



Sarcoidose em paciente com artrite psoriásica após uso de ANTI-TNF

Sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis after use of ANTI-TNF

Sarcoidosis en un paciente con artritis psoriásica tras el uso de ANTI-TNF

Raneide Raquel da Silva Dias¹, Bruna Lyandra Portela Sena de Souza¹, Rayssa Martins Souza Hass¹, Milka Bringel Batista Farias¹, Tiane Raquel da Silva Dias¹, Paulo Victor Mourao Machado¹, Bárbara Seabra Carneiro¹, Sandra Lúcia Euzébio Ribeiro¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar um caso de artrite psoriásica que evoluiu com sarcoidose após uso por sete anos de drogas antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF), adalimumabe e, posteriormente, etanercepte. **Detalhamento de caso:** Paciente feminino, 64 anos, diagnóstico de artrite psoriásica, fez uso de adalimumabe por dois anos e, após falha terapêutica, foi realizado troca por etanercepte, o qual estava em uso há cinco anos. Apresentava poliartralgia recorrente e fadiga persistente. Ao exame físico, artrite de tornozelo esquerdo, distrofia e pitting ungueais. Sem linfonodomegalias palpáveis e lesões de psoríase ativa. Tomografia de abdome evidenciou linfonodomegalias retroperitoneais, sendo optado pela realização de biópsia via laparotomia. Os achados histopatológicos foram de granulomas epitelióides não caseosos e a imuno-histoquímica evidenciou achados consistentes com linfadenite crônica granulomatosa, sugerindo sarcoidose. **Considerações finais:** Os anti-TNFs são utilizados para tratamento da sarcoidose, entretanto acredita-se que essas drogas não inibem todas as vias de sinalização, resultando assim em rotas de "escape" e, em alguns casos, ocasionando sarcoidose secundária a estas drogas. Apesar de a paciente não apresentar sintomas respiratórios e lesões cutâneas granulomatosas, devemos ficar atentos à possibilidade de sarcoidose induzida por anti-TNF.

Palavra-chave: Artrite psoriásica, Antagonista de TNF, Sarcoidose.

ABSTRACT

Objective: To report a case of psoriatic arthritis that evolved into sarcoidosis after seven years of use of tumor necrosis factor antagonist (anti-TNF) drugs, adalimumab and, later, etanercept. **Case details:** Female patient, 64 years old, diagnosed with psoriatic arthritis, used adalimumab for two years and, after therapeutic failure, was switched to etanercept, which had been used for five years. He had recurrent polyarthralgia and persistent fatigue. On physical examination, left ankle arthritis, nail dystrophy and pitting. No palpable lymph node enlargement and active psoriasis lesions. Abdominal tomography showed retroperitoneal lymph node enlargement, and it was decided to perform a biopsy via laparotomy. The histopathological findings were non-caseating epithelioid granulomas and immunohistochemistry showed findings consistent with chronic granulomatous lymphadenitis, suggesting sarcoidosis. **Considerations:** Anti-TNFs are used to treat sarcoidosis, however it is believed that these drugs do not inhibit all signaling pathways, thus resulting in "escape" routes and, in some cases, causing sarcoidosis secondary to these drugs. If the patient does not present respiratory symptoms and granulomatous skin lesions, we must be aware of the possibility of anti-TNF-induced sarcoidosis.

Keywords: Psoriatic arthritis, TNF Antagonist, Sarcoidosis.

RESUMEN

Objetivo: Reportar un caso de artritis psoriásica que evolucionó a sarcoidosis después de siete años de uso de fármacos antagonistas del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), adalimumab y, posteriormente, etanercept. **Detalles del caso:** Paciente femenina, 64 años, diagnosticada con artritis psoriásica, utilizó

¹ Universidade Federal do Amazonas (HUGV/UFAM), Manaus – AM.

