

Filipa Costa<sup>1</sup>  
Ana Arrobas<sup>2</sup>

### Sarcoidose extratorácica

#### *Extra-thoracic sarcoidosis*

Recebido para publicação/received for publication: 07.02.23

Aceite para publicação/accepted for publication: 07.07.20

#### Resumo

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de etiologia desconhecida, caracterizada histologicamente pela presença de granulomas não caseosos nos órgãos envolvidos. Trata-se de uma doença que pode envolver praticamente qualquer órgão, manifestando-se de múltiplas formas e apresentando-se a várias especialidades clínicas. O envolvimento extratorácico isolado é raro (10%), surgindo mais frequentemente associado ao envolvimento pulmonar ou dos gânglios linfáticos mediastínicos.

A nível extratorácico pode ocorrer, entre outros, envolvimento do fígado (50-80%), baço (40-80%), olho (20-50%), nódulos linfáticos periféricos (30%), pele (25%), sistema nervoso (10%), coração (5%), rim e aparelho músculo-esquelético, nem sempre cur-

#### Abstract

Sarcoidosis is a multisystemic granulomatous disease of unknown aetiology, characterized by the presence of non-caseating epithelioid cell granulomas on tissue biopsy of affected organs. It may involve any organ, presenting in multiple forms to clinicians of different specialities.

In its extra-thoracic form it may involve the liver (50-80%), spleen (40-80%), eye (20-50%), extra-thoracic lymph nodes (30%), skin (25%), nervous system (10%), heart (5%), kidney, muscle and bone, sometimes without symptoms. The presence of extra-thoracic disease may affect the prognosis and treatment options for sarcoidosis.

The authors present a review of the major extra-thoracic manifestations of sarcoidosis regarding its clini-

<sup>1</sup> Interna do Internato Complementar de Pneumologia

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar Graduada de Pneumologia

Serviço de Pneumologia,  
Centro Hospitalar de Coimbra  
(Director: Dr. Jorge Pires)  
Quinta dos Vales  
São Martinho do Bispo  
3046-853 Coimbra

sando com sintomatologia. A presença de envolvimento extratorácico afecta muitas vezes o prognóstico e a atitude terapêutica da sarcoidose.

Os autores fazem uma revisão das principais manifestações extratorácicas da sarcoidose, abordando as suas manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, seguimento e prognóstico.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 127-140**

**Palavras-chave:** Sarcoidose, extratorácica.

cal presentation, diagnosis, treatment, follow-up and prognosis.

**Rev Port Pneumol 2008; XIV (1): 127-140**

**Key-words:** Sarcoidosis, extra-thoracic.

## Introdução

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica de causa desconhecida que surge tipicamente em adultos jovens (20-40 anos), embora possa ocorrer em qualquer idade. Manifesta-se de múltiplas formas, apresentando-se a várias especialidades clínicas. A variabilidade das manifestações clínicas depende da raça, duração, localização e extensão da doença e actividade do processo granulomatoso<sup>1</sup>. Pode envolver praticamente qualquer órgão do organismo, sendo no entanto mais frequente o envolvimento do pulmão e dos gânglios linfáticos intratorácicos, associado ou não ao envolvimento extratorácico<sup>1</sup> (Quadro I). Como predomina o envolvimento pulmonar, são os pneumologistas que mais frequentemente seguem estes doentes, devendo haver por parte do médico um conhecimento global das manifestações desta patologia para que possa ser realizada uma avaliação e seguimento o mais completo possível.

Nem sempre o envolvimento de um determinado órgão origina sintomatologia. A ní-

**Quadro I** – Órgãos envolvidos pela sarcoidose (adaptado de 1)

Intratorácico
Nódulos linfáticos mediastínicos (95-98%)
Pulmão (>90%)
Pleura (frequente, mas <10% sintomáticos)
Extratorácico
Fígado (50-80%)
Baço (40-80%)
Olho (20-50%)
Nódulos linfáticos periféricos (30%)
Pele (25%)
Sistema nervoso (10%)
Coração (5%)
Rim
Músculo e osso
Outros

vel de cada órgão, as manifestações clínicas resultam da localização e extensão dos granulomas e do seu efeito de massa, da actividade metabólica das células dos granulomas, de vasculite e da distorção causada pela fibrose. Qualquer que seja o órgão envolvido, o diagnóstico de sarcoidose baseia-se na existência de uma história clínica compatível, em acha-

dos radiológicos característicos, evidência histológica de granulomas não caseosos e exclusão de outras doenças capazes de produzir um quadro clínico, radiológico ou histológico semelhante<sup>2</sup>. O tratamento deverá ser ponderado com base no órgão envolvido, nas manifestações clínicas e no prognóstico.

### Sarcoidose hepática

Cinquenta a oitenta por cento dos doentes com sarcoidose apresentam envolvimento hepático assintomático (presença de granulomas na biópsia), mas o envolvimento clínico ocorre em apenas 10-20%<sup>3</sup>. Mais frequentemente, ocorre elevação assintomática da fosfatase alcalina,  $\gamma$ -GT e mais raramente das transaminases<sup>4</sup>. A febre, o mal-estar e a fadiga são sintomas comuns. Mais raras são hepatomegalia (20%), insuficiência hepática, hipertensão portal e colestase com icterícia<sup>1</sup>. Em casos raros a sarcoidose pode associar-se a colangite esclerosante primária ou a cirrose biliar primária, diagnosticadas pela presença de títulos elevados de anticorpos antimicrosossomais e antimitocondriais<sup>3</sup>.

Dada a frequência do envolvimento hepático assintomático, faz parte da avaliação inicial e da avaliação periódica anual dos doentes com sarcoidose o doseamento da fosfatase alcalina, da  $\gamma$ -GT e das transaminases. A biópsia hepática não está recomendada, dada a sua baixa especificidade. O diagnóstico diferencial de granulomas hepáticos faz-se com diversas patologias, como tuberculose, infecções fúngicas, reacção secundária a fármacos, linfoma, cirrose biliar primária e hepatite granulomatosa idiopática<sup>4</sup>.

