

Acometimento músculo-esquelético na sarcoidose*

Musculoskeletal involvement in sarcoidosis

Akasbi Nessrine, Abourazzak Fatima Zahra, Harzy Taoufik

Resumo

A sarcoidose é um distúrbio inflamatório multissistêmico de causa desconhecida, frequentemente afetando o sistema pulmonar e também o sistema músculo-esquelético, mas de forma menos frequente. Em pacientes com sarcoidose, o acometimento reumático é polimórfico, podendo ser o sintoma de apresentação da doença ou aparecer durante sua progressão. O acometimento articular é dominado por artralgia inespecífica, poliartrite e síndrome de Löfgren, que é definida como a presença de adenopatia pulmonar, artralgia (ou artrite) e eritema nodoso. Manifestações esqueléticas, especialmente dactilite, aparecem principalmente como complicações de sarcoidose crônica e em vários órgãos. O acometimento muscular na sarcoidose é raro e geralmente assintomático. O diagnóstico de sarcoidose reumática baseia-se em achados radiográficos e de ressonância magnética, embora o diagnóstico definitivo seja feito pelo estudo anatomopatológico de amostras de biópsia. O acometimento músculo-esquelético na sarcoidose é geralmente aliviado com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais ou corticosteroides. Em formas da doença resistentes ao corticosteroide ou corticosteroide dependentes, a terapia de imunossupressão, como o tratamento com metotrexato ou anti-TNF- α , é utilizada. O objetivo desta revisão foi apresentar uma visão geral dos vários tipos de acometimento osteoarticular e muscular na sarcoidose, com foco no diagnóstico e manejo.

Descritores: Sarcoidose; Articulações; Músculos; Osso e Ossos.

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem inflammatory disorder of unknown cause. It most commonly affects the pulmonary system but can also affect the musculoskeletal system, albeit less frequently. In patients with sarcoidosis, rheumatic involvement is polymorphic. It can be the presenting symptom of the disease or can appear during its progression. Articular involvement is dominated by nonspecific arthralgia, polyarthritis, and Löfgren's syndrome, which is defined as the presence of lung adenopathy, arthralgia (or arthritis), and erythema nodosum. Skeletal manifestations, especially dactylitis, appear mainly as complications of chronic, multiorgan sarcoidosis. Muscle involvement in sarcoidosis is rare and usually asymptomatic. The diagnosis of rheumatic sarcoidosis is based on X-ray findings and magnetic resonance imaging findings, although the definitive diagnosis is made by anatomopathological study of biopsy samples. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis is generally relieved with nonsteroidal anti-inflammatory drugs or corticosteroids. In corticosteroid-resistant or -dependent forms of the disease, immunosuppressive therapy, such as treatment with methotrexate or anti-TNF- α , is employed. The aim of this review was to present an overview of the various types of osteoarticular and muscle involvement in sarcoidosis, focusing on their diagnosis and management.

Keywords: Sarcoidosis; Joints; Muscles; Bone and Bones.

Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa de etiologia desconhecida que acomete vários sistemas. Afeta mais frequentemente pulmões, linfonodos, pele e olhos, mas também pode afetar outros órgãos e sistemas, incluindo o sistema músculo-esquelético.⁽¹⁾ As manifestações reumáticas da sarcoidose, embora raras, incluem artrite inflamatória, edema de partes moles periarticulares,

tenossinovite, dactilite, acometimento ósseo, miopatia sarcoide e perda óssea. Os principais tipos de acometimento articular são síndrome de Löfgren e poliartrite aguda, enquanto o acometimento ósseo é dominado por dactilite sarcoide e osteólise. O acometimento muscular muitas vezes passa despercebido, podendo aparecer como miopatia crônica, miosite aguda

*Trabalho realizado no Departamento de Reumatologia do Hospital Universitário Hassan II, Fez, Marrocos.

Endereço para correspondência: Akasbi Nessrine. CHU Hassan II University Hospital, Fez, 30070, Morocco.