adalimumab durante dos años y, tras fracaso terapéutico, se cambió a etanercept, que se había utilizado durante cinco años. Tenía poliartalgias recurrentes y fatiga persistente. Al examen físico presenta artritis en tobillo izquierdo, distrofia ungueal y foveas. No hay agrandamiento palpable de los ganglios linfáticos ni lesiones activas de psoriasis. La tomografía abdominal mostró agrandamiento ganglionar retroperitoneal, por lo que se decidió realizar biopsia vía laparotomía. Los hallazgos histopatológicos fueron granulomas epitelioides no caseosos y la inmunohistoquímica mostró hallazgos compatibles con linfadenitis granulomatosa crónica, sugiriendo sarcoidosis. **Consideraciones finales:** Los Anti-TNF se utilizan para tratar la sarcoidosis, sin embargo, se cree que estos fármacos no inhiben todas las vías de señalización, resultando así en vías de "escape" y, en algunos casos, provocando sarcoidosis secundaria a estos fármacos si el paciente no los presenta. síntomas respiratorios y lesiones cutáneas granulomatosas, debemos estar atentos a la posibilidad de sarcoidosis inducida por anti-TNF.

Palabra clave: Artritis psoriásica, Antagonista del TNF, Sarcoidosis.

INTRODUÇÃO

A sarcoidose é uma doença inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por infiltração granulomatosa não caseosa juntamente com outras citocinas pró-inflamatórias Th1, o TNF alfa desempenha um papel fundamental na patogênese dos granulomas sarcoide e o tratamento com anticorpos monoclonais anti-TNF tem sido eficaz na doença refratária (MASSARA A, et al., 2010; IANNUZZI MC, et al., 2017; DOTY JD, et al., 2015).

A etiologia exata e os mecanismos subjacentes da sarcoidose não foram totalmente elucidados. Foi postulado que a estimulação antigênica ambiental de células T CD4+ através do receptor do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) II leva à produção de citocinas inflamatórias e ativação de macrófagos. A ativação de macrófagos causa a liberação de citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que por sua vez estimula a ativação de mais células T CD4+. O fenótipo da sarcoidose é heterogêneo, afetando múltiplos órgãos e variando a gravidade (REZAEI M, et al., 2023).

O uso de agentes bloqueadores de TNF-alfa para doenças reumáticas inflamatórias tem sido associado a diversas complicações, principalmente infecções, incluindo as granulomatosas, Ellerin T, et al. (2003). A ligação fisiopatogênica entre medicamentos biológicos e sarcoidose ainda não é completamente conhecida.

Pelo fato de alguns destes agentes (anti-TNF) serem utilizados no tratamento da sarcoidose, os mecanismos relacionados ao surgimento de sarcoidose em paciente em uso de anti-TNF podem ser explicados como um efeito paradoxal, Arkema EV, et al. (2018). Portanto, o desenvolvimento de sarcoidose em pacientes tratados com estes agentes representa um evento adverso inesperado.

Segundo Donzella D, et al. (2023), os inibidores de TNF α podem constituir o tratamento ou o gatilho da sarcoidose por meio de mecanismos que ainda não são totalmente compreendidos e que podem variar entre os diferentes agentes anti-TNF. Acredita-se que uma das razões pelas quais a etanercepte é mais frequentemente associada à sarcoidose é que, ao se ligar apenas à forma solúvel do TNF α , ela resulta apenas em sua neutralização parcial, ao contrário dos anticorpos monoclonais que, em vez disso, se ligam ao TNF α solúvel e ligado à membrana, resultando em interrupção da cascata de sinalização e subsequente lise celular citotóxica mediada pelo complemento.

Os baixos níveis de TNF α mantidos pela etanercepte resultam em uma resposta Th1 aumentada por meio da regulação negativa das células Treg, que normalmente contribuem para a supressão da inflamação. Além de uma eliminação incompleta do TNF, a ETA também resulta em aumento na produção de IFN- γ , ao contrário do IFX e ADA, que a inibem. Isso leva a uma alteração do equilíbrio de citocinas em favor da produção de IFN- γ , que é um elemento chave na formação do granuloma. Além disso, a neutralização parcial mencionada acima do TNF- α pelo etanercepte pode resultar na redistribuição do TNF α em regiões de baixa concentração, como os pulmões (WANG A, et al., 2020).

