

Sarcoidosis como Diagnóstico Diferencial de Tuberculosis

Giovanna Mainieri Breedy*

José Alberto Mainieri Hidalgo**

*Médico General

**Cirugía de Tórax, Hospital Calderón Guardia

Palabras clave: sarcoidosis, enfermedades granulomatosas, tuberculosis

Correspondencia: Giovanna Mainieri Breedy. giomainieri@hotmail.com

Publicado en: Gaceta Médica de Costa Rica. Vol.7 No.2 Diciembre 2005

Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida. La fisiopatología consiste en un proceso inflamatorio mediado por linfocitos T que da origen a un granuloma no caseoso y no necrotizante. Puede afectar uno o varios órganos y cursar en forma muy benigna y desaparecer o causar afecciones graves. La forma más frecuente de presentación es a nivel del mediastino, con afección de los ganglios linfáticos, que crecen y pueden dar sintomatología por compresión y que suelen remitir espontáneamente sin tratamiento. Cuando hay afección del parénquima pulmonar el cuadro suele ser grave y evolucionar a fibrosis por lo que requiere tratamiento temprano con esteroides. Por su presentación radiológica y sintomatología, esta forma solía ser confundida frecuentemente con tuberculosis y posiblemente fue la supuesta causa de curación espontánea de algunos casos diagnosticados erróneamente como tuberculosis. En Costa Rica existen pocos casos reportados, porque además de que suele presentarse con sintomatología poco específica y puede diagnosticarse como otra enfermedad, en muchos casos el proceso es autolimitado y desaparece antes del diagnóstico.

En el presente estudio, se describe con fines ilustrativos, el caso de un paciente masculino de treinta y dos años que consultó por un cuadro respiratorio que fue diagnosticado clínicamente y tratado por varios meses como tuberculosis sin obtenerse respuesta y que posteriormente, mediante una biopsia a cielo abierto, se descubrió que su enfermedad correspondía a una sarcoidosis.

Abstract

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown cause. Its fisiopathology consists of an inflammatory process mediated by helper T cells that produce a noncaseous, nonnecrotizing granuloma. It can affect one or more organs and course in a benign way and disappear or it can cause a severe

condition. The most frequent way of presentation is the affection of mediastinal lymphatic adenopathy which can grow and produce compressive symptoms, and most of the time it remits spontaneously. When the pulmonary parenchyma is affected the form of presentation is severe and can develop fibrosis, which requires early treatment with steroids. Because of the radiological findings and symptoms, this disease used to be misdiagnosed with tuberculosis and this is probably why some of the cases diagnosed as such, resolved spontaneously. In Costa Rica, sarcoidosis is not commonly diagnosed not only because of its unspecific symptomatology, but because in many cases the process is autolimited.

The present study describes a case of a thirty two year old, male who consults for a respiratory insult and is treated for tuberculosis, without response. With a biopsy of the lung, sarcoidosis is then diagnosed.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de causa aún desconocida que se manifiesta con mayor frecuencia por linfadenopatías mediastinales bilaterales, infiltración pulmonar intersticial y menos frecuente por lesiones de piel, ojos u otros órganos.¹ Fue descrita por primera vez en 1877 por el médico inglés Jonathan Hutchinson,² y a pesar de que han pasado más de 100 años, no se ha podido determinar un agente etiológico específico. En Costa Rica se han publicado pequeñas series de casos: en 1978 Arguedas y cols, 4 casos en el Hospital México,³ en 1988 Alvarado y Harley de 6 casos en el Hospital San Juan de Dios,⁴ y en el 2002 Mainieri, Sánchez y Monje, la experiencia con 15 casos manejados en el Hospital Calderón Guardia.⁵

Objetivo

El objetivo de este estudio consiste en presentar el resumen de una revisión bibliográfica con los aspectos más relevantes de la sarcoidosis, llamando la atención de su existencia en nuestro medio y señalar la similitud clínica y radiológica con tuberculosis con la que tradicionalmente ha sido relacionada, así como la forma para diferenciarlas y administrar el tratamiento adecuado.