A elevação assintomática isolada das provas de função hepática não implica que seja iniciada terapêutica, devendo apenas manter-

-se vigilância<sup>5</sup>. O tratamento só está indicado em casos sintomáticos e consiste na administração de corticosteróides ou imunossuppressores<sup>3</sup>. A terapêutica corticosteróide é também eficaz no controlo da febre, mal-estar e fadiga. Deve ser iniciada com doses altas de prednisolona que se vão reduzindo ao longo de vários meses para uma dose de manutenção de 5-10mg/dia<sup>6</sup>. O uso de metotrexato deverá ser evitado nesta situação, devido à toxicidade hepática<sup>3</sup>. A presença de insuficiência hepática, hipertensão portal e a colestase com icterícia são indicadoras de uma má resposta à corticoterapia e de um mau prognóstico<sup>7</sup>. O transplante hepático pode ser realizado em situações terminais de insuficiência hepática<sup>8</sup>.

### Sarcoidose esplénica

Apesar de a existência de granulomas a nível esplénico ser frequente (40-80%)<sup>9</sup>, o envolvimento sintomático é raro (<5%), ocorrendo sob a forma de esplenomegalia com citopenias (anemia, leucopenia, trombocitopenia ou pancitopenia) e dor abdominal no hipocôndrio esquerdo. O diagnóstico é clínico e radiológico e o tratamento com corticosteróides só deve ser considerado em casos de hiperesplenismo ou esplenomegalia maciça<sup>10</sup>. Em casos excepcionais, poderá ser necessária esplenectomia<sup>11</sup>.

### Sarcoidose ocular

O envolvimento ocular na sarcoidose surge em 20-50% dos doentes, podendo ocorrer em qualquer fase da doença e precedendo muitas vezes o diagnóstico (muitos casos de uveíte idiopática vêm mais tarde a revelar-se manifestações de sarcoidose)<sup>12</sup>.

---

**O tratamento deverá ser ponderado com base no órgão envolvido, nas manifestações clínicas e no prognóstico**

Qualquer estrutura do olho pode estar envolvida pelo processo granulomatoso, originando diversas manifestações clínicas ou podendo ocorrer na forma assintomática. Em 25-75% dos casos, o envolvimento ocular manifesta-se sob a forma de uma uveíte (anterior/intermédia/posterior), mais frequentemente de aparecimento agudo (80%). A uveíte anterior aguda caracteriza-se por dor ocular aguda, fotofobia, diminuição da acuidade visual e olho vermelho<sup>13</sup>, embora possa ser assintomática em 34% dos casos<sup>12</sup>. O exame oftalmológico revela um *flush* perilímbico, precipitados de queratina, leucócitos e manchas proteínáceas no humor aquoso com uma pupila ligeiramente miótica. A uveíte anterior crónica ocorre geralmente em indivíduos mais idosos e é mais frustrante<sup>13</sup>.

A vitreíte é a principal manifestação do envolvimento do segmento posterior do olho, observando-se com frequência opacidades “em colar de pérolas” ou em “bola de neve”<sup>13</sup>. Pode também ocorrer periflebite da retina, iridociclite e coriorretinite. A lesão retiniana mais frequente caracteriza-se por infiltrados amarelos, tipo cera, ou os infiltrados coróides localizados à volta das veias da retina denominados *taches de bouge* ou “pingos de vela”<sup>13</sup>.

O envolvimento do nervo óptico é raro, podendo originar em fases mais avançadas atrofia. A papilite, o papiledema secundário ao aumento da pressão intracraniana e a neovascularização podem ocorrer<sup>13</sup>. O envolvimento dos nervos motores oculares (III, IV e VI pares cranianos) é mais frequente e geralmente unilateral.

As alterações da córnea incluem espessamento, queratopatia em banda, espessamento do estroma e queratite intersticial. As

cataratas podem resultar de inflamação crónica ou do uso dos corticosteróides<sup>14</sup>. O glaucoma pode desenvolver-se na sequência da uveíte<sup>14</sup>.

A inflamação e o aumento das glândulas lacrimais ocorre em 15-28% dos doentes com envolvimento ocular, sendo geralmente assintomática mas podendo cursar com uma queratoconjuntivite *sicca* (“olho seco”)<sup>13</sup>. O envolvimento conjuntival ocorre em 6-40% dos casos, manifestando-se como nódulos macroscópicos ou microscópicos amarelo-pálido na conjuntiva (foliculos conjuntivais)<sup>12</sup>. O envolvimento granulomatoso da pele das pálpebras surge na forma de pequenos nódulos.

Dada a possibilidade de lesões oculares irreversíveis, a frequência do envolvimento ocular pela sarcoidose e o facto de este envolvimento poder ser assintomático faz parte da avaliação inicial e da avaliação anual de seguimento de todos os doentes com sarcoidose a realização de exame oftalmológico que deverá incluir exame oftalmológico com lâmpada em fenda, medição da pressão intraocular, gonioscopia e oftalmoscopia indirecta<sup>12</sup>.

Em doentes com diagnóstico de sarcoidose estabelecido, o aparecimento de sintomas oculares ou alterações no exame oftalmológico que sejam compatíveis com esta patologia é suficiente para fazer o diagnóstico de sarcoidose ocular, desde que outras etiologias possíveis sejam excluídas<sup>12</sup>. Em doentes que surjam com uma uveíte inexplicada ou com outra alteração sugestiva, o diagnóstico de sarcoidose deve ser considerado, devendo ser realizada uma avaliação global, de forma a detectar o envolvimento de outros órgãos e realizar biópsias nesses locais<sup>12</sup>. A biópsia ocular é um procedimento invasivo com al-

guns riscos, sendo por isso raramente realizada. A biópsia às cegas da conjuntiva tem uma boa rentabilidade (33%), podendo ser aumentada (66%) quando há nódulos visíveis macroscopicamente (folículos conjuntivais). Reveste-se de menos complicações do que a biópsia ocular, o que a torna uma alternativa válida<sup>12</sup>.