Donzella D, et al. (2023), em seu estudo de coorte, observou que todos os pacientes que descontinuaram a terapia biológica, obtiveram melhora e/ou resolução do quadro clínico e radiológico, o que corrobora com os resultados da literatura, onde a resolução completa da sarcoidose ou melhora ocorre em mais de 76% dos

pacientes após a descontinuação dos biológicos sem tratamento adicional, apoiando, portanto, um efeito direto do desequilíbrio de citocinas incumbente no desenvolvimento da sarcoidose.

Deste modo o presente estudo teve como objetivo relatar um caso de uma paciente com diagnóstico prévio de artrite psoriásica que fazia tratamento com anti-TNF por cerca de sete anos, que posteriormente evoluiu com o diagnóstico de sarcoidose confirmado por anatomopatológico e imuno-histoquímica, apresentando melhora clínica após suspensão desta medicação.

DETALHAMENTO DE CASO

Este é um estudo de caso apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) (Parecer 7.214.218 e CAAE 83981224.0.0000.9167), tendo a concordância do paciente com a assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o responsável assinou o TCLE e Autorização do Uso de Imagem.

Paciente do sexo feminino, 64 anos de idade, diagnóstico de artrite psoriásica desde 2012. Devido persistência de atividade de doença, mesmo em uso de tratamento otimizado e com uso regular de medicações. Realizou tratamento posterior com adalimumabe por dois anos e, após falha terapêutica, foi realizado troca por outro anti-TNF, etanercepte, o qual fez uso por cinco anos, associado a um imonossupressor metotrexato 15mg por semana.

Evoluiu com quadro clínico de poliartralgia recorrente em pequenas e grandes articulações, além de artrite de tornozelo esquerdo e fadiga persistentes. Paciente negava perda ponderal, febre, tosse e outros sintomas constitucionais.

Ao exame físico apresentava poliartalgia em mãos, punhos e ombros; artrite de tornozelo esquerdo, distrofia e pitting ungueais. Sem linfonodomegalias palpáveis e sem lesões de psoríase ativa com PASI (Índice de área e gravidade da psoríase) zero. Apresentava exames laboratoriais: hemograma e bioquímica dentro da normalidade, sorologias para hepatite B, C e HIV não reagentes, enzima conversora de angiotensina 59 U/L (35-114 U/L) e eletroforese de proteínas sem alterações (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Descrição dos exames laboratoriais: hemograma, bioquímica e sorologias dentro da normalidade.

Exames laboratoriais		
Laboratório	Valores obtidos	Valores referenciais
Hemoglobina	13,8	12-15 g/d/L
Hematócrito	41%	36-46%
Leucócitos	5.338	4.000-10.000/ mm ³
Linfócitos	1.178	1.000-3.000/ mm ³
Plaquetas	181.000	150-400/ mm ³
Ureia	39	15-43 mg/dL
Creatinina	0,7	0,5-1,25 mg/dL
Proteína C reativa	5	<10 mg/dL
Eletroforese de proteínas	Proteínas totais: 7,6 Alfa1:0,33, Alfa 2: 0,71, Beta 1: 0,43, Beta 2: 0,52, Gama globulina: 1,39, pico monoclonal: não detectado, Relação A/G: 1,24	
Enzima conversora de angiotensina	59	
HbsAg/ Anti-HBs	soro não reagente	
Anti-HCV	soro não reagente	
Anti-HIV	soro não reagente	

Fonte: Dias RRS, et al., 2025.

Foi realizada tomografia de abdome anual para acompanhamento de diagnóstico prévio de tumor de células renais, no exame foi evidenciado linfonodomegalias retroperitoneais (**Figura 1**), sendo optado por realização de biópsia via laparotomia.