Tel. 212 670 615936. E-mail: nessrine_rhumato@hotmail.fr

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 21/9/2013. Aprovado, após revisão, em 21/2/2014.

ou pseudotumor. A sarcoidose também pode se manifestar como distúrbios no equilíbrio de cálcio, principalmente hipercalcemia, que muitas vezes é assintomática, mas pode ocasionalmente ser o sintoma clínico de apresentação da sarcoidose.⁽²⁾

O diagnóstico de sarcoidose baseia-se em achados clínicos e radiológicos, juntamente com evidências de granulomas não caseosos em espécimes de biópsia, após outros distúrbios granulomatosos, como a tuberculose, terem sido excluídos.⁽²⁾ O tratamento do acometimento reumático muitas vezes requer o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides ou metotrexato. As terapias biológicas como o uso de agentes anti-TNF- α e anticorpos monoclonais anti-CD20 têm se mostrado eficazes em alguns casos de sarcoidose grave ou refratária.⁽³⁾ O objetivo desta revisão foi apresentar uma visão geral dos vários tipos de acometimento músculo-esquelético na sarcoidose, com foco no diagnóstico e manejo.

Fisiopatologia

A causa exata da sarcoidose permanece desconhecida. A inflamação do tipo Th1 está presente no granuloma sarcoide que expressa e produz uma variedade de citocinas inflamatórias, como IL-2, IL-12, IL-6 e IFN- γ , assim como TNF- α , que é o mediador central desse processo inflamatório.⁽⁴⁾ Em virtude de semelhanças clínicas e histológicas com doenças micobacterianas e fúngicas, causas infecciosas têm sido investigadas. Porém, tais estudos são controversos.⁽⁵⁾ Evidências recentes sugerem que um componente genético está implicado na suscetibilidade à sarcoidose. Há uma forte ligação entre a sarcoidose e variantes no locus HLA de classe I e II. Um estudo recente identificou a anexina A11 como um novo locus não-HLA de suscetibilidade para a sarcoidose.⁽⁶⁾ Muitos outros locos que codificam TNF- α e moléculas coestimuladoras em células apresentadoras de antígenos como CD80 e CD86, assim como os receptores de quimiocinas CCR2 e CCR5, mostraram aumentar a suscetibilidade à sarcoidose.⁽⁷⁾

Acometimento articular

A prevalência relatada de artrite na sarcoidose varia de 10% a 38%.⁽⁸⁾ A artralgia inespecífica afeta a maioria dos pacientes com sarcoidose, especialmente os do sexo feminino. Excetuando-se

a síndrome de Löfgren, manifestações articulares são raramente vistas no início dos sintomas na sarcoidose. Dois tipos de artrite, que diferem quanto à evolução clínica e ao prognóstico, foram identificados. O primeiro é a poliartrite aguda, que é tipicamente acompanhada de eritema nodoso e ocasionalmente de uveíte aguda. A poliartrite aguda se resolve sem sequelas permanentes. O segundo tipo é a artrite sarcoide crônica, que, embora menos frequente, pode evoluir para deformidade articular. Outras formas de manifestações articulares, como o edema de partes moles periarticulares e a tenossinovite, também podem ser vistas.⁽⁹⁾

Artropatia aguda

A poliartrite aguda ocorre em 40% dos pacientes com sarcoidose, particularmente nos estágios iniciais da doença, e pode ser a característica de apresentação. É autolimitada, geralmente simétrica e se resolve sem sequelas permanentes.⁽¹⁰⁾ A forma mais frequente de artropatia aguda na sarcoidose é a síndrome de Löfgren, que ocorre na sarcoidose de início agudo e tipicamente se manifesta como linfadenopatia hilar bilateral, artrite e eritema nodoso. A síndrome de Löfgren está associada a bom prognóstico e remissão espontânea.^(11,12) Em pacientes com sarcoidose, a poliartrite aguda acomete mais frequentemente os tornozelos (em > 90% dos casos), muitas vezes bilateralmente, seguidos de outras grandes articulações dos membros inferiores, acometendo apenas ocasionalmente as pequenas articulações das mãos e dos pés. Esse tipo de poliartrite é apenas levemente doloroso, migratório e transitório. Oligoartrite ou monoartrite são formas relativamente raras de artropatia sarcoide aguda.