O tratamento da sarcoidose ocular é obrigatório, devendo preferir-se, se possível, o tratamento tópico com cicloplégicos, anti-inflamatórios não esteróides e corticosteróides<sup>12</sup>. Caso não haja melhoria com o tratamento tópico ou em casos de lesões de maior gravidade, deverão ser associados corticosteróides sistémicos (40mg/dia de prednisolona ou equivalente com desmame em 6-12 meses)<sup>12</sup>. Em alternativa à corticoterapia, podem ser usados o metotrexato e a ciclosporina em dose semelhante à utilizada no tratamento da sarcoidose pulmonar<sup>3</sup>. O tratamento deverá ser mantido enquanto persistir a inflamação e nunca deverá ter uma duração inferior a 1 ano<sup>12</sup>.

### **Sarcoidose dos gânglios linfáticos periféricos**

Praticamente qualquer cadeia linfática pode estar envolvida pela sarcoidose. Os gânglios linfáticos extratorácicos mais frequentemente envolvidos são os das cadeias cervicais, axilares, supraclaviculares e epitrocleares. As adenopatias são tipicamente móveis, firmes, não dolorosas e não ulceram nem fistulizam<sup>9</sup>. Ocasionalmente (<10%), as adenopatias podem atingir grandes dimensões podendo ser erradamente atribuídas a um linfoma<sup>15</sup>. Adenopatias abdominais são detectadas num terço dos doentes por TAC abdominal<sup>16</sup>.

### **Sarcoidose cutânea**

O envolvimento cutâneo isolado ocorre em 1/3 dos doentes na altura da apresentação, mas o envolvimento de outros órgãos surge geralmente ao fim de alguns meses ou anos<sup>17</sup>.

Apesar de qualquer lesão cutânea poder corresponder a uma manifestação de sarcoidose, o envolvimento da pele surge mais frequentemente sob a forma de eritema nodoso (15-34%), geralmente associado a adenopatias hilares bilaterais e poliartralgias, constituindo a síndrome de Löfgren. O eritema nodoso caracteriza-se pela presença de nódulos vermelhos, duros e dolorosos, que se vão tornando arroxeados à medida que desaparecem e que surgem tipicamente nos membros inferiores<sup>11</sup>. Apesar de não ser tão frequente, a lesão mais típica da sarcoidose cutânea é o lúpus pérmio (4-9%), caracterizado por lesões vermelho-arroxeadas ou violáceas indolentes que afectam o nariz, região malar, orelhas e testa, encontrando-se frequentemente associado a fibrose pulmonar. As erupções máculo-papulares, placas, pápulas, nódulos subcutâneos e úlceras também podem ocorrer, sobretudo na face, tronco e superfície de extensão dos membros<sup>9</sup>. É muito frequente a formação de cicatrizes quelóides e o prurido. Muitas vezes estas lesões surgem em cicatrizes antigas, em tatuagens e em locais traumatizados<sup>17</sup>.

Para fazer o diagnóstico de sarcoidose cutânea, é essencial realizar um exame exaustivo da pele para identificar as lesões. Depois de identificadas, a biópsia permite o diagnóstico. Existem dois tipos de lesões: as específicas que mostram granulomas não caseosos no exame anatomopatológico, e as não específicas que não apresentam granulomas na avaliação histológica. São exemplo de le-

---

**Qualquer cadeia linfática pode estar envolvida pela sarcoidose**

sões específicas as erupções máculo-papulares, as lesões nodulares subcutâneas, a infiltração de cicatrizes antigas, as placas cutâneas e o lúpus pérmio<sup>18</sup>. Entre as lesões não específicas, encontram-se o eritema nodoso (causado por uma vasculite por imunocomplexos), o eczema numular, o eritema multiforme, a *calcinosis cutis*<sup>19</sup>.

A decisão de tratar as manifestações cutâneas da sarcoidose depende da localização e da natureza das lesões. O tratamento está indicado exclusivamente nos casos de lesões progressivas e desfigurantes e/ou de lesões localizadas em zonas expostas. Nas restantes lesões, que envolvam apenas os membros e tronco ou que não sejam desfigurantes, o tratamento deve ser evitado<sup>17</sup>. Para o eritema nodoso é suficiente utilizar anti-inflamatórios não esteróides ou corticosteróides por um curto período de tempo, já que são lesões que resolvem em semanas a meses. Nas lesões crónicas localizadas, deverão ser usados corticosteróides tópicos semanais (apesar de pouco eficazes, há melhoria da eficácia se forem utilizados pensos hidrocolóides oclusivos<sup>20</sup>) ou corticosteróides intralesionais (triancinolona mensal na concentração de 5-10mg/mL<sup>16</sup>), podendo causar como efeito secundário hipopigmentação e atrofia cutânea. Nas lesões extensas e desfigurantes deve usar-se terapêutica sistémica<sup>16</sup>: corticosteróides sistémicos<sup>21</sup>, clorocina<sup>22</sup>, hidroxiclорocina (200 mg/d)<sup>23</sup>, metotrexato<sup>24</sup>, azatioprina<sup>1</sup> (em doses semelhantes às utilizadas no tratamento da sarcoidose pulmonar), alopurinol<sup>25</sup> e talidomida<sup>26</sup>. A realização de cirurgia estética nestes doentes deve ser bem ponderada, uma vez que é frequente o desenvolvimento de quelóides e a recidiva da sarcoidose nas cicatrizes.

## Neurossarcoidose

Apesar de o envolvimento clínico ocorrer em 5-10% dos doentes, o envolvimento assintomático ou subclínico pode atingir cerca de metade<sup>27</sup>.