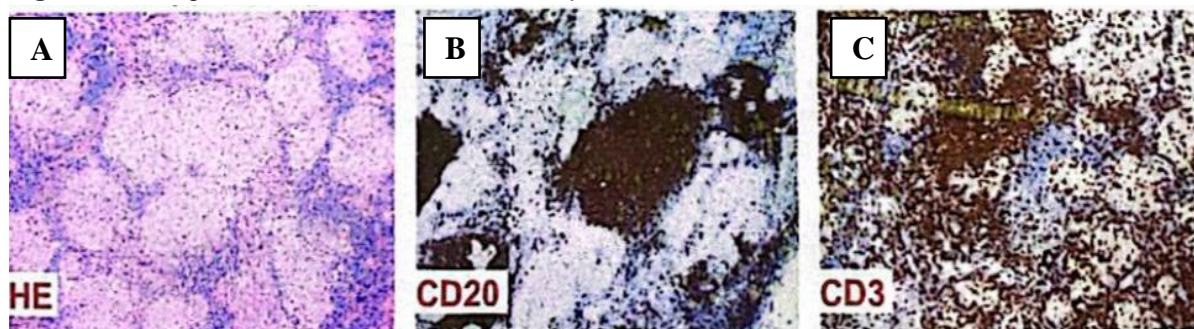
Figura 1 - Linfonodomegalias nas cadeias inguinais e ilíacas com menor eixo de até 16mm (setas em azul). Aumento numérico de linfonodos retroperitoneais.



Fonte: Dias RRS, et al., 2025.

Realizada biópsia de linfonodos pélvicos direito e esquerdo, com achados histopatológicos de granulomas epitelióides não caseosos. A imuno-histoquímica resultou em achados consistentes com linfadenite crônica granulomatosa, sugerido sarcoidose, sendo realizada revisão de lâmina e confirmados os achados descritos anteriormente (**Figura 2**).

Figura 2 – Imagens ilustrativas da imuno-histoquímica.



A) Ki-67 - Antígeno de proliferação celular MIB1 Positivo células centro foliculares (22/1490 1), **B)** CD20 - antígeno de linfócitos B 1.26 Positivo células B (22/1490 I) e **C)** CD3 - receptor de linfócitos T (cadeia epsilon) RBT-CD3 Positivo células T (22/1490 1).

Fonte: Dias RRS, et al., 2025.

Após resultado foi suspenso o anti-TNF etanercepte e mantido apenas o imunossupressor metotrexato 15mg por semana. Durante investigação do quadro foi realizado tomografia de tórax para avaliação de acometimento pulmonar, não visualizado alterações em parênquima pulmonar, linfonodomegalias mediastinais e nem nódulos perilinfáticos e tomografia de abdome que apresentava sinais de manipulação cirúrgica, aderência e espessamento de alça intestinal junto a parede pélvica sem evidência de linfonodomegalias retroperitoneais e sem sintomas clínicos abdominais.

Paciente foi reavaliada seis meses após suspensão do anti-TNF evoluindo com resolução do quadro de artrite de tornozelo esquerdo, melhora da fadiga, sem artralgia e sem sintomas constitucionais. Apresentava baixa atividade de doença através dos índices de atividade de artrite psoriásica, sem lesões cutâneas ativas e sem artrite evidente no exame físico.

DISCUSSÃO

Descrevemos um caso de sarcoidose que ocorreu após uso de agentes anti-TNF (adalimumabe e etanercepte) para o tratamento de artrite psoriásica. Estes agentes são amplamente utilizados no tratamento de muitas doenças inflamatórias crônicas sistêmicas, como artrite reumatoide, espondiloartrites, Doença de

Crohn e psoríase (MASSARA A, et al., 2010). A sarcoidose é uma doença granulomatosa crônica caracterizada pela formação de granuloma não caseoso, Newnan LS, et al. (1997). Tem maior incidência em afro-americanos e escandinavos e cerca de 70% dos casos ocorrem entre 25 e 40 anos de idade na apresentação, com um segundo pico de incidência em mulheres com mais de 50 anos, Hunninghake G, et al. (1999).

Sua incidência é estimada entre 2,3 e 11 por 100.000 indivíduos/ano e a prevalência estimada varia de 2,17 a 160 por 100.000 indivíduos (ARKEMA EV, et al., 2018). Embora sua patogênese ainda não esteja clara, parece ocorrer uma ativação do sistema imunológico celular e uma resposta inflamatória inespecífica na presença de fatores genéticos e resposta imune exacerbada associada a estímulos antigênicos como infecções, agentes ambientais e autoantígenos (UNTERSTELL N, et al., 2013).