Artropatia crônica

A artropatia crônica é rara na sarcoidose, ocorrendo em apenas 0,2% dos casos. Afeta mais frequentemente indivíduos negros do sexo masculino e é geralmente acompanhada de distúrbios sistêmicos, principalmente os distúrbios dos pulmões e dos olhos.⁽⁴⁾ Várias formas de artrite crônica podem ocorrer em pacientes com sarcoidose: artrite não deformadora com sinovite granulomatosa; artropatia de Jaccoud; e edema articular adjacente a uma lesão sarcoide do osso. Entre tais pacientes, a artrite é positiva para fator

reumatoide em 10-47% dos casos. Essa reatividade inespecífica é devida ao aumento de IgG policlonal circulante. Portanto, a artrite por sarcoidose pode simular a artrite reumatoide, especialmente quando acompanhada de deformidades articulares. O diagnóstico diferencial geralmente é feito com base em critérios clínicos, incluindo sorologia negativa para anticorpos anti-peptídeos citrulinados cíclicos e para anticorpos antinucleares, assim como a ausência da deformidade articular erosiva específica vista na artrite reumatoide.⁽¹³⁾ O achado de granuloma na biópsia sinovial ajuda a estabelecer o diagnóstico de sarcoidose. Embora todas as articulações possam ser afetadas, tornozelos afetados indicam fortemente o diagnóstico de sarcoidose. Em alguns casos, as radiografias mostram edema de partes moles. A ressonância magnética (RM) é capaz de revelar lesões que não podem ser visualizadas nas radiografias.

Acometimento de estruturas periarticulares

Entre os pacientes com sarcoidose, a tenossinovite é frequente nos tendões dos tornozelos e pulsos, ocasionalmente acompanhada de síndrome do túnel do carpo no segundo caso.⁽¹⁴⁾ Embora a tenossinovite, a tendinite, a bursite e a sinovite possam ser demonstradas em imagens de RM, são achados inespecíficos, e, portanto, a biópsia é necessária para a confirmação do diagnóstico de sarcoidose.⁽¹⁵⁾

Sacroileíte na sarcoidose

O acometimento sacroilíaco na sarcoidose é raro e geralmente unilateral. A sarcoidose não pode ser estabelecida sem uma biópsia para excluir a tuberculose ou outros processos infecciosos dessa articulação.⁽¹⁶⁾ A sacroileíte pode revelar espondilite anquilosante que pode estar associada à sarcoidose, especialmente em pacientes HLA-B27-positivos.

Tratamento da artropatia sarcoide

Em 90% dos casos, a poliartrite aguda se resolve espontaneamente. Em outros, requer tratamento com AINEs, injeções de corticosteroides na articulação ou um curso curto de 10-15 mg/dia de corticosteroides. A hidroxicloroquina e a colchicina podem ser usadas em alguns casos, especialmente nos de síndrome de Löfgren.⁽¹⁷⁾ O uso de outros agentes imunossupressores deve ser reservado para

pacientes com artropatia sarcoide crônica progressiva refratária a tratamento com corticosteroides sistêmicos ou nos quais os esteroides geraram efeitos colaterais. De acordo com as Diretrizes de Doenças Pulmonares Intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹⁸⁾ existem tratamentos alternativos, como o metotrexato, a azatioprina, a leflunomida e a hidroxicloroquina. O metotrexato é um agente terapêutico eficiente e poupador de corticosteroides para o tratamento de manifestações músculo-esqueléticas da sarcoidose.⁽¹⁹⁾ Muitos estudos demonstraram a importância do TNF- α no desenvolvimento do granuloma sarcoide, o que faz do TNF- α um potencial alvo no tratamento da sarcoidose. Muitos relatos interessantes sugerem alguma eficácia de antagonistas do TNF- α (infliximabe, etanercepte e adalimumabe) na sarcoidose refratária com acometimento músculo-esquelético.⁽²⁰⁻²³⁾ Casos paradoxais de sarcoidose comprovada foram relatados em pacientes tratados com agentes anti-TNF- α para outras doenças reumáticas inflamatórias crônicas. Esse efeito paradoxal dos agentes anti-TNF- α deve ser conhecido pelo clínico.^(24,25) É possível que o uso de agentes depletors de células B também possa ser benéfico na artrite sarcoide. Um relato de caso recente de um paciente com sarcoidose dos pulmões e articulações demonstrou que o rituximabe é efetivo no tratamento da sarcoidose, sem grandes efeitos colaterais.⁽²⁶⁾ Com base no sucesso do rituximabe nessa doença, outras terapias com alvo em células B, como o ocrelizumabe, precisam ser avaliadas na sarcoidose sistêmica.⁽²⁷⁾

Sarcoidose óssea

O acometimento ósseo é relatado em 1-15% dos pacientes com sarcoidose. É mais frequente em pacientes negros e é geralmente acompanhado de lesões cutâneas infiltrativas, especialmente o lúpus pernio.⁽²⁸⁾

Acometimento de pequenos ossos

Embora as lesões ósseas sejam frequentemente assintomáticas, alguns pacientes com sarcoidose apresentam dactilite sintomática. Osso, pele e tecido mole estão envolvidos, especialmente na segunda e terceira falanges, resultando em dedos em salsicha que lembram aqueles vistos nas espondiloartropatias.⁽²⁹⁾

As lesões ósseas geralmente são císticas, sendo raros os relatos de lesões escleróticas.