Qualquer estrutura nervosa pode ser atingida, mas predomina o envolvimento das estruturas da base do cérebro<sup>1</sup>: hipotálamo, hipófise e pares cranianos (por ordem decrescente de frequência: nervo facial, óptico, vestibulococlear, glossofaríngeo, vago, oculomotor, trigémio, hipoglosso, abducens, acessório e troclear)<sup>28</sup>. Pode ainda afectar as meninges, parênquima cerebral, tronco cerebral, camada subependimial dos ventrículos cerebrais, plexos coróides, nervos periféricos e vasos sanguíneos que nutrem as estruturas nervosas<sup>27</sup>. O envolvimento destas estruturas pode originar uma grande variedade de manifestações clínicas: parestesia facial uni ou bilateral (paralisia de Bell, mais frequente), envolvimento do nervo óptico (diminuição da acuidade visual, papiledema), diabetes insípida central, alterações tiroideias (hipotireoidismo por alterações hipotalâmicas), alterações adrenais ou gonadais (síndrome galactorreia-amenorreia), alterações do sono, apetite, sede, temperatura e libido, problemas cognitivos e comportamentais, demência, sintomas psiquiátricos, encefalopatia, convulsões, hidrocefalia, cefaleias, ataxia, mielopatia, neuropatia periférica e meningite aguda ou crónica asséptica. Cerca de 1/3 dos doentes com neurossarcoidose apresentam múltiplas lesões neurológicas associadas<sup>27</sup>.

A suspeita de neurossarcoidose deve ser levantada em doentes com sarcoidose activa ou inactiva que surjam com sintomas neurológicos, já que a existência de neurossarcoidose isolada é muito rara. Para auxiliar

Qualquer estrutura nervosa pode ser atingida, mas predomina o envolvimento das estruturas da base do cérebro

o diagnóstico podem ser realizadas RMN com gadolínio (as alterações surgem como imagens hiperdensas em T1), análise do LCR (revela pleiocitose, proteínas elevadas, glicose diminuída e enzima de conversão da angiotensina aumentada)<sup>28</sup>, electroencefalografia, angiografia, potenciais evocados, estudos da condução nervosa, electromiografia e biópsia de nervos periféricos, de acordo com os sintomas apresentados. A biópsia cerebral, meníngea ou da medula só se justifica se a suspeita clínica for muito forte e não houver outros locais envolvidos por sarcoidose ou se o agravamento clínico for muito rápido<sup>27</sup>. No Quadro II apresentam-se os critérios de diagnóstico para neurosarcoidose.

Não existem linhas de orientação no que diz respeito ao tratamento da neurosarcoidose<sup>27</sup>. No entanto, parece ser consensual que, à excepção da paralisia de Bell, na maioria dos casos resolve sem necessidade de corticoterapia<sup>29</sup>, o tratamento é mandatário e deve ser iniciado o mais precocemente possível. As opções terapêuticas consistem nos corticosteróides e nos imunossuppressores, devendo usar-se doses tão ou mais elevadas

do que as usadas para o tratamento da sarcoidose pulmonar. O tratamento com corticosteróides deverá ser feito na maioria das situações com doses de 1 mg/kg/dia de prednisolona ou equivalente. Nos casos de parésia do facial, miopatia ou neuropatia deverão utilizar-se doses de 0,5 mg/kg/d de prednisolona ou equivalente durante 4 semanas. Para lesões parenquimatosas ou meníngeas, estão indicadas doses de 1-1,5 mg/kg/d de prednisolona, devendo ser preferido o tratamento endovenoso no caso de sintomas rapidamente progressivos<sup>27</sup>. Em alternativa ou em associação com os corticosteróides poderá usar-se a azatioprina, metotrexato, clorambucil, ciclofosfamida, clorocina, hidroxilclorocina, pentoxifilina, ou talidomida<sup>30</sup>. O tratamento deverá ser mantido durante toda a vida com doses de manutenção de prednisolona de 10mg/dia<sup>30</sup>. Em casos seleccionados poderão realizar-se outros tratamentos: cirurgia, drenagem ventricular, radioterapia, tratamento hormonal. O envolvimento dos pares cranianos, da hipófise e do hipotálamo está geralmente associado a uma melhor resposta ao tratamento e a um melhor prognóstico<sup>1</sup>.

---

**Não existem linhas de orientação no que diz respeito ao tratamento da neurosarcoidose**

**Quadro II – Critérios de diagnóstico de neurosarcoidose (adaptado de 27)**

**Critérios de diagnóstico para a neurosarcoidose<sup>27</sup>:**

**a) Doentes com sintomas neurológicos e sarcoidose sistémica activa diagnosticada:**

Assumem-se as alterações neurológicas como manifestações de neurosarcoidose e deve ser iniciado tratamento. Caso não haja resposta ao tratamento, o diagnóstico deve ser revisto e tentada a confirmação histológica através da biópsia do SNC.

**b) Doentes com sintomas neurológicos e uma história de sarcoidose sem evidência actual de actividade:**

Deve considerar-se a neurosarcoidose como um diagnóstico provável, mas nestes casos é essencial a confirmação histológica (biópsia do SNC) antes de iniciar o tratamento.

**c) Doentes com sintomas neurológicos sem antecedentes de sarcoidose:**

Deve ser realizada história clínica e exame físico completos e pesquisado o envolvimento de outros órgãos. Caso se suspeite de envolvimento de outros órgãos deve ser realizada biópsia nesses locais. Na eventualidade de não haver envolvimento de outros órgãos, então deverá ser realizada biópsia do SNC.

Qualquer estrutura cardíaca pode ser afectada, sendo mais frequente o envolvimento do sistema de condução

### Sarcoidose cardíaca

O envolvimento cardíaco (5% dos doentes) pode ocorrer em qualquer altura da história natural da doença, podendo existir na ausência de outro envolvimento intratorácico<sup>31</sup>. É geralmente subclínico, devendo ser suspeitado em doentes jovens com arritmias ou disfunção cardíaca. É mais frequente nos japoneses do que nos caucasianos ou afro-americanos<sup>32</sup> e é responsável por cerca de 15% das mortes atribuídas à sarcoidose<sup>33</sup>.