O anti-TNF é uma citocina pró-inflamatória produzida por macrófagos, linfócitos T CD4, células NK, entre outros, que induzem a cascata inflamatória e a formação de granulomas não caseosos, Gonçalves P, et al. (2022). Há ativação e proliferação de linfócitos T CD4+, que sintetizam principalmente IFN-gama e IL-2, Gonçalves P, et al. (2022). Essas citocinas levam à migração e diferenciação de linfócitos T CD4+, com polarização de linfócitos do tipo Th1. Paralelamente, há o recrutamento de monócitos, que se diferenciam em macrófagos nos tecidos afetados. Essas células liberam TNF- α e IL-1 β , que estimulam a formação de granulomas. A IL-8, produzida e liberada por macrófagos ativados, atua recrutando mais monócitos para locais inflamatórios.

A sarcoidose pode seguir dois cursos diferentes: limitado (doença auto-remitente dentro de 12 a 36 meses) em dois terços dos casos e crônico, no qual dez a trinta por cento dos pacientes necessitam de tratamento prolongado, Hunninghake G, et al. (1999); Arkema EV, et al. (2018). Nem todos os pacientes necessitarão de tratamento sistêmico, que muitas vezes é reservado para envolvimento de órgãos com risco de vida (fibrose pulmonar avançada, hipertensão pulmonar, acometimento do sistema nervoso central, cardiopatia, hipertensão portal etc.) ou ameaça funcional grave como doença de pele desfigurante, envolvimento laríngeo e/ou uveíte posterior (VALEYRE D, et al., 2014).

A sarcoidose pode afetar qualquer órgão. Dentre as apresentações comuns estão: fadiga em quase setenta por cento dos casos e linfadenopatia periférica em vinte por cento; quando acometidos, os linfonodos são moderadamente aumentados de tamanho e geralmente indolores, Judson MA, et al. (2008). A artrite crônica é menos frequente (7%) e afeta comumente os tornozelos, caracterizada por ser persistente (>3 meses), simétrica, oligo ou poliartrite de médias e grandes articulações, Sweiss N, et al. (2010). Estes sintomas eram compatíveis com o quadro clínico apresentado pelo paciente relatado. O diagnóstico da sarcoidose é baseado em três critérios maiores: apresentação clínica consistente e adequada; demonstração da presença de granulomas não caseosos em uma ou mais amostras de tecido e exclusão de outras causas de distúrbios granulomatosos, Hunninghake G, et al. (1999); Crouser ED, et al. (2020).

A Associação Mundial de Sarcoidose e Outras Doenças Granulomatosas (WASOG) classificou as manifestações clínicas como: altamente provável, provável e possível, a depender do quadro clínico (JUDSON MA, et al., 2014). A confirmação histológica não é obrigatória e o diagnóstico presuntivo pode ser aceito em algumas situações, Crouser ED, et al. (2020). Devido à sua heterogeneidade, as indicações de tratamento variam de acordo com o local afetado e suas manifestações clínicas. Os glicocorticoides são uma opção para o tratamento inicial (VALEYRE D, et al., 2021).

Atualmente, estão disponíveis cinco tipos de inibidores do TNF: etanercepte, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe. Desde a sua aprovação para a artrite reumatoide, têm sido amplamente utilizados para a artrite psoriásica, espondilite anquilosante, Doença de Crohn e psoríase em placas. Além das indicações aprovadas, os inibidores do TNF também têm efeito terapêutico em várias doenças, incluindo a sarcoidose. Embora a sua patogênese não seja totalmente compreendida, o TNF α pode ter um papel no desenvolvimento da sarcoidose (GERKE AK, et al., 2020).