Múltiplas lesões císticas às vezes resultam em um padrão “rendado”, que é típico da doença sarcoide do osso. As lesões clássicas nos pequenos ossos das mãos e dos pés são conhecidas como doença de Perthes e doença de Jüngling. São bem caracterizadas nas radiografias padrão.

Existem três tipos radiológicos de doença sarcoide do osso: tipo I, caracterizado por grandes lesões císticas (Figura 1), que é bastante raro e pode estar associado a uma fratura por estresse a partir de uma fratura patológica; tipo II, caracterizado por múltiplos pequenos cistos circunscritos, ocasionalmente conflitantes, e policíclicos (Figura 2); e tipo III, caracterizado por tunelização da cortical da falange, que leva ao remodelamento da arquitetura cortical e trabecular. Todas as três formas podem coexistir no mesmo osso. Também pode ocorrer acro-osteólise, que se apresenta como densidades nodulares nas falanges terminais.⁽¹⁷⁾

Acometimento de ossos longos

O acometimento do esqueleto axial e de ossos longos é infrequente na sarcoidose. A sarcoidose vertebral pode se apresentar como lesões puramente líticas, como lesões puramente escleróticas (em casos raros) simulando metástases blásticas ou como uma mistura das duas. As vértebras dorsais inferiores e lombares superiores são acometidas em sua maioria. Uma vez que a RM pode orientar a seleção de locais de biópsia, ela tem recebido atenção como modalidade facilitadora da confirmação histopatológica do diagnóstico e pode ser usada na avaliação da eficácia do tratamento das lesões ósseas. Os achados da RM são inespecíficos, mostrando lesões multifocais que são hipointensas em imagens em T1 e hiperintensas em imagens em T2.⁽³⁰⁾

Qualquer osso, incluindo o crânio, as costelas, o osso nasal e os ossos longos, pode ser afetado na sarcoidose. No crânio, a sarcoidose se manifesta como lesões líticas assimétricas assintomáticas de tamanho variado.

Imagens de *positron emission tomography*/tomografia computadorizada (PET/TC) podem ser úteis na avaliação de acometimento ósseo em pacientes com sarcoidose.⁽³¹⁾

Tratamento da sarcoidose óssea

A sarcoidose óssea assintomática em geral não requer terapia, embora as indicações para

intervenção terapêutica não estejam bem definidas. Porém, geralmente se indica tratamento quando os sintomas incluem dor não controlada, rigidez ou destruição óssea. A terapia em geral consiste em 15–20 mg/dia de corticosteroides orais. A dosagem é ajustada de acordo com a resposta

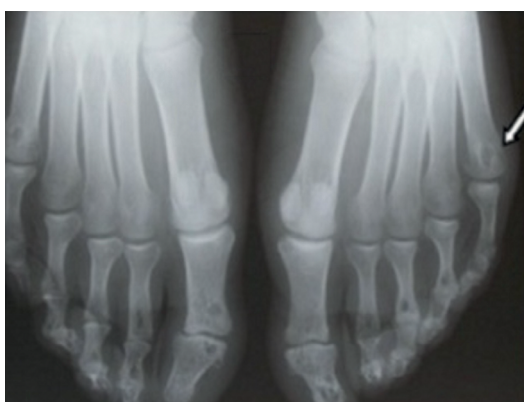


Figura 1 – Padrão de acometimento ósseo encontrado em radiografias de paciente com sarcoidose: múltiplos cistos grandes (tipo I). Da coleção do Professor Yannick Allanore, do Departamento de Reumatologia A, Universidade Descartes, Faculdade de Medicina, Hospital Cochin, Paris, França. Usadas com permissão do Professor Allanore.

clínica.⁽³²⁾ O metotrexato e a hidroxicloroquina também podem ser usados. Embora existam evidências de que os agentes anti-TNF- α são eficazes nas lesões sarcoides do osso, esse efeito precisa ser verificado.⁽³³⁾