As manifestações clínicas dependem da localização e da extensão do envolvimento cardíaco e variam do assintomático, à síncope, morte súbita ou insuficiência cardíaca. Qualquer estrutura cardíaca pode ser afectada, sendo mais frequente o envolvimento do sistema de condução que origina ectopia ventricular (47%), taquicardia ventricular (21%), bloqueio auriculoventricular (48%) e arritmias supraventriculares (25%)<sup>34</sup>. O bloqueio auriculoventricular e a taquicardia ventricular no seu conjunto são responsáveis por 48% das mortes por sarcoidose cardíaca<sup>34</sup>. Pode surgir também insuficiência cardíaca por disfunção diastólica devida a infiltração maciça por granulomas ou fibrose do miocárdio, disfunção valvular (mais frequente a insuficiência ou prolapso mitral por infiltração granulomatosa dos músculos papilares), hipertrofia localizada, movimentos anormais da parede difusos ou localizados, aneurismas ventriculares, miocardiopatia restritiva, pericardite e derrame pericárdico<sup>32</sup>.

Dado o risco de morte súbita por arritmia, o diagnóstico deverá ser iniciado pela realização de um ECG que é obrigatório na avaliação inicial e na avaliação anual dos doentes com sarcoidose. Caso surjam alterações electrocardiográficas, está indicada a realização de Hol-

ter e/ou ecocardiografia e, eventualmente, de um cintigrama <sup>201</sup>Ta<sup>1</sup>. O cintigrama com tálio sugere fortemente o diagnóstico se for evidente o fenómeno de redistribuição reversa: defeitos focais no miocárdio em repouso que desaparecem com o exercício ou com a administração de dipiridamol<sup>35</sup>. Em situações específicas e de acordo com os sinais e sintomas apresentados, poderá eventualmente ser necessário realizar estudos electrofisiológicos, RMN ou angiografia coronária. A biópsia endomiocárdica percutânea é o *gold standard* para o diagnóstico de sarcoidose cardíaca, ainda que a rentabilidade seja baixa (25-50%)<sup>34</sup> e esteja associada a complicações graves. Por limitações técnicas, as amostras são colhidas da porção apical do septo e da parede livre direita, embora a sarcoidose atinja preferencialmente o septo basal e a parede livre esquerda<sup>31</sup>. No Quadro III apresentam-se os critérios de diagnóstico para a sarcoidose cardíaca.

O tratamento é obrigatório e consiste em diminuição do processo inflamatório granulomatoso, bem como no controle das arritmias e insuficiência cardíaca<sup>36</sup>. A terapêutica anti-inflamatória tem por base a administração de corticosteróides. Existe ainda controvérsia quanto à dose inicial e duração da terapêutica, mas não existe dúvida quanto à sua eficácia<sup>31</sup>. O tratamento deverá ser iniciado com doses de 1 mg/kg/d de prednisolona, reduzidas em 6 meses para 10-15 mg/d. Em alternativa ou em associação à corticoterapia poderá utilizar-se a clorocina, hidroxiclорocina, metotrexato ou a azatioprina (em dose semelhante à utilizada no tratamento da sarcoidose pulmonar). O tratamento deve ser mantido durante pelo menos 2 anos e alguns autores sugerem mesmo durante toda a vida, dependendo da resposta<sup>31</sup>. Existem ainda outros tratamentos que podem ser utiliza-

**Quadro III** – Critérios de diagnóstico para sarcoidose cardíaca (adaptado de 54)

<b>Critérios de diagnóstico para sarcoidose cardíaca:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstração histológica de granulomas epitelióides sem necrose caseosa em fragmentos de biópsia endomiocárdica ou cirúrgica.</li> </ul>
Ou
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Em doentes com sarcoidose extracardíaca demonstração de a) ou <math>\geq 1</math> dos itens de b-e):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bloqueio completo de ramo direito, desvio esquerdo do eixo, bloqueio AV, taquicardia ventricular, batimentos ventriculares prematuros ou anomalias do segmento ST-T ou das ondas Q no ECG</li> <li>b) Mobilidade anormal da parede cardíaca, adelgaçamento regional da parede ou dilatação do VE na ecocardiografia</li> <li>c) Defeito de perfusão detectado no cintigrama miocárdico com <math>^{201}\text{Tl}</math> ou acumulação anormal de citrato <math>^{67}\text{Ga}</math> ou <math>^{99\text{m}}\text{Tc-PYP}</math> no cintigrama miocárdico</li> <li>d) Pressão intracardíaca anormal, baixo débito cardíaco, mobilidade anormal da parede ou diminuição da fracção de ejeção do VE no cateterismo</li> <li>e) Fibrose intersticial ou infiltração celular de grau moderado na biópsia do miocárdio se os achados não forem específicos</li> </ul> </li> </ul>

dos, nomeadamente anti-arrítmicos (preferencialmente a amiodarona), inotrópicos, *pacemaker*, cardioversores-desfibrilhadores implantáveis e cirurgia<sup>31</sup>.

O transplante cardíaco está indicado em doentes com insuficiência cardíaca severa resistente à terapêutica médica. Existe recorrência da sarcoidose cardíaca no coração transplantado mas que geralmente responde à terapêutica intensiva com corticosteróides<sup>31</sup>. Mesmo que haja melhoria com a terapêutica administrada, o doente deverá ser mantido em vigilância apertada durante toda a vida, dado o risco de reactivação da doença<sup>36</sup>.

### **Sarcoidose renal e alterações do metabolismo do cálcio**

O envolvimento renal clínico é raro, apesar de 20% dos doentes com sarcoidose apresentarem granulomas na biópsia. Mais frequentes são as alterações no metabolismo do cálcio: 50% dos doentes têm hipercalcúria e 10% hipercalcemia assintomáticas<sup>37</sup>.

Estas alterações são consequência das modificações do metabolismo da vitamina D causada pela formação de granulomas: a vitamina D produzida em excesso pelos macrófagos activados nos granulomas condiciona um aumento da absorção do cálcio a nível intestinal, conduzindo à hipercalcemia e à hipercalcúria<sup>38</sup>.