Reconhecer a sarcoidose induzida por medicamentos é importante porque os resultados geralmente são favoráveis quando o medicamento é retirado. A sarcoidose induzida por medicamentos é uma reação

granulomatosa multissistêmica que ocorre após ou durante a exposição ao medicamento, sem histórico sugestivo de sarcoidose antes de iniciar o medicamento, e melhora ou resolução dos sintomas e sinais dentro de semanas ou meses após a retirada do medicamento. O espectro da sarcoidose induzida por medicamentos evoluiu substancialmente.

Os medicamentos mais comuns associados a reações granulomatosas são: terapia antirretroviral, interferons, antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF-alfa) e inibidores do ponto de verificação imunológico. A patogênese da sarcoidose induzida por medicamentos permanece amplamente desconhecida, e não está claro se o medicamento atua como um gatilho em pacientes com predisposições genéticas ou se causa reação granulomatosa distinta da sarcoidose. As apresentações clínicas da sarcoidose induzida por medicamentos são geralmente próximas às da sarcoidose, incluindo linfadenopatia hilar, lesões cutâneas, uveíte, hipercalcemia e níveis elevados da enzima conversora de angiotensina.

A sarcoidose induzida por medicamentos geralmente melhora ou desaparece após a descontinuação do medicamento e pode recorrer com a reintrodução do tratamento (COHEN AUBART F, et al., 2019). Recentemente, foi relatado vários casos de desenvolvimento da sarcoidose em paciente em uso de medicamentos biológicos, nos quais são utilizados no tratamento de diversas doenças reumáticas, tais como: psoríase, artrite reumatoide, lúpus e etc (COHEN AUBART F, et al., 2019). A sarcoidose induzida por antagonistas do TNF- α aparecem mais comumente com etanercepte, mas podem ocorrer com qualquer antagonista do TNF- α , ocorreram em média 24 meses após o início do medicamento, Chopra A, et al. (2018). Sessenta por cento dos pacientes com sarcoidose associados ao TNF- α necessitaram de tratamento antisarcoidose.

Segundo Daien CI, et al. (2009), uma análise retrospectiva da França mostrou que 10 de 28.000 (0,04%) pacientes desenvolveram sarcoidose após tratamento com antagonistas do TNF- α , o que foi maior do que a prevalência regional de sarcoidose de 6 por 100.000 por ano. Daien CI, et al. (2009), relataram 10 casos de sarcoidose induzidos por antagonistas do TNF- α . O atraso médio entre a introdução do antagonista do TNF- α e o desenvolvimento da sarcoidose foi de 18 meses (intervalo, 1-51). Os órgãos mais comumente envolvidos foram o pulmão (8/10, 80%) e a pele (4/10, 40%). As apresentações radiográficas foram típicas de sarcoidose, com adenopatia mediastinal e/ou opacidades pulmonares difusas. Os antagonistas do TNF- α foram descontinuados em nove casos, e melhora foi observada em todos eles (CHOPRA A, et al., 2018).

Massara A, et al. (2010), em sua revisão de literatura, encontrou treze casos descritos de sarcoidose após uso de anti-TNF, sendo nove casos em uso de etanercepte e quatro infliximabe. Dentre as manifestações clínicas foi encontrado: envolvimento pulmonar, aumento da glândula parótida, eritema nodoso, manifestações neuro-oculares e granulomas não caseosos induzidos por adalimumabe na medula óssea, Massara A, et al. (2010); Metyas SK, et al. (2008). Dentre elas no acometimento pulmonar a adenopatia hilar e mediastinal foram os achados mais frequentes relatados, por vezes associados a infiltrados pulmonares frequentemente encontrados nos lobos superiores. Em doze dos treze casos o diagnóstico de sarcoidose foi confirmado histologicamente (MASSARA A, et al., 2010).

O etanercepte é uma proteína de fusão de dois domínios extracelulares do receptor TNFR2 e o fragmento Fc (domínios dobradiça, CH2 e CH3) da imunoglobulina 1 humana (IgG1), Crommelin HA, et al. (2014). Atualmente tem sido implicado na maioria dos casos de sarcoidose, embora alguns tenham sido atribuídos ao tratamento com infliximabe e adalimumabe, Unterstell N, et al. (2013). Apesar de compartilharem um alvo terapêutico comum, existem algumas diferenças entre as classes de antagonistas do TNF alfa em termos de cinética e mecanismos de ação. Isto pode explicar a maior tendência do etanercepte para induzir reações granulomatosas (IANNUZZI MC, et al., 2007).