Sarcoidose muscular

A sarcoidose muscular é uma entidade rara e geralmente assintomática. É sintomática em apenas 1% dos casos. Tipicamente aparece como complicação da sarcoidose sistêmica.⁽³⁴⁾ O padrão histológico da miopatia sarcoide é o de granuloma não caseoso no tecido conjuntivo perimisial. Grandes granulomas comprimem e destroem as fibras musculares adjacentes, resultando em degeneração e infiltração linfocitária focal, e focos de necrose ou fibrose também podem ser observados.⁽³⁴⁾ A destruição das fibras nessa



Figura 2 – Radiografias de mão evidenciando cistos e acro-osteólise (tipo II). Da coleção do Professor Yannick Allanore, do Departamento de Reumatologia A, Universidade Descartes, Faculdade de Medicina, Hospital Cochin, Paris, França. Usadas com permissão do Professor Allanore.

doença é causada principalmente por infiltração das fibras, em vez de por compressão mecânica ou isquemia.

Em um paciente com sarcoidose, a presença de fraqueza muscular, dor muscular ou nódulos musculares é sugestiva de miopatia sarcoide. Fadiga e fraqueza geral são comuns, o que poderia explicar porque pacientes com sarcoidose frequentemente apresentam intolerância ao exercício.^(35,36) A causa não é apenas a miopatia sarcoide, mas também os altos níveis circulantes de citocinas inflamatórias como TNF- α , IL-6 e IFN- γ .

Na miopatia sarcoide, três padrões clínicos são geralmente reconhecidos⁽³⁷⁾: miopatia crônica (vista em 86% dos casos), que é a forma mais comum, caracterizada por um início insidioso de fraqueza muscular proximal com níveis séricos de enzimas musculares normais ou elevados; miosite aguda (vista em 11% dos casos); e miosite nodular ou tumoral (vista em apenas 3% dos casos). A miopatia nodular se manifesta como múltiplos nódulos palpáveis e tumorais nos músculos.^(37,38) O uso da RM e da PET/TC facilita o diagnóstico de sarcoidose muscular.

A base do tratamento de pacientes com sarcoidose muscular são 8-12 semanas de terapia com glicocorticoide sistêmico na dose diária inicial de 0,5-1 mg/kg, com redução progressiva. O metotrexato, a cloroquina e a azatioprina têm sido usadas em formas resistentes ao corticosteroide ou corticosteroide dependentes.⁽³⁹⁾ A talidomida e o infliximabe se mostraram benéficos em alguns casos de miopatia sarcoide. A eficácia desses medicamentos parece estar relacionada à inibição do TNF- α . A miopatia induzida por corticosteroide também pode ocorrer como complicação do tratamento da sarcoidose. Os pacientes afetados tipicamente desenvolvem fraqueza muscular proximal de início gradual (ao longo de várias semanas) e acompanhada de perda muscular. Uma manifestação frequente é a dificuldade de se levantar de uma cadeira ou subir escadas. Mialgia e sensibilidade muscular não são observadas.⁽⁴⁰⁾

Combinação de sarcoidose e doença reumática

A sarcoidose pode estar associada a outras doenças inflamatórias crônicas como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren ou a artrite psoriásica. Na sarcoidose, a suspeita de LES é levantada quando o paciente desenvolve

erupção em borboleta ou lesões discoides. O tratamento de pacientes com sarcoidose e LES é desafiador e deve ser individualizado.⁽⁴¹⁾ O uso de agentes anti-TNF- α deve ser evitado em pacientes que têm LES ativo. Em raros casos, a sarcoidose e a síndrome de Sjögren podem ambas afetar as glândulas salivares. Secura e edema difuso dos tecidos das mucosas orais pode ser o sintoma de apresentação da sarcoidose.⁽⁴²⁾

Aproximadamente 6% de todos os pacientes com sarcoidose desenvolvem artrite psoriásica.⁽⁴³⁾ Embora a terapia anti-TNF- α seja útil na psoríase, paradoxalmente, também pode induzir psoríase progressiva, e pacientes tratados com agentes anti-TNF- α devem ser monitorados cuidadosamente.