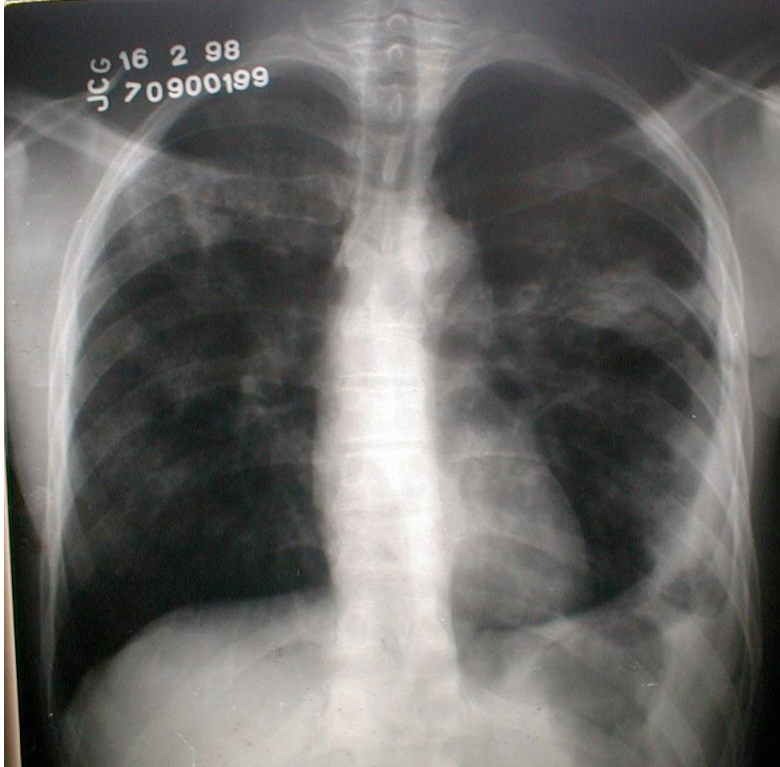
Caso Clínico

Se trata de un paciente de 34 años, de raza negra, vecino de Limón, casado, costarricense, asistente domiciliario de pacientes, sin antecedentes personales de importancia, no tabaquista y etilista ocasional.

Su padecimiento se inició un año antes de su actual internamiento cuando consultó al hospital regional por un cuadro respiratorio con infiltrados pulmonares con lo que se le diagnosticó clínicamente una tuberculosis pulmonar

y aunque no presentó ningún esputo positivo por BAAR ni otra prueba diagnóstica específica, se inició tratamiento con Rifampicina e Isoniacida. Figura 1

Figura 1. Rx muestra infiltrados intersticiales bilaterales



Tres meses después sin haber mejoría, apareció un nódulo pequeño, no doloroso y de consistencia duroelástica en la porción anterior del antebrazo derecho el cual se extirpó y en la biopsia fue reportada la presencia de estructuras granulomatosas pequeñas, confluentes, de aspecto hialino, sin necrosis, constituidas por histiocitos epiteliales con células gigantes multinucleadas tipo Langhans y de cuerpo extraño. Una tinción fue negativa para hongos y para BAAR. Con estos datos se refirió al hospital nacional donde se le estudió por una enfermedad granulomatosa y se le inició tratamiento con prednisona 40 miligramos por día, manteniendo la terapia antifímica.

El evento actual se inicia con un cuadro de 8 días de evolución de fiebre no cuantificada, tos productiva con expectoración verdosa y dolor torácico. Se diagnosticó bronquitis aguda y se le inició tratamiento con Amikacina y Seprán.

La radiografía de tórax mostró infiltrados y lesiones nodulares múltiples bilaterales y las radiografías de cráneo y pelvis, lesiones osteolíticas en sal y pimienta. Dentro de los exámenes de laboratorio se le documentó presencia de

hipercalcemia que hizo sospechar que fuera producto de una lesión de paratiroides.

Presentó elevación de transaminasas hepáticas, gamaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina. La deshidrogenasa láctica se encontró dentro de sus valores normales. Los esputos por BK negativos. Se le realizó un ultrasonido de cuello que mostró un nódulo de 0.8 cm posterior al lóbulo derecho de la tiroides planteándose la posibilidad de un adenoma paratiroideo. Presentó una determinación de PTH en 8.2.