O envolvimento renal da sarcoidose pode originar nefrite intersticial granulomatosa, glomerulonefrite membranosa e proliferativa com formação de crescentes, nefropatia por IgA (doença de Berger), glomerulosclerose focal, tubulopatia, diabetes insípida nefrogénica, insuficiência renal ou vasculite das artérias renais que pode conduzir a hipertensão arterial<sup>9</sup>. Como consequência da hipercalcemia e da hipercalcúria, pode surgir envolvimento do aparelho urinário com nefrocalcinose e urolitíase (14%), com ou sem uropatia obstrutiva<sup>37</sup>.

Para avaliação do envolvimento renal que poderá causar disfunção grave, deverá ser realizado em todos os doentes com sarcoi-

***O transplante cardíaco está indicado em doentes com insuficiência cardíaca severa resistente à terapêutica médica***

dose o doseamento da calcemia, da calciúria das 24 horas, da ureia e da creatinina na altura do diagnóstico e anualmente. Em casos seleccionados, poder-se-á realizar ecografia renal e, eventualmente, biópsia renal<sup>37</sup>.

O tratamento da sarcoidose com alterações do metabolismo do cálcio ou com envolvimento renal, mesmo que assintomático, é obrigatório. Deverão ser adoptadas medidas higieno-dietéticas para diminuir a hipercalcemia e a hipercalcúria: diminuição do consumo de alimentos ricos em cálcio (queijo, leite, iogurtes, etc.), não ingerir suplementos de vitamina D, evitar a exposição solar e ingerir grande quantidade de fluidos para facilitar a excreção do cálcio<sup>38</sup>. Nas formas mais ligeiras, estas medidas são suficientes<sup>11</sup>. Nas formas mais graves deverá ser iniciada terapêutica com corticosteróides na dose de 20-40mg/dia de prednisolona ou equivalente<sup>11</sup>. O nível de cálcio geralmente reduz-se dentro de 2 semanas e a dose de corticosteróides, pode ser gradualmente diminuída assim que os níveis normalizem<sup>39</sup>. Como alternativa ao tratamento com corticosteróides podem ser usadas a clorocina<sup>40</sup>, hidroxiclорocina<sup>39</sup>, cetoconazol<sup>41</sup> e quelantes do cálcio. Não deve ser administrado cálcio ou vitamina D devido às alterações já referidas no metabolismo do cálcio. Em situações específicas existem outras alternativas terapêuticas: descompressão urológica, hemodiálise e, eventualmente, transplante renal.

### **Sarcoidose músculo-esquelética**

As manifestações músculo-esqueléticas da sarcoidose podem ocorrer em qualquer altura da história natural da doença, podendo associar-se ou não a outras manifestações. O

envolvimento destas estruturas é geralmente subclínico ou não reconhecido clinicamente, dada a inespecificidade dos sintomas<sup>42</sup>.

São frequentes a dor articular (25-39%), a periartrite e a artrite<sup>43</sup>. A artrite aguda afecta principalmente as articulações tibio-társicas e os joelhos, podendo atingir também os cotovelos e pulsos<sup>44</sup>. É geralmente migratória, intermitente e aditiva, associando-se à síndrome de Löfgren e resolvendo na maioria dos casos ao fim de 6 meses<sup>44</sup>. A artrite crónica é rara (0,2%), quase exclusiva da raça negra, podendo ser poliarticular, oligoarticular ou monoarticular. É geralmente simétrica, não destrutiva e afecta mais frequentemente as pequenas articulações das mãos e dos pés, principalmente nas falanges proximais (dactilite sarcóide), estando muitas vezes associada a envolvimento cutâneo e a distrofia ungueal. Pode também envolver pulsos, joelhos e articulações tibio-társicas<sup>44</sup> e, ocasionalmente, pode ser destrutiva. Surge muitas vezes associada a envolvimento sinovial e a tenossinovite<sup>42</sup>. O envolvimento ósseo ocorre com maior frequência nas mãos e nos pés sob a forma de lesões ósseas quísticas, associadas a reabsorção cálcica do periósteo. É geralmente assintomático, mas pode causar dor e edema dos locais afectados<sup>11</sup>. Pode também envolver, embora mais raramente, crânio, vértebras, pélvis, costelas, ossos próprios do nariz, tibia e fémur<sup>44</sup>. Encontra-se muitas vezes associado à sarcoidose cutânea crónica ou a envolvimento multivisceral<sup>44</sup>, apresentando um mau prognóstico, com taxas de remissão de 13% aos 2 anos<sup>45</sup>.

O envolvimento muscular na sarcoidose é frequente (50-80% dos doentes na biópsia), mas geralmente assintomático, e in-

---

**O envolvimento ósseo ocorre com maior frequência nas mãos e nos pés sob a forma de lesões ósseas quísticas**

clui nódulos palpáveis dolorosos, miosite aguda granulomatosa ou miopatia crónica (miosite sarcóide), originando mialgias, fraqueza muscular proximal e atrofia muscular<sup>42</sup>.

Na suspeita de envolvimento músculo-esquelético deverá ser realizado Rx de mãos e de outras articulações afectadas, electromiografia e/ou biópsia muscular. Na artrite crónica, a análise do líquido sinovial revela características inflamatórias com predomínio de mononucleares ou polimorfonucleares e a biópsia sinovial mostra granulomas sem necrose caseosa<sup>44</sup>. Para o envolvimento ósseo, o cintigrama com <sup>201</sup>Tl é superior ao Rx na avaliação das lesões<sup>44</sup>.

A base do tratamento dos sintomas articulares da sarcoidose são os anti-inflamatórios não esteróides e a colchicina<sup>44</sup>. Nas artrites muito sintomáticas não responsivas aos anti-inflamatórios não esteróides, poderão ser usados corticosteróides tópicos intra-articulares ou corticosteróides sistémicos. Na artrite crónica, como alternativa aos corticosteróides poderão ser usadas hidroxilclorocina, metotrexato em baixa dose (10mg/semana)<sup>46</sup> ou azatioprina (em dose semelhante à utilizada no tratamento da sarcoidose pulmonar)<sup>42</sup>. Outros tratamentos incluem calcitonina, bifosfonatos e sinovectomia.

