

Síndrome de Löfgren

Löfgren's Syndrome

RESUMO

A sarcoidose é uma doença crônica granulomatosa, de origem desconhecida, que pode envolver praticamente qualquer órgão, mas na qual a presença de artrite é incomum. Apresentamos um caso no qual a artrite foi o achado inicial, associada ao eritema nodoso, levando à investigação e ao diagnóstico da síndrome de Löfgren. Nessa forma de apresentação da sarcoidose, além da artrite ou artralguas e do eritema nodoso, também deve estar presente a linfadenopatia hilar bilateral como critério diagnóstico. A síndrome de Löfgren é chamada algumas vezes de sarcoidose aguda, estando geralmente associada com um bom prognóstico e resolução espontânea.

UNITERMOS: Sarcoidose, Löfgren, Artrite Sarcoidótica, Eritema Nodoso.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a chronic granulomatous disease, of unknown origin, that may involve virtually any organ, but in which the presence of arthritis is uncommon. Here we present a case in which arthritis was the first finding, associated with erythema nodosum, leading to the investigation and diagnosis of Löfgren Syndrome. In this form of sarcoidosis presentation, in addition to arthritis or arthralgia and erythema nodosum there must be bilateral hilar lymphadenopathy as a diagnostic criterion. Löfgren's syndrome is sometimes called acute sarcoidosis, usually being associated with good prognosis and spontaneous resolution.

KEYWORDS: *Sarcoidosis, Löfgren, Sarcoidotic arthritis, Erythema Nodosum.*

DANIEL BRITO DE ARAUJO – Especialista em Reumatologia pela SBR. Médico assistente de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo.

DANIEL RIOS PINTO RIBEIRO – Especialista em Reumatologia e Ecocardiografia pela SBC. Médico Cardiologista.

UMBERTO DE OLIVEIRA FILHO – Especialista em Reumatologia pela SBR. Professor do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas – Pelotas, RS.

ANDERSOM CUNHA MACHADO – Médico residente de Ortopedia do IOT de Passo Fundo.

Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Pelotas.

✉ Endereço para correspondência:

Daniel Brito de Araujo

Rua Estado de Israel, 847 – 63

04022-002 – São Paulo, SP – Brasil

☎ (11) 5088-8099

✉ danielb.araujo@bol.com.br

lar bilateral (Figura 1). Tanto a reação de Mantoux como a pesquisa e cultura para BAAR do escarro, foram negativas, sendo feito o diagnóstico de síndrome de Löfgren. Como a paciente apresentava um quadro importante de artrite, com extensa limitação de suas atividades, optou-se pelo uso de corticoide (Prednisona 20mg/manhã), com melhora rápida e progressiva dos sintomas, e remissão completa do quadro em seis semanas, com retirada gradual do corticoide. Não apresentou novas recidivas do quadro durante o seguimento, permanecendo assintomática do ponto de vista respiratório.

INTRODUÇÃO

Sven Löfgren contribuiu expressivamente com o conhecimento clínico da sarcoidose e delineou uma síndrome que frequentemente ocorre no início da sarcoidose, principalmente em caucasianos (1). A síndrome de Löfgren apresenta-se como uma instalação aguda de eritema nodoso, poliartralgia e linfadenopatia hilar bilateral e/ou paratraqueal (1).

A síndrome de Löfgren é a forma mais frequente de apresentação da sarcoidose aguda e ocorre mais comumente em caucasianos por volta dos 30 anos de idade, sendo mais comum em mulheres que em homens. Essa forma de apresentação encerra um bom prognóstico, geralmente com resolução completa do quadro

dentro de alguns meses, sendo que as recidivas são raras.

CASO CLÍNICO

Mulher branca de 53 anos, hipertensa leve bem controlada com diurético, apresentou quadro agudo de artrite de punhos, joelhos e tornozelos, com dor intensa e importante limitação funcional, acompanhada de nódulos eritemato-violáceos dolorosos nos membros inferiores, febre, dores no corpo e mal-estar geral. Sem outros achados ao exame físico.

Os exames laboratoriais mostravam apenas elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS) e da proteína C reativa (PCR) e a radiografia de tórax apresentava alargamento hi-

DISCUSSÃO

A sarcoidose ocorre no mundo inteiro, atingindo pessoas de todas as etnias e idades. Possui uma tendência de atingir adultos com menos de 40 anos e de certos grupos étnicos (2, 3, 4). Um grande número de estudos indica que a sarcoidose afeta pacientes negros mais agudamente e com mais severidade que pacientes de outras raças. Pa-

Recebido: 25/8/2008 – Aprovado: 7/10/2008



Figura 1 – Alargamento hilar bilateral.

cientes brancos tendem a apresentar uma doença assintomática e que raramente evolui para cronicidade (3). As taxas de mortalidade são semelhantes em todos os grupos raciais: aproximadamente 25% dos pacientes com sarcoidose crônica morrem de falência respiratória.