En el US de abdomen se documentó urolitiasis y nefrocalcinosis. Las pruebas de función respiratoria mostraron un patrón restrictivo moderado con disminución del volumen pulmonar. La TAC de tórax no mostró adenomegalias mediastínicas, pero sí engrosamiento pleural en hemitórax derecho con acentuación de la trama retículo nodulillar difusa y bilateral e infiltrados en ambos campos pulmonares, con procesos fibróticos cicatriciales.

Debido a estos hallazgos se decidió realizar biopsia pulmonar a cielo abierto que reportó: presencia de numerosas formaciones granulomatosas con histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas de tipo cuerpo extraño y Langhans; varias con inclusiones eosinofílicas estrelladas en su citoplasma. En áreas los granulomas confluyen y entre ellos se encuentra abundante tejido fibroso. Con estos hallazgos se planteó el diagnóstico de sarcoidosis. Fig.2 Las tinciones para hongos y BAAR resultaron negativas. No se reportó la presencia de granulomas caseosos. El paciente se egresó con los siguientes diagnósticos: bronquitis aguda, sarcoidosis versus neumonitis intersticial, e hiperparatiroidismo en estudio.

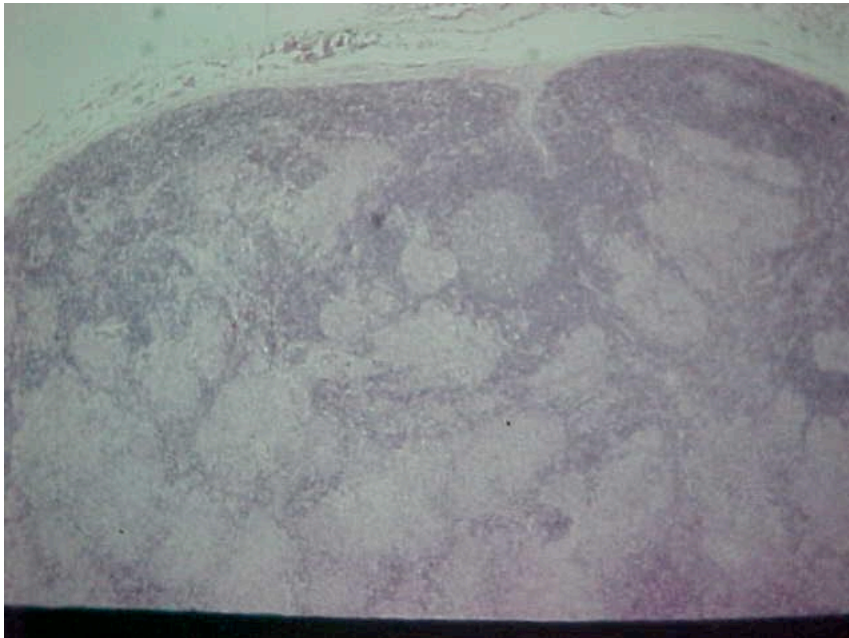


Figura 2. Biopsia: Se aprecia la formación de granulomas confluentes sin necrosis y rodeados de linfocitos

Discusión

Existe el concepto de que la sarcoidosis es consecuencia de una respuesta exagerada, adquirida, heredada o ambas, de inmunidad celular ante germen, antígeno o auto anticuerpo persistente.⁶ Afecta más a menudo adultos jóvenes de ambos sexos, aunque predomina en el femenino con una proporción de 2 a 1.⁷ En Estados Unidos ocurre 10 veces más frecuente en negros,¹ en los cuales la enfermedad se comporta más agresiva que en blancos.⁸ Predomina entre los 20 y 40 años aunque también se han reportado casos en niños y ancianos.⁷ Se han descrito casos familiares y focos geográficos en personas no emparentadas, lo que sugiere la participación de un factor ambiental.⁹