Alterações no metabolismo do cálcio

Na sarcoidose, a hipercalcúria é mais frequente do que a hipercalcemia. Ambas podem ser causadas por nefrocalcinose, pedras nos rins ou insuficiência renal. Macrófagos granulomatosos aumentam a conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25-hidroxivitamina D (calcitriol), levando ao aumento da absorção de cálcio pelo intestino.⁽⁴⁴⁾ Os altos níveis de calcitriol induzem a ativação de osteoclastos e a reabsorção óssea. Além disso, pacientes tratados com corticosteroides apresentam um maior risco de osteoporose. A perda óssea poderia ser também aumentada pelos altos níveis de peptídeo relacionado ao hormônio paratireoide identificados em tecido sarcoide.⁽⁴⁵⁾ Os corticosteroides têm sido usados com sucesso para melhorar os distúrbios do metabolismo do cálcio.⁽⁴⁶⁾ O micofenolato de mofetil e o infliximabe têm sido usados em casos selecionados.^(47,48)

Perda óssea na sarcoidose

A perda óssea na sarcoidose pode ser causada por vários fatores, incluindo granulomatose esquelética difusa, calcitriol, fator ativador de osteoclastos, e terapia com glicocorticoides, particularmente em pacientes na pós-menopausa. Em um estudo sobre corticoterapia em pacientes com sarcoidose, os autores observaram que a taxa de perda óssea em pacientes portadoras de sarcoidose na pós-menopausa que receberam corticosteroide foi maior do que a relatada para pacientes portadores de artrite reumatoide ou asma que receberam corticosteroide.⁽⁴⁹⁾

A prevenção e o tratamento da perda óssea em pacientes com sarcoidose é difícil. O cálcio e a

vitamina D, ambos frequentemente administrados a pacientes com risco de osteoporose, devem ser considerados com cautela em pacientes com hipercalcemia, hipercalcúria, níveis elevados de paratormônio e pedras nos rins.⁽⁵⁰⁾ As diretrizes publicadas pelo *American College of Rheumatology* recomendam que pacientes que recebem corticosteroides devem ser submetidos a testes de densidade mineral óssea.⁽⁵¹⁾ A ferramenta de avaliação de risco de fratura da Organização Mundial da Saúde pode ser usada para calcular o risco de fratura do paciente.

Para pacientes com sarcoidose que apresentam risco de desenvolver osteoporose em razão do uso prolongado de corticosteroides, os bifosfonados são eficazes na prevenção de perda óssea induzida por glicocorticoides. O *American College of Rheumatology* recomenda o uso de bifosfonados em pacientes de baixo risco que recebem corticosteroides em doses $\geq 7,5$ mg/dia, assim como em todos os pacientes de médio ou alto risco que recebem corticosteroides. Dos bifosfonados disponíveis, o alendronato, o risedronato, o ácido zoledrônico e a teriparatida reduzem eficazmente a perda óssea e, assim, podem diminuir o risco de fratura.⁽⁵¹⁾ São necessários mais estudos sobre o uso de bifosfonados na osteoporose durante a sarcoidose.

Considerações finais

Embora a sarcoidose possa afetar qualquer órgão, o acometimento do sistema músculo-esquelético é raro. A doença pode afetar os músculos, as articulações e os ossos. Essas condições, que são polimórficas, podem ser os sintomas de apresentação da doença ou podem aparecer no curso de sua progressão. Os corticosteroides são o pilar do tratamento da sarcoidose, mas apenas têm efeito de adiamento. São necessários ensaios prospectivos, randomizados e controlados para a avaliação de sua eficácia em casos de sarcoidose com complicações reumáticas.