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano contra o fator de necrose antitumoral alfa (TNF α), produzido usando tecnologia de DNA recombinante. É amplamente utilizado em doenças autoimunes, incluindo artrite reumatoide, espondilite anquilosante, doença inflamatória intestinal e sarcoidose. Paradoxalmente, a sarcoidose pode desenvolver-se durante o tratamento com adalimumabe (VALEYRE D, et al., 2021). Massara A, et al. (2010) argumentou que, em um determinado subconjunto de pacientes em

tratamento, o anti-TNF pode dar origem ao desenvolvimento de reações granulomatosas como um fenômeno autoimune.

O etanercepte e o infliximabe têm características diferentes de ligação ao TNF, o primeiro se ligando principalmente ao TNF solúvel trimérico em uma proporção de 1:1 e o infliximabe se ligando às formas solúvel e ligada à membrana com muito mais avidéz, Massara A, et al. (2010). A neutralização parcial do TNF pelo etanercepte permite uma redistribuição do TNF biodisponível em locais de menor concentração (incluindo pulmões) onde poderia promover ou aumentar uma doença granulomatosa em resposta a diferentes estímulos, Massara A, et al. (2010).

Outra diferença é que enquanto o infliximabe induz uma redução significativa no número de células T CD4 e CD8 que produzem interferon gama e TNF, o etanercepte causa um aumento significativo na porcentagem das mesmas células. Isso sugere que a neutralização do TNF solúvel pelo etanercepte pode induzir uma regulação positiva dessas células T, com conseqüente propensão mais forte para aumentar as reações imunológicas mediadas por Th1, incluindo sarcoidose, Massara A, et al. (2010). A fisiopatologia não é totalmente esclarecida e o tempo médio do início da medicação até a manifestação dos sintomas é frequentemente de 18 meses (ALBERNAG MS, et al., 2022).

Os mecanismos exatos envolvidos na sarcoidose induzida por antagonistas do TNF- α não são claros. É provável que o TNF- α estimule e suprima simultaneamente inúmeras vias de sinalização celular, dependendo do ambiente inflamatório circundante, Daien CI, et al. (2009). Mecanismos específicos que foram propostos incluem um desequilíbrio na produção de citocinas, anticorpos para o receptor solúvel do TNF- α , uma produção de interferon tipo I (IFN) sem oposição promovendo uma mudança em direção a um perfil Th1/Th2, e neutralização do TNF- α solúvel que poderia permitir a ativação de células T autorreativas específicas (CHOPRA A, et al., 2018).

A ocorrência destes casos sugere que poderia ser um “efeito de classe” ligado às características de regulação da inibição do anti-TNF, em vez de um efeito específico da molécula e sugere a inclusão da sarcoidose como efeito colateral raro, mas possivelmente paradoxal da terapia anti-TNF. Assim, pode-se argumentar que em um subconjunto particular de pacientes em uso de tratamento com anti-TNF pode dar origem ao desenvolvimento de reações granulomatosas como um fenômeno autoimune. O TNF α tem papel crucial na formação do granuloma inflamatório, bem como na regulação de moléculas de adesão, recrutamento de células e ativação de linfócitos. A formação do granuloma requer um padrão de resposta do tipo celular (Th1), envolvendo macrófagos e linfócitos T CD4 ativados. A interleucina-1b e o interferon gama são promotores importantes durante as fases iniciais do desenvolvimento do granuloma.

O TNF α , por outro lado, é crítico durante as últimas fases do processo granulomatoso. Os anti-TNF que são usados para tratar a sarcoidose, bloqueariam a ação dessas citocinas. Acredita-se, no entanto, que estas drogas não inibem todas as vias de sinalização, resultando assim em algumas rotas de “escape”. Na paciente descrita, após diagnóstico de sarcoidose pelo anatomopatológico e imuno-histoquímica, foi suspenso etanercepte e mantido metotrexato como monoterapia.