Se ha propuesto que esta enfermedad podría ser causada por algún agente adquirido por inhalación como *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Borrelia burgdorferi* y *Propionibacterium acnes*.¹⁰ Estudios utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, han demostrado presencia de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* en tejidos del 44% a 50% de los pacientes con diagnóstico de sarcoidosis.^{11,12}

La característica histopatológica principal, es un proceso inflamatorio que produce un granuloma no caseoso y no necrotizante en el órgano afectado, el cual puede remitir espontáneamente o progresar a cicatrización.^{7,8} El granuloma sarcoideo típico está compuesto por un grupo de fagocitos mononucleares rodeado de linfocitos T y en menor medida linfocitos B, células epitelioides y células gigantes multinucleadas tipo Langerhans o de cuerpo extraño, que se delimita por finas fibrillas de colágeno.⁶ La necrosis eosinofílica central podría llevar a confusión con granulomas tuberculosos, los cuales típicamente muestran necrosis caseosa.⁷ Cuando afecta el pulmón se observa también aumento en la cantidad de neumocitos tipo II.¹³

La teoría es que debido a un fenómeno de antigenemia prolongada, se produce estimulación de células inflamatorias mononucleares, predominantemente linfocitos T colaboradores y fagocitos mononucleares que se reúnen en los órganos afectados y forman los granulomas epitelioides.^{1,12} El factor de necrosis tumoral alfa juega un papel importante en la respuesta para la formación de dicho granuloma.^{14,15} Las células T de ayuda son activadas en los tejidos afectados, en tanto que las supresoras conservan anergia cutánea y disminuyen los procesos de inmunidad celular en sangre.^{1,16}

La sarcoidosis puede afectar casi cualquier órgano y tiende a cursar clínicamente de forma benigna en la mayoría de los pacientes. Se estima que aproximadamente la mitad tienen mínimos o ningún o síntoma, 40% enfermedad

moderada, y menos del 10% enfermedad severa.¹⁷ La forma de presentación más común es, un paciente asintomático o con síntomas moderados de insuficiencia respiratoria y una radiografía de tórax que muestra adenomegalias paratraqueales e hiliares; enfermedad parenquimatosa o ambas.⁷ Con menor frecuencia se presenta afección ocular o cutánea.¹⁷

Se pueden identificar tres formas de presentación clínica: aguda y subaguda que generalmente son autolimitadas, y la crónica con exacerbaciones y remisiones que suceden a lo largo de muchos años.^{7,10} La aguda y subaguda se instauran durante pocas semanas y en 20% a 40% de los casos, se acompañan de síntomas como fiebre, fatiga, malestar general, anorexia y pérdida de peso.^{6,7} En 40 a 70% de los casos existe afección pulmonar siendo la tos el síntoma principal.⁶ En la fase tardía la fibrosis causa obstrucción de la vía aérea y se agrega disnea que puede llegar a ser muy severa.^{7,8,18} También se pueden presentar sibilancias y ocasionalmente hemoptisis.^{19,20} Se estima que de 1 a 4% de los pacientes con sarcoidosis presentan hipertensión pulmonar.^{17,21}

Otros órganos que pueden verse afectados son: ganglios linfáticos, piel, ojos, médula ósea, bazo, hígado, riñón, sistema nervioso central y periférico, músculo esquelético, corazón, sistema endocrino, aparato reproductor, corteza suprarrenal, glándulas exocrinas y aparato gastrointestinal. Las lesiones en piel son muy variables e incluyen placas elevadas o aplanadas, nódulos subcutáneos y lupus pernio.² La lesión oftálmica más frecuente es la inflamación del tracto uveal que conlleva a sinequias y cicatrización. Se manifiesta con fotofobia, dolor, pérdida visual y crecimiento de glándula lacrimal.