O envolvimento muscular e ósseo necessita de tratamento com corticosteróides, embora a resposta seja má. Como alternativa, o metotrexato tem mostrado bons resultados<sup>46</sup>. Para o envolvimento ósseo, pode obter-se alívio sintomático com anti-inflamatórios não esteróides, colchicina e clorocina<sup>42</sup>. Para os doentes com fraqueza muscular, estão indicados programas de fisioterapia<sup>42</sup>.

### Outras manifestações

Dado que a sarcoidose pode atingir praticamente qualquer órgão, muitas outras manifestações clínicas podem surgir. O tratamento geralmente não é necessário, excepto se a doença estiver em estágio muito avançado ou demonstrar progressão. Nestes casos está indicado iniciar corticoterapia oral<sup>11</sup>.

**Envolvimento da parótida (6%) e outras glândulas salivares:** O aumento da parótida associado a uveíte, febre e paralisia do nervo facial denomina-se síndrome de Heerfordt. O envolvimento das glândulas salivares pode causar “boca seca” que se pode tornar um sintoma crónico mesmo após resolução da sarcoidose<sup>47</sup>. O diagnóstico pode ser feito pelo cintigrama com gálio que revela um padrão em panda (captação aumentada nas glândulas lacrimais e salivares)<sup>11</sup>.

**Envolvimento hematológico:** As alterações hematológicas na sarcoidose são frequentes mas raramente sintomáticas<sup>48</sup>. Podem surgir anemia secundária a envolvimento da medula óssea<sup>49</sup>, hiperesplenismo ou anemia hemolítica (5-28%)<sup>48</sup>, leucopenia (40%) com linfopenia (por redistribuição dos linfócitos T para os órgãos envolvidos)<sup>1</sup> ou eosinofilia<sup>48</sup> e trombocitopenia<sup>48</sup>.

**Envolvimento do tracto respiratório superior:** A sarcoidose pode envolver qualquer parte do tracto respiratório superior. Pode estar presente em 18% dos doentes com sarcoidose, mas tem tradução clínica apenas em 6%<sup>9</sup>. Pode ocorrer envolvimento da epiglote, pregas ariteno-epiglóticas, aritnóides, laringe, cordas vocais e região subglótica, manifestando-se frequentemente como rouquidão ou estridor<sup>50</sup>. Caracteriza-se pela existência de úlceras e nódulos na laringoscopia<sup>9</sup>.

---

**A base do tratamento dos sintomas articulares da sarcoidose são os anti-inflamatórios não esteróides e a colchicina**

O envolvimento nasal pode ir da simples hipertrofia da mucosa, sinusite crónica ou epistaxis recorrentes à ulceração, perfuração do septo, destruição da cartilagem nasal, deformidade do nariz (“nariz em sela”) e invasão intracraniana<sup>51</sup>. Manifesta-se como obstrução nasal e rinite seca. Na rinoscopia observam-se micronódulos amarelados no septo e corneto inferior<sup>9</sup>. A sinusite crónica e a congestão nasal tipicamente respondem mal aos descongestionantes nasais<sup>3</sup>.

**Envolvimento auditivo:** Em situações raras, pode ocorrer envolvimento do VIII par craniano que se manifesta por diminuição da acuidade auditiva e vertigens<sup>52</sup>.

**Envolvimento gastrintestinal:** Apesar de raro (1% dos casos), pode ocorrer envolvimento de qualquer parte do tracto gastrintestinal<sup>53</sup>. As manifestações podem incluir: envolvimento pancreático sob a forma de pancreatite ou massa pancreática, envolvimento esofágico com disfagia, envolvimento gástrico com dispepsia e dor epigástrica, envolvimento do intestino delgado e do cólon com dor abdominal, apendicite<sup>3</sup>. Nestes casos, o diagnóstico deverá ser feito por biópsia das zonas afectadas por técnicas endoscópicas<sup>11</sup>.

**Envolvimento da tiróide:** Geralmente não se acompanha de alterações da função tiroideia, embora ocasionalmente possa cursar com hipo ou hipertiroidismo<sup>53</sup>.

**Envolvimento do sistema reprodutor:** No sexo masculino, o envolvimento do sistema reprodutor ocorre em <0,2% dos doentes e inclui massas testiculares, epidídimo-orquite aguda com aumento do volume testicular, azoospermia e impotência causada por sarcoidose do SNC ou neuropatia periférica<sup>3</sup>. No sexo feminino, o atingimento do sistema reprodutor também é raro. O envolvimento dos ovários e do útero pode causar disme-

norreia ou massas pélvicas, o envolvimento do endométrio pode causar metrorragias<sup>3</sup>.

### ***Vasculite de pequenos, médios e grandes vasos***

Existem outras manifestações que não podem ser atribuídas ao envolvimento específico de nenhum órgão, como é o caso dos sintomas constitucionais que surgem em 1/3 dos doentes: febre, sudorese nocturna, arrepios, fadiga, astenia, perda ponderal (2-6kg nas 10-12 semanas anteriores), mal-estar<sup>21</sup>.

### **Conclusões**

Uma vez que a sarcoidose pode afectar praticamente qualquer órgão, qualquer sinal ou sintoma que surja num doente com sarcoidose terá de ser correctamente avaliado, de forma a excluir envolvimento do órgão em causa. O conhecimento das principais manifestações extratorácicas da sarcoidose, do seu diagnóstico e do seu tratamento, permitem ao médico uma melhor vigilância dos doentes com esta patologia multiorgânica, de forma a identificar precocemente alterações subtis, minimizando assim a sua repercussão sobre órgãos vitais.

