;147:154-6.
115. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol.* 2003;148:147-8.
116. Karrel S, Abels C, Wimmershoff MB, Landthaler M, Szeimies RM. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis using topical photodynamic therapy. *Arch Dermatol.* 2002;138:581-4.
117. Cox CE, Donohue JF, Brown CD, Kataria YP, Judson MA. The Sarcoidosis Health Questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:323-9.
118. Chang B, Steimel J, Moller DR, Baughman RP, Judson MA, Yager H Jr, et al. Depression in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:329-34.
119. 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;160:736-55.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Patrícia E. C. Daldon

Faculdade de Medicina da Pontifícia

Universidade Católica de Campinas/PUC-

Campinas - Serviço de Dermatologia, Hospital e

Maternidade Celso Pierro

Av. John Boyd Dunlop s/n, Jardim Ipaussurama

13059-900 Campinas-SP

E-mail- patdaldon@hotmail.com