Puede ocurrir también alteración en el metabolismo del calcio por mayor absorción del mismo a nivel intestinal, secundaria o a un aumento de la sensibilidad de la vitamina D o a producción de metabolitos activos por el tejido sarcoideo; manifestándose con hipercalcemia e hipercalciuria.^{6,7} La combinación de inflamación, cicatrización e hipercalcemia, interfieren con la arquitectura del órgano y alteran su funcionalidad llevando a eventos que pueden causar la muerte.^{6,7}

El diagnóstico de sarcoidosis requiere la confirmación histológica de inflamación granulomatosa no caseosa y la exclusión de otras causas que producen lesiones similares; generalmente se retrasa porque la enfermedad cursa en un nivel subclínico, con síntomas mínimos, y los síntomas son inespecíficos o sugieren alguna otra patología pulmonar.¹⁹

En un estudio de 189 pacientes del Case Control Etiology of Sarcoidosis Study (ACCESS) se determinó que aproximadamente la mitad de ellos se diagnostican en un periodo mayor a 3 meses y un cuarto en más de 6 meses, desde el inicio de los síntomas. Se encontró que los pacientes con sintomatología respiratoria tardan más en ser diagnosticados debido a que los síntomas son poco específicos y llevan a pensar en etiologías más comunes. Los que presentan

lesiones en piel son diagnosticados en un periodo más corto debido a la facilidad de realizar biopsias.¹⁹

Se debe sospechar sarcoidosis al realizar una radiografía de tórax a un paciente asintomático y encontrar adenomegalias mediastinales,⁸ pero esto debe ser confirmado con el examen histológico y se debe excluir otras enfermedades productoras de granulomas no caseosos, como son otras micobacterias, hongos, beriliosis, sífilis y enfermedad de Crohn.^{1,2} Generalmente existe predominio de nódulos hiliares y paratraqueales derechos.²² La presencia de ganglios traqueobronquiales y paratraqueales bilaterales y simétricos aumentados de tamaño, es un dato radiológico sugestivo de sarcoidosis en más del 95%, especialmente si se presentan en un paciente asintomático, con un examen físico normal o con eritema nodoso o uveítis.

El Congreso Internacional de Sarcoidosis estableció una clasificación radiológica: Estadio 0, ausencia de datos radiológicos anormales. Estadio 1, crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales, sin alteraciones del parénquima pulmonar. Estadio 2A, afección de ganglios linfáticos y enfermedad pulmonar difusa. Estadio 2B, enfermedad pulmonar difusa sin alteración de ganglios linfáticos. Estadio 3, presencia de fibrosis pulmonar. El patrón parenquimatoso que con más frecuencia se presenta es el reticulonodular y consiste en densidades lineares finas con ondulaciones pequeñas e irregulares.⁷

Dentro de las pruebas diagnósticas existe la prueba dérmica de Kveim-Siltzbach que consiste en inyectar 0.15 cc de una suspensión de extracto de bazo con sarcoidosis, tratada con calor, en la parte flexora del antebrazo.¹ Cuatro a seis semanas después, se toma una biopsia para obtener una lesión tipo sarcoideo que se forma en el 70% a 80% de los pacientes positivos por esta enfermedad. Los falsos positivos son inferiores a un 3%.⁶ La prueba de la tuberculina es negativa.^{1,11} También se puede medir el 8-Isoprostano, un marcador de estrés oxidativo, en la espiración de los pacientes con sarcoidosis, en los cuáles está elevado.²³ El estudio del esputo muestra abundantes linfocitos y células epiteliales que apoyan el diagnóstico.²⁴ También es de ayuda la determinación del calcio urinario de veinticuatro horas.²⁵

Puede existir además linfopenia, eosinofilia, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, hiperglobulinemia, aumento de la enzima convertidora de angiotensina liberada por los macrófagos, que se eleva en 60% de los casos y es útil para monitorizar el curso de la enfermedad,^{25,26} junto con radiografías de tórax seriadas y estudios de función pulmonar.⁸ El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares pueden dar falsos positivos.⁶ También se observa una elevación del dímero D, lo que indica actividad del sistema fibrinolítico.²⁷

La biopsia por mediastinoscopia es el método apropiado para confirmar el diagnóstico de la variedad mediastinal y la biopsia transbronquial o a cielo abierto cuando hay lesión del parénquima pulmonar.²⁸ La biopsia por aguja fina

usada en conjunto con datos radiológicos y de laboratorio son un método para diagnosticar sarcoidosis, aunque el diagnóstico no es absoluto porque no logra diferenciar lesiones de tuberculosis o malignidad.²⁹ Se puede tomar la muestra en ganglios linfáticos, pulmón, glándulas salivales e hígado.¹⁰ La biopsia de pulmón por toracoscopia es la forma ideal de obtener una muestra por un método mínimamente invasivo cuando hay infiltrados pulmonares.