A causa da sarcoidose permanece obscura por inúmeras razões, incluindo a heterogeneidade das manifestações da doença, a falta de uma definição precisa e sua sobreposição clínica com outras patologias. Parece representar uma forma peculiar de reação do organismo a agentes de natureza variada, sendo o estímulo provavelmente introduzido no organismo por via inalatória, daí o fato de frequentemente a doença apresentar-se sob a forma de adenopatias hilares bilaterais (2, 3). Haveria uma resposta imunológica incomum e, à primeira vista, paradoxal. Enquanto a imunidade celular manifestada por linfócitos T ativadas parece ser evidente no pulmão dos pacientes com sarcoidose, há depressão da imunidade celular nos tecidos e sangue periférico, manifestada por anergia aos testes cutâneos tardios e

distúrbios nos testes *in vitro* das células mononucleares, antígenos e mitógenos inespecíficos. Adicionalmente, há hiperatividade dos linfócitos B (2,3).

A sarcoidose provavelmente apresenta um comportamento semelhante a outras doenças pulmonares intersticiais. Assim, um trauma alveolar inicial é o estímulo que precede o influxo de células inflamatórias e células imunoefetoras que constituem a alveolite. A alveolite sarcoidose pode regredir ou tornar-se crônica, possibilitando a formação e manutenção de granulomas, levando finalmente à fibrose irreversível, com desarranjo da arquitetura alveolar. Na fase inicial da doença, complexos imunes circulantes podem ser responsáveis por fenômenos à distância, como eritema nodoso e uveíte. Quanto mais agudo o início e mais ativa a resposta reticuloendotelial, mais provável será a remissão espontânea dessas manifestações. Tal remissão também pode ser induzida por corticoterapia.

A sarcoidose crônica apresenta-se insidiosamente com sintomas relacionados ao órgão envolvido, tal como

tosse seca, dispneia e desconforto torácico. Normalmente tem um curso imprevisível, geralmente alternando períodos de melhora e recidiva, podendo resultar tanto em remissão espontânea como em fibrose com perda de função pulmonar progressiva. A doença crônica afeta entre 10 e 30% dos pacientes, sendo que a remissão espontânea ocorre em aproximadamente dois terços desses pacientes (2, 5). Em pacientes negros há um aumento nos casos de envolvimento pulmonar, com um prognóstico pior a longo prazo, e recaídas mais frequentes. Os pulmões são envolvidos em mais de 90% dos pacientes, com a doença sarcoidótica apresentando-se normalmente como uma doença intersticial (2, 4, 5).

A sarcoidose aguda é mais comum em brancos que em negros e usualmente está associada com remissão em dois anos. A síndrome de Löfgren pode ser a forma de apresentação da sarcoidose em 20 a 50% dos pacientes, sendo muito mais prevalente em caucasianos, manifestando-se geralmente com os sintomas clássicos, os quais incluem adenopatia hilar bilateral, eritema nodoso, artralgia e poliartrite e pode ser acompanhada por febre alta. A síndrome de Löfgren tem um prognóstico excelente e a resolução completa é geralmente atingida em um ano, sendo a única apresentação clínica da sarcoidose que não necessita de comprovação histológica para o diagnóstico (2, 3).

Artrite aguda, migratória e aditiva pode ser a primeira manifestação de sarcoidose. Pode ser oligoarticular ou poliarticular e apenas raramente monoarticular (6-8). As articulações mais comumente envolvidas são os tornozelos, mas também podem estar envolvidos os joelhos, punhos e cotovelos (8-10). Outras articulações, incluindo pequenas articulações das mãos e dos pés, o quadril e as articulações esternoclaviculares e sacroilíacas são menos frequentemente envolvidas (3).

Dor local, rigidez, sensibilidade articular e periarticular podem estar presentes, sendo que a dor e rigidez costumam ser piores do que o sugerido pelos achados objetivos. O aumento de volume na região dos tornozelos

é frequentemente devido a edema periarticular e tenossinovite; e, embora possa ocorrer, geralmente não há efusão do próprio tornozelo (8, 10). A linfadenopatia hilar bilateral é quase que invariavelmente presente nos pacientes com artrite sarcoidótica aguda com febre e eritema nodoso, estando presente em 90% e 60% dos casos, respectivamente (9-11). O estudo radiológico das articulações afetadas é normal ou evidencia-se apenas um aumento de partes moles, sem comprometimento cartilaginoso ou ósseo (8, 10, 12). A VHS e/ou a PCR encontram-se elevadas em mais de 80% dos pacientes com poliartite sarcoidótica aguda (7).