Evoluiu com melhora dos sintomas articulares, fadiga e sistêmicos; e resolução da artrite em tornozelo esquerdo. Portanto, infere-se que, apesar da paciente não apresentar sintomas respiratórios e lesões cutâneas granulomatosas, nem outras manifestações sistêmicas, deve-se ficar atento ao surgimento de sarcoidose em paciente que estão em uso ou que fizeram uso de anti-TNF.

REFERÊNCIAS

1. ALBERNAZ MS, et al. Reação sarcoidose-like induzida por adalimumabe em paciente com artrite reumatoide. *Revista Brasília Médica*, 2022; 1-6: 59.
2. ARKEMA EV, et al. Epidemiology of Sarcoidosis: Current Findings and Future Directions. *Ther. Adv. Chronic Dis*, 2018; 9: 227–240.
3. CHOPRA A, et al. Drug-Induced Sarcoidosis-Like Reactions. *Chest*, 2018; 154: 664–77.

4. COHEN AUBART F, et al. Cohen Aubart, Fleur et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *Journal of Internal Medicine*, 2020; 288: 356-362.
5. CROMMELIN HA, et al. Anti-TNF therapeutics for the treatment of sarcoidosis. *Immunotherapy*, 2014; 6(10): 1127-1143.
6. CROUSER ED, et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 2020; 201: 26-51.
7. DAIEN CI, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*, 2009; 48(8): 883-886.
8. DONZELLA D, et al. New onset sarcoidosis following biologic treatment in patients with seronegative inflammatory arthritis: A case series and systematic literature review. *Autoimmunity Reviews*, 2024; 23(3): 103481.
9. DOTY JD, et al. Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest*, 2005; 1064-71.
10. ELLERIN T, et al. Infections and anti-tumor necrosis factor α therapy. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 3013-22.
11. GERKE AK, et al. Treatment of Sarcoidosis: A Multidisciplinary Approach. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11(545413): 19.
12. GONÇALVES P, et al. Sarcoidosis-like reaction secondary to adalimumab treatment in a patient with axial spondylarthritis. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2022; 4: 93(1).
13. HUNNINGHAKE G, et al. Statement on Sarcoidosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*, 1999; 160: 20.
14. IANNUZZI MC, et al. Sarcoidosis. *N Engl J Med*, 2007; 357: 2153-65.
15. JUDSON MA, et al. The diagnosis of sarcoidosis. *Clin. Chest Med*, 2008; 29: 415-425.
16. JUDSON MA, et al. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An Update of a Previous Clinical Tool. *Sarcoidosis Vasc. Diffus. Lung Dis*, 2014; 31: 19–27.
17. MASSARA A, et al. Sarcoidosis appearing during anti-tumor necrosis factor alpha therapy: a new "class effect" paradoxical phenomenon. Two case reports and literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 39(4): 313-9.
18. METYAS SK, et al. Adalimumab-induced noncaseating granuloma in the bone marrow of a patient being treated for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*, 2009; 29(4): 437-9.
19. NEWMAN LS, et al. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine*, 1997; 336(17): 1224-34.
20. REZAEI M, et al. Role of anti-tumor necrosis factor-alpha agents in treatment of sarcoidosis: A meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*, 2023; 109: 42-49.
21. SWEISS N, et al. Rheumatologic Manifestations of Sarcoidosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med*, 2010; 31: 463–473.
22. UNTERSTELL N, et al. Systemic sarcoidosis induced by etanercept: first Brazilian case report. *An Bras Dermatol*, 2013; 88(6-1): 197-199.
23. VALEYRE D, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*, 2021; 58(6): 2004079.
24. VALEYRE D, et al. Sarcoidosis. *Lancet*, 2014; 383: 1155–1167.
25. WANG A, et al. Interleukin-17 blockade downregulates NOD2 in skin and may promote paradoxical sarcoidosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 2020; 34(9): e497-e499.