El tratamiento de la enfermedad ganglionar, consiste en una prueba de autolimitación por dos a tres meses, con el propósito de esperar la remisión espontánea que ocurre en más del 70%.^{29,30} Si luego de este periodo no involuciona espontáneamente o empeora o si hay afección pulmonar, se inicia tratamiento con esteroides.^{6,8}

Los corticoesteroides alivian los síntomas, suprimen la inflamación y la formación de granulomas, pero principalmente disminuyen la fibrosis. El tratamiento consiste en seis fases: Primera, se dan dosis altas de prednisona (40 miligramos por día por cuatro a seis semanas) para controlar la inflamación. Segunda, se reduce lenta y progresivamente a lo largo de dos a tres meses a una dosis de mantenimiento que va a continuar suprimiendo el proceso inflamatorio disminuyendo el riesgo de efectos secundarios. Tercera, se continúa con la dosis de mantenimiento hasta que se tome la decisión de suspender. Cuarta, se suspende. Quinta, se observa durante el período de remisión. Sexta, si entra de nuevo en actividad se debe de repetir el ciclo.

Son indicación de tratamiento inmediato la presencia de uveítis, hipercalcemia, afección miocárdica y enfermedad neurológica. Algunos medicamentos de segunda línea son methotrexate, cloroquina, azathioprina y oxifenbutazona, y se utilizan en pacientes que no responden a esteroides o que presentan efectos adversos.²⁵ En niños está contraindicado el tratamiento con esteroides, por lo que se prefiere tratar con corticotropina, oxifenbutazona, indometacina y cloroquina.¹

Se ha encontrado que los pacientes con sarcoidosis tienen un riesgo elevado de presentar neoplasias malignas; en especial, cáncer de pulmón, linfomas y cáncer en los órganos afectados por la sarcoidosis y la inflamación crónica podría ser mediador del proceso.¹¹

Uno de los problemas que se presenta a la hora de hacer el diagnóstico de sarcoidosis es que la sintomatología respiratoria inespecífica lleva a pensar en múltiples diagnósticos diferenciales. El diagnóstico más frecuente es bronquitis o asma, que son las patologías respiratorias más comunes.²⁰ En el caso particular del caso clínico que se presentó, se pensó inicialmente en tuberculosis, una patología relativamente frecuente en el medio del paciente. Posteriormente, debido a que no curaba a pesar del tratamiento antifímico, se sospechó que podría corresponder a otra patología, que se comprobó con la biopsia pulmonar a cielo abierto.

Se ha propuesto en la literatura la asociación de sarcoidosis con tuberculosis aunque la significancia es incierta. La distinción clínica entre estas dos patologías suele difícil y las dos pueden ser concurrentes.⁷ La diferencia estriba en la presencia de necrosis caseosa típica de la tuberculosis y la demostración del *Micobacterium*. Granulomas similares con células epitelioides y gigantes se observan también en otras enfermedades como deficiencias inmunológicas, malignidades, beriliosis, Enfermedad de Crohn, linfoma, histoplasmosis, coccidioidomicosis y cirrosis biliar primaria.^{1,7,22}

A diferencia de la sarcoidosis, en la que no se conoce agente etiológico específico, la tuberculosis es producida por el *Mycobacterium tuberculosis*, el cual se disemina a través del aire en pequeñas gotas respiratorias y se puede detectar en los especímenes colectados, ya sea el esputo, el lavado bronquial o la biopsia de pleura. Existe consenso en que no debería darse tratamiento antifímico sin haber confirmado previamente el diagnóstico de tuberculosis aislando el germen ya sea en el frotis o en el cultivo. Si embargo no siempre es posible y se acepta el diagnóstico de tuberculosis pleural con la presencia de granulomas caseosos en la biopsia pleural y lo mismo vale para el pulmón y otros órganos cuando el cuadro clínico es compatible. No así con la radiografía porque tal como se ha descrito existen otras enfermedades como la sarcoidosis con las que puede confundirse.