A decisão de tratar deve basear-se na avaliação do órgão envolvido e na extensão e gravidade da doença. Tal como na sarcoidose pulmonar, o envolvimento extratorácico nem sempre necessita de tratamento. Quando se impõe uma atitude terapêutica, os corticosteróides são os fármacos de eleição, embora existam outras alternativas válidas. Muitas vezes o tratamento tópico é suficiente para suprimir o processo inflamatório.

O prognóstico deverá ser avaliado com base no órgão envolvido, na extensão do envolvimento e na resposta ao tratamento.

**Bibliografia**

1. Costabel U. Sarcoidosis: clinical update. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl 32):56s-68s.
2. Costabel U, Hunninghake GW. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J* 1999; 14:735-7.
3. Moller RD. Rare manifestations of sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32:233-50.
4. James DG, Sherlock S. Sarcoidosis of the liver. *Sarcoidosis* 1994; 11:2-6.
5. Vatti R, Sharma OP. Course of asymptomatic liver involvement in sarcoidosis: role of therapy in selected cases. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:73-6.
6. Israel HL, Goldstein LA. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1973; 79:669-78.
7. Martín Santos JM. Sarcoidosis. *Medicine* 2001; 8(33):1715-22.
8. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Sarcoidosis and transplantation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:16-22.
9. Segorbe Luis A. Sarcoidose. In Marques Gomes MJ, Sotto-Mayor R (Eds.). *Tratado de Pneumologia da Sociedade Portuguesa de Pneumologia*. Lisboa: Permanyer, 2003: 1327-38.
10. Katarina YP, Whitcomb ME. Splenomegaly in sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1980; 140:35-7.
11. Eklund A, Grunewald J. Sarcoidosis. In Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (Eds.). *Respiratory Medicine*, 3rd Edition. London: Saunders, 2003: 1603-20.
12. Ohara K., Judson MA, Baughman RP. Clinical aspects of ocular sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32:188-209.
13. Mayers M. Ocular sarcoidosis. *Int Ophtalmol Clin* 1990; 30:257-63.
14. Jabs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophtalmol* 1986; 102:297-300.
15. Judson MA, Baughman RP. Sarcoidosis. In: Baughman RP, du Bois RM (Eds.). *Diffuse Lung Disease A practical approach*. London: Arnold; 2004:109-29.
16. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, *et al*. Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiological and clinical correlation. *Radiology* 1994; 192:93-8.
17. Eklund A, Rizzato G. Skin manifestations in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32:150-63.
18. Mana J, Marcoval J, Graells J, *et al*. Cutaneous involvement in sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1997; 133:882-8.
19. Russo G, Millikan LE. Cutaneous sarcoidosis: diagnosis and treatment. *Comp Ther* 1994; 20:418-21.
20. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:69-71.
21. Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336:1224-34.
22. Zic JA, Horowitz DH, Arzubaiaga C, *et al*. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. *Arch Dermatol* 1991; 127:1034-40.
23. Jones E, Callen JF. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Acad Dermatol* 1990; 23:487-9.
24. Webster GF, Razki LK, Sanchez M, *et al*. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:451-4.
25. Pollock JL. Sarcoidosis responding to allopurinol. *Arch Dermatol* 1980; 116:273-4.
26. Carlesimo M, Guistini S, Rossi A, *et al*. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:866-9.
27. Hoitsma E, Sharma OP. Neurosarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32:164-87.
28. Sharma OP. Cardiac and neurologic dysfunction in sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:813-25.
29. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, *et al*. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42:909-17.
30. Agbogou BN, Stern BJ, Sewell C, *et al*. Therapeutic considerations in patients with refractory neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 1995; 52:875-9.
31. Schulte W, Kirsten D, Drent M, Costabel U. Cardiac involvement in sarcoidosis. *Eur Respir Mon* 2005; 32:130-49.
32. Sekiguchi M, Yazaki Y, Isobe M, *et al*. Cardiac sarcoidosis: diagnostic, prognostic and therapeutic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 1996; 10:495-510.
33. Baughman RP, Lower EE. Steroid sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:853-64.
34. Shammas RL, Movahed A. Sarcoidosis of the heart. *Clin Cardiol* 1993; 16:462-72.
35. Chin BB, Civelek AC, Mudun A. Resting T-201 scintigraphy in the evaluation of myocardial sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1997; 22:475-8.
36. Winterbauer RH, Kirtland SH, Corley DE. Treatment with corticosteroids. *Clin Chest Med* 1997; 18:843-851.

37. Sharma OP. Renal sarcoidosis and hypercalcaemia. *Eur Respir Mon* 2005; 32:220-32.
38. Sharma OP. Vitamin D, calcium and sarcoidosis. *Chest*, 1996; 109:535-9.
39. Costabel U, Teschler H. Biochemical changes in sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:827-42.
40. Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-hydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis associated hypercalcaemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111:437-8.
41. Bia MJ, Insogna K. Treatment of sarcoidosis associated hypercalcaemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 1991; 18:702-5.
42. Jansen TLTA, Geusens PPM. Sarcoidosis: joint, muscle and bone involvement. *Eur Respir Mon* 2005; 32:210-19.
43. Petterson T. Rheumatic features of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10:73-8.
44. Gran TJ, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? *Scan J Rheumatol* 1996; 25:70-3.
45. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors, predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q J Med* 1983; 208:525-33.
46. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, *et al.* Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34:642-4.
47. Judson MA, Baughman RP, Terstein AS, *et al.* Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:75-86.
48. Kennedy D, Yamakido M. Haematologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13:455-8.
49. Browne PM, Sharma OP, Salkin D. Bone marrow sarcoidosis. *JAMA* 1978; 240:2654-5.
50. Bower JS, Belen JE, Weg JG, *et al.* Manifestations and treatment of laryngeal sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:325-32.
51. Krespi YP, Kuriloff DB, Aner M. Sarcoidosis of the sinonasal tract: a new staging system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112:221-7.
52. Shah UK, White JA, Gooley JE, *et al.* Otolaryngologic manifestations of sarcoidosis: presentation and diagnosis. *Laryngoscope* 1997; 107:67-75.
53. Scheffield EA. Pathology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997; 18:741-54.