Referências

1. Fayad F, Liote F, Berenbaum F, Orcel P, Bardin T. Muscle involvement in sarcoidosis: a retrospective and followup studies. *J Rheumatol*. 2006;33(1):98-103. PMID:16395757
2. 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):736-55. PMID:10430755. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrcm.160.2.ats4-99>
3. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol*. 2007;25(3):341-6. PMID:17560312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.012>
4. Tozman EC. Sarcoidosis: clinical manifestations, epidemiology, therapy, and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 1991;3(1):155-9. PMID:2043441. <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-199102000-00021>
5. Tazi A. Update on sarcoidosis [Article in French]. *Rev Pneumol Clin*. 2005;61(3):203-10. [http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8417\(05\)84813-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0761-8417(05)84813-8)
6. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nat Genet*. 2008;40(9):1103-6. PMID:19165924. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.198>
7. Smith G, Brownell I, Sanchez M, Prystowsky S. Advances in the genetics of sarcoidosis. *Clin Genet*. 2008;73(5):401-412. PMID:18312452. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-0004.2008.00970.x>
8. Eschard JP, Etienne JC. Osteoarticular manifestations of sarcoidosis [Article in French]. *Rev Med Interne*. 1994;15 Suppl 3:305S-307S. PMID:7863135
9. Torralba KD, Quismorio FP Jr. Sarcoid arthritis: a review of clinical features, pathology and therapy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2003;20(2):95-103. PMID:12870718
10. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002;23(6):555-70. PMID:16088651. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36520>
11. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. I. Early signs and symptoms. *Acta Med Scand*. 1953;145(6):424-31. PMID:13079656. <http://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1953.tb07039.x>
12. Ma-á J, Gómez-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(3):240-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00223-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00223-5)
13. Govindarajan V, Agarwal V, Aggarwal A, Misra R. Arthritis in sarcoidosis. *J Assoc Physicians India*. 2001;49:1145-7. PMID:11996432
14. Fodor L, Bota IO, Fodor M, Ciuce C. Sarcoid flexor tenosynovitis as a single early manifestation of the disease. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012;65(8):e217-9. PMID:22472050. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2012.03.024>
15. Moore SL, Teirstein AE. Musculoskeletal sarcoidosis: spectrum of appearances at MR imaging. *Radiographics*. 2003;23(6):1389-99. PMID:14615552. <http://dx.doi.org/10.1148/rg.236025172>
16. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2003;17(6):971-87. PMID:15123046. <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2003.09.005>
17. Thelie N., Allanore Y. Localisations ostéoarticulaires de la sarcoidose. EMC - Appareil locomoteur. 2009;1-11 [Article 14-027-C-10]. [http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521\(09\)48227-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0521(09)48227-5)
18. Baldi BG, Pereira CA, Rubin AS, Santana AN, Costa AN, Carvalho CR, et al. Highlights of the Brazilian Thoracic Association guidelines for interstitial lung diseases. *J Bras Pneumol*. 2012;38(3):282-91. PMID:22782597. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132012000300002>
19. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol*. 1995;34(7):642-4. PMID:7670783. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/34.7.642>
20. Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med*. 2001;135(1):27-31. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00010>
21. Ulbricht KU, Stoll M, Bierwirth J, Witte T, Schmidt RE. Successful tumor necrosis factor alpha blockade treatment in therapy-resistant sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(12):3542-3. PMID:14674007. <http://dx.doi.org/10.1002/art.11357>
22. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol*. 2003;30(8):1864-7. PMID:12913948
23. Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N, Lopez-Perez L, Benticuaga MN. Treatment of therapy-resistant sarcoidosis with adalimumab. *Clin Rheumatol*. 2006;25(4):596-7. PMID:16247590. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-005-0037-9>
24. Toussiro E, Pertuiset E. TNF- α blocking agents and sarcoidosis: an update [Article in French]. *Rev Med Interne*. 2010;31(12):828-37. PMID:20510487. <http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2010.02.007>
25. Vigne C, Tebib JG, Pacheco Y, Coury F. Sarcoidose : un effet secondaire sous-estimé et éventuellement grave du traitement par anti-TNF alpha. *Rev Rhum*. 2013;80(1):90-3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2012.06.011>
26. Belkhou A, Younsi R, El Bouchti I, El Hassani S. Rituximab as a treatment alternative in sarcoidosis. *Joint Bone Spine*. 2008;75(4):511-2. PMID:18562234. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.01.025>
27. Kausar F, Mustafa K, Sweis G, Sawaqed R, Alawneh K, Salloum R. Ocrelizumab: a step forward in the evolution of B-cell therapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2009;9(7):889-95. PMID:19463076. <http://dx.doi.org/10.1517/14712590903018837>
28. Barnard J, Newman LS. Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):84-91. <http://dx.doi.org/10.1097/00002281-200101000-00014>
29. Flipo RM, Cotton A. Sarcoidotic dactylitis [Article in French]. *Rev Med Interne*. 1995;16(9):724-5. [http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663\(96\)80778-8](http://dx.doi.org/10.1016/0248-8663(96)80778-8)
30. Rúa-Figueroa I, Gantes MA, Erausquin C, Mhaidli H, Montesdeoca A. Vertebral sarcoidosis: clinical and imaging findings. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(5):346-52. PMID:11965598. <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2002.31553>
31. Mostard RL, Prompers L, Weijers RE, van Kroonenburgh MJ, Wijnen PA, Geusens PP, et al. F-18 FDG PET/CT for detecting bone and bone marrow involvement in sarcoidosis patients. *Clin Nucl Med*. 2012;37(1):21-5. PMID:22157023. <http://dx.doi.org/10.1097/RLU.0b013e3182335f9b>
32. Smith K, Fort JG. Phalangeal osseous sarcoidosis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):176-9. [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199801\)41:1<176::AID-ART22>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199801)41:1<176::AID-ART22>3.0.CO;2-Y)
33. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*. 2005;127(3):1064-71. PMID:15764796. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.3.1064>