A artrite sarcoidótica aguda normalmente não causa dano articular permanente, sendo mediada provavelmente por imunocomplexos circulantes (8). Acredita-se que a artralgia seja decorrente do efeito de citocinas inflamatórias circulantes nas articulações ao invés de um comprometimento granulomatoso (13). A síndrome de Löfgren, assim como a artrite sarcoidótica aguda é autolimitada, resolvendo-se no primeiro ano em mais de 90% dos casos (14, 15). Tem um excelente prognóstico com recidivas infrequentes (4), porém em alguns casos o curso pode ser protraído (7-9).

O eritema nodoso é a lesão cutânea inespecífica mais comum na sarcoidose, caracterizando-se por nódulos inflamatórios dolorosos, de coloração eritematosa ou roxo-violácea, que habitualmente se localizam nos membros inferiores, fazendo relevo sobre a pele. A biópsia revela paniculite com inflamação septada (16). Eritema nodoso, somente ou como parte da síndrome de Löfgren, geralmente melhora em seis a oito semanas com anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) somente.

Em geral, as lesões sarcoidóticas específicas não têm nenhum significado prognóstico, não se correlacionam com a extensão do envolvimento sistêmico nem indicam uma forma mais séria de sarcoidose (17). Já o eritema nodoso, como foi notado por Löfgren e corroborado por estudos subsequentes, mostrou-se o melhor indicador de

bom prognóstico na sarcoidose aguda, em decorrência de sua associação com um quadro de sarcoidose com resolução espontânea, a ausência do eritema nodoso aumenta a chance de persistência da doença ativa (18, 19).

O uso de corticoides continua sendo o principal recurso terapêutico para a sarcoidose e assim o será até que a causa da doença seja descoberta e um tratamento específico possa ser utilizado. Como regra geral, a corticoterapia deve ser indicada quando há manifestações clínicas e/ou distúrbios funcionais atribuíveis à doença.

O tratamento da síndrome de Löfgren depende do curso e severidade dos sintomas em casos individualizados. Agentes anti-inflamatórios não-esteroides são usualmente efetivos em se tratando do alívio sintomático, mas a corticoterapia pode ser necessária quando os agentes anti-inflamatórios não são suficientes ou contraindicados. No presente caso optamos já pelo início da corticoterapia, o que se justifica frente aos sintomas debilitantes e dor intensa (9), com limitação importante de suas atividades. Nos casos mais leves, AINEs ou colchicina podem ser efetivos (7).

Embora incomum, o presente relato ilustra um caso clássico de síndrome de Löfgren, com o diagnóstico feito com base na apresentação clínica auxiliado por métodos diagnósticos não invasivos, com excelente resposta ao tratamento instituído. Achamos importante salientar a rápida melhora frente ao uso do corticoide, o que de acordo com a literatura pode levar alguns meses (14, 15), ficando a interrogação de que esta talvez seja uma terapia inicial adequada desde que seja possível sua retirada rápida, evitando assim seus efeitos indesejados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Löfgren S. Erythema nodosum: studies on etiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand* 1946; 124:1-197.
2. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. ATS, ERS, WASOG. Statement on

Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 160:736-755.

3. Awada H, Abi-Karam G, Fayad F. Musculoskeletal and other extrapulmonary disorders in sarcoidosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17(6):971-987.
4. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet* 2003; 361:1111-18.
5. English III JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725-43.
6. Lynch JP III, Baughman RP, Sharma OP. Extrapulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998; 13:229-254.
7. Sartoris DJ, Resnick D, Resnik C, Yaghai I. Musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Semin Roentgenol* 1985; 20:376-386.
8. Johnson DL, Yamakido M, Sharma OP. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992; 13: 415-419.
9. Gran JT, Bohmer E. Acute sarcoid arthritis: a favourable outcome? A retrospective survey of 49 patients with review of the literature. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:70-73.
10. Glennas A, Kvien TK, Melby K, et al. Acute sarcoid arthritis: occurrence, seasonal onset, clinical features and outcome. *Br J Rheumatol* 1995; 34:45-50.
11. Kellner H, Spathling S, Herzer P. Ultrasound findings in Lofgren's syndrome: is ankle swelling caused by arthritis, tenosynovitis or periarthritis? *J Rheumatol* 1992; 19:38-41.
12. Warshauer DM, Dumbleton SA, Molina PL, et al.: Abdominal CT findings in sarcoidosis: radiologic and clinical correlation. *Radiology* 1994; 192:93-98.
13. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:499-504.
14. Maña J, Gomez-Vaquero C, Montero A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999; 107:240-245.
15. Abril A, Cohen MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 16:51-55.
16. Katta R. Cutaneous Sarcoidosis: A Dermatologic Masquerader. *Am Fam Physician* 2002; 65:1581-4.
17. Maña J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Pyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis: relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997; 133:882-8.
18. Maña J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61:219-25.
19. Cancrini C, Angelini F, Colavita M, et al. Erythema nodosum: a presenting sign of early onset sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:337-39.