



TRABAJO FINAL DE LA CARRERA
UNIVERSITARIA DE POSGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN REUMATOLOGÍA

GMD

Facultad Cs. Médicas
Biblioteca



TFEM2397

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”.

Autor: Ringer Ariana, alumna Carrera de Postgrado Especialización en
Reumatología

Tutor: Dr. Fernando Ramos
Director de carrera: Profesor Dr. Abdala Marcelo

UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
Año: 2021

Índice.....	Páginas
1. Introducción	3
2. Epidemiología	4
3. Fisiopatología	7
4. Clínica	11
4.1 Sarcoidosis pulmonar y de vías aéreas superiores.....	13
4.2 Sarcoidosis musculoesquelética.....	14
4.3 Sarcoidosis ocular.....	18
4.4 Sarcoidosis cutánea.....	23
4.5 Neurosarcoidosis.....	25
4.6 Sarcoidosis cardíaca.....	26
4.7 Sarcoidosis renal.....	26
4.8 Sarcoidosis gastrointestinal.....	27
4.9 Sarcoidosis hematológica.....	27
4.10 Sarcoidosis glandular.....	27
5. Laboratorio	28
6. Pruebas cutáneas	28
7. Estudios por imágenes	29
7.1 Radiografía.....	29
7.2 Tomografía.....	32
7.3 Ecografía.....	35
7.4 Ecocardiografía.....	35
7.5 Resonancia magnética nuclear.....	36
7.6 Medicina Nuclear.....	40
7.7 Gammagrafía con galio-67.....	40
7.8 Arteriografía.....	41
7.9 Pruebas de función respiratoria.....	41
7.10 Lavado bronco alveolar.....	41
7.11 Estudios oftalmológicos.....	42
7.12 Histología.....	43
8. Diagnóstico	44
9. Diagnósticos diferenciales	48
10. Tratamiento	55
10.1 Drogas disponibles.....	56
10.2 Tratamiento según órgano afectado.....	59
11. Bibliografía	65

Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología

1. Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa de etiología desconocida y amplia distribución global. Su diagnóstico se basa en la exclusión de otras enfermedades que puedan causar granulomas (en el caso de la sarcoidosis son granulomas no necrotizantes, no caseosos), sumado al compromiso de al menos dos órganos, en un paciente con síntomas compatibles. Si bien el pulmón es el órgano con mayor frecuencia afectado, puede observarse una miríada de presentaciones, siendo un desafío para el reumatólogo. Se la ha nombrado como “una imitadora profesional o una de las grandes simuladoras” (1).

La primera referencia de la enfermedad data de 1877, cuando Hutchinson describió un paciente, trabajador del carbón, con lesiones púrpuras bilaterales en placas en miembros superiores e inferiores. Posteriormente, Caesar Peter Moeller Boeck en 1899 le da su nombre, al describir el caso de un policía de 36 años con múltiples lesiones sarcoidales benignas en las regiones extensoras de los miembros superiores. En el estudio microscópico se encontró la presencia de células epitelioides con un