34. Fayad F, Duet M, Orcel P, Lioté F. Systemic sarcoidosis: the "leopard-man" sign. *Joint Bone Spine*. 2006;73(1):109-12. PMID:16256397. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.04.007>
35. Sharma OP. Fatigue and sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999;13(4):713-4. PMID:10362027. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13d01.x>
36. Drent M, Wirsberger RM, de Vries J, van Diejen-Visser MP, Wouters EF, Schols AM. Association of fatigue with an acute phase response in sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999;13(4):718-22. PMID:10362029. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.1999.13d03.x>
37. Tohme-Noun C, Le Breton C, Sobotka A, Boumenir ZE, Milleron B, Carrette MF, et al. Imaging findings in three cases of the nodular type of muscular sarcoidosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(4):995-9. PMID:15385292. <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.183.4.1830995>
38. Akasbi N, Tahiri L, Daoudi A, Bendahou M, Harzy T. Frohse's arcade syndrome revealing sarcoidotic myopathy. *Joint Bone Spine*. 2011;78(5):522-3. PMID:21549630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.03.007>
39. Zisman DA, Biermann JS, Martinez FJ, Devaney KO, Lynch JP 3rd. Sarcoidosis presenting as a tumorlike muscular lesion. Case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1999;78(2):112-22. <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-199903000-00002>
40. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, McPhail G, Rennie MJ, Round J, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983;18(2):155-66. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x>
41. Maples CJ, Counselman FL. Lupus pernio. *J Emerg Med*. 2007;33(2):187-9. PMID:17692772. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jemermed.2006.11.015>
42. Mansour MJ, Al-Hashimi I, Wright JM. Coexistence of Sjögren's syndrome and sarcoidosis: a report of five cases. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(6):337-41. PMID:17559494. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00530.x>
43. Visser H, Vos K, Zanelli E, Verduyn W, Schreuder GM, Speyer I, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(6):499-504. PMID:12006321 PMCID:PMC1754119. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.6.499>
44. Baughman RP, Janovcik J, Ray Et Al M. Calcium and vitamin D metabolism in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2013;30(2):113-20. PMID:24071882
45. Conron M, Young C, Beynon HL. Calcium metabolism in sarcoidosis and its clinical implications. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(7):707-13. <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/39.7.707>
46. Rajakariar R, Sharples EJ, Raftery MJ, Sheaff M, Yaqoob MM. Sarcoid tubulo-interstitial nephritis: long-term outcome and response to corticosteroid therapy. *Kidney Int*. 2006;70(1):165-9. PMID:16688117. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001512>
47. Moudgil A, Przygodzki RM, Kher KK. Successful steroid-sparing treatment of renal limited sarcoidosis with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol*. 2006;21(2):281-5. PMID:16362392. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-2086-3>
48. Ahmed MM, Mubashir E, Dossabhoy NR. Isolated renal sarcoidosis: a rare presentation of a rare disease treated with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1346-9. PMID:16850114. <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-006-0357-4>
49. Montemurro L, Fraioli P, Riboldi A, Delpiano S, Zanni D, Rizzato G. Bone loss in prednisone treated sarcoidosis: a two-year follow-up. *Ann Ital Med Int*. 1990;5(3 Pt 1):164-8 PMID:2288818
50. Sweiss NJ, Lower EE, Korsten P, Niewold TB, Favus MJ, Baughman RP. Bone health issues in sarcoidosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13(3):265-72. PMID:21327743 PMCID:PMC3311464. <http://dx.doi.org/10.1007/s11926-011-0170-1>
51. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1515-26. PMID:20662044. <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20295>

Sobre os autores

Akasbi Nessrine

Médica. Hospital Universitário Hassan II, Fez, Marrocos.

Abourazzak Fatima Zahra

Professora. Hospital Universitário Hassan II, Fez, Marrocos.

Harzy Taoufik

Chefe do Departamento de Reumatologia. Hospital Universitário Hassan II, Fez, Marrocos.