Aunque ambas enfermedades son más frecuentes en jóvenes en los últimos años de la adolescencia y los primeros de edad adulta, la tuberculosis se relaciona más con individuos sometidos a estrés físico, social o psicológico que alteran el sistema inmunológico y permiten el desarrollo del germen; en la sarcoidosis aunque median elementos inmunológicos no se ha descrito la inmunodeficiencia.⁶

Las dos patologías son causa de una respuesta inflamatoria, ante la presencia del bacilo en caso de tuberculosis y a respuesta celular por linfocitos T en la sarcoidosis. La lesión principal en sarcoidosis es una respuesta granulomatosa no necrotizante raramente vista en el pulmón de pacientes con tuberculosis o con infecciones micóticas, en los que generalmente hay componentes de necrosis.²

Ambas patologías pueden afectar casi cualquier órgano aunque, el principal es el pulmón. En la sarcoidosis es seguido por los ojos y la piel, y en tuberculosis es infrecuente que ocurra en estos lugares. La sintomatología es similar en ambas patologías ya que incluye síntomas respiratorios inespecíficos como son tos, disnea, hemoptisis, además de fiebre, pérdida de peso, fatiga y mal estado general.

Las lesiones pulmonares se pueden acompañar de adenomegalias hiliares y paratraqueales en ambas enfermedades. En el caso de la tuberculosis se puede

encontrar nódulos calcificados que corresponden a lesiones de Ghon o lesiones más graves que evolucionan a cavitaciones.

En algunos estudios se ha sugerido que por aspectos clínicos, histológicos e inmunológicos comunes entre tuberculosis y sarcoidosis, la micobacteria en determinadas circunstancias podría causar sarcoidosis.¹¹

Dentro de las pruebas diagnósticas se espera que la PPD sea positiva en pacientes con tuberculosis activa y negativa en sarcoidosis. Los bacilos no pueden cambiar de color con ácido alcohol por lo que se clasifican como acidorresistentes (BAR); la sarcoidosis no existe el BAR.⁶

El tratamiento es totalmente diferente en cada una. La sarcoidosis se trata con corticoesteroides³¹ y la tuberculosis con antifímicos, pero es posible que ocurra que a un paciente con sarcoidosis se le administre tratamiento antifímico y cure espontáneamente, atribuyéndosele dicha curación a un tratamiento que de por sí posee varios efectos secundarios y es de uso muy prolongado. Es por esto que se ha creído necesario llamar la atención hacia esta enfermedad que existe en Costa Rica,^{3,4,5} que se diagnostica poco y que podría estar siendo confundida en algunos casos con tuberculosis, tal como el caso descrito.

Referencias

1. James D G. Chapter 17, Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Williams W J eds. Major problems in Internal Medicine. Philadelphia. W B Saunders Co. 1985:222-223
2. Baughman R, Lannuzzi M. Diagnosis of Sarcoidosis. Chest 2000; 117: 931-932
3. Arguedas Carlos, Solano J, Falcón E. Mekbel S. Sarcoidosis. Act Méd Costarric 1978; 21 (1):117-121
4. Alvarado A. Harley L. Sarcoidosis. Acta Médica Costarricense 1988; 31(1):10-19
5. Mainieri J A, Sánchez A, Monje C. Sarcoidosis. Experiencia con 15 Casos en el Hospital Calderón Guardia. Acta Médica Costarricense 2002; Vol. 44: 82-86
6. Fauci et all. Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I y II. España: Mc Graq Hill Interamericana, 1998. pgs. 2184-2191 y 1149-1161
7. Fanburg B L, Lazarus D. Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the lung. Marcel Dekker eds. Infiltrative and Interstitial Lung Diseases. New York. 1983:77-98
8. De Remeé Richard. Concise Review for Primary-Care Physicians. Mayo Clin Proc 1995; 70:177-181
9. Morohashi K, Takada T, Omori K, Suzuki E, Gejyo F. Vascular Endotelial Growth Factor Gene Polymorphisms in Japanese Patients with Sarcoidosis. Chest 2003; 123: 1520-1526
10. Agostini Carlo. Top Ten List in Sarcoidosis. Chest 2001; 119:1930-1932

11. Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y. Quantitative PCR of mycobacterial and propionibacterial DNA in Lymph Nodes of Japanese Patients with Sarcoidosis. *Lancet* 1999; 354:120-123
12. Judson Marc. The Etiologic Agent of Sarcoidosis. What If There Isn't One? *Chest* 2003; 124:6-8
13. Hayasaka M, Honda T, Kubo K, Sekiguchi M. Proliferation of Type II Pneumocytes and Alteration in Their Apical Surface Membrane Antigenicity in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 1999; 116:477-483
14. Sharma Om P. Tumor Necrosis Factor Polymorphism in Sarcoidosis. *Chest* 2001; 119: 678-679
15. Utz J, Limper A, Kalra S, Specks U, Scott J, Vuk-Pavlovic Z, Schroeder D. Etanercept for the Treatment of Stage II and III Progressive Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-185
16. Hunninghake G, Crystal R. Pulmonary Sarcoidosis. A Disorder Mediated by Excess Helper T-Lymphocyte Activity at Sites of Disease Activity. *N Engl J Med* 1981; 305 (8): 429-4
17. Efferen Linda. The Challenge of Sarcoidosis. *Chest* 2001; 120:697-699
18. Baydur A, Alsalek M, Louie S, Sharma O. Respiratory Muscle Strength, Lung Function, and Dyspnea in Patients With Sarcoidosis. *Chest* 2001; 120:102-108
19. Judson Marc y cols. The Diagnostic Pathway to Sarcoidosis. *Chest* 2003; 123:406-412
20. Kvale Paul. Is it Difficult to Diagnose Sarcoidosis? *Chest* 2003; 123:330-332
21. Cox C, Donohue J, Brown C, Kataria Y, Judson M. Health-Related Quality of Life of persons with sarcoidosis. *Chest* 2004; 125:997-1004
22. Winterbauer R, Belic N, Moores K. A Clinical Interpretation of Bilateral Hilar Adenopathy. *Annals of Internal Medicine* 1973; 78:65-71
23. Psathakis K, Papatheodorou G, Plataki M, Panagou P, Loukides S, Stafakas N, Bouros D. 8-Isoprostane, a Marker of Oxidative Stress, Is Increased in the Expired Breath Condensate of Patients With Pulmonary Sarcoidosis. *Chest* 2004; 125:1005-1011
24. D'Ippolito R, Foresi A, Chetta A, Casalini A, Castagnaro A, Leone C, Olivieri D. Induced Sputum in Patients with Newly Diagnosed Sarcoidosis. *Chest* 1999; 115:1611-1615
25. Muthiah M M, Macfarlane J T. Current Concepts in the Management of Sarcoidosis. *Drugs* 1990; 40 (2):231-237
26. Hollinger W, Staton G, Fajman W, Gilman M, Pine J, Check I. Prediction of Therapeutic Response in Steroid-treated Pulmonary Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:65-69
27. Shorr A, Hnatiuk O. Circulating D Dimer in Patients with Sarcoidosis. *Chest* 2000; 117: 1012-1016
28. Shorr A, Torrington K, Hnatiuk O. Endobronchial Biopsy for Sarcoidosis. *Chest* 2001; 120:109-114
29. Fritscher-Ravens A, Sriram P, Topalidis T, Hauber H, Meyer A, Soehendra N, Pforte A. Diagnosing Sarcoidosis Using Endosonography-Guided Fine-Needle Aspiration. *Chest* 2000; 118:928-935

30.Pietinalho A, Tukiainen P, Haahtela T, Persson T, Selroos O. Oral Prednisolone Followed by Inhaled Budesonide in Newly Diagnosed Pulmonary Sarcoidosis. Chest 1999; 116:424-431

31.Rodríguez E, Morera J. Tratamiento de la Sarcoidosis con Corticoesteroides. Archivos de Bronconeumología 1989; 25 (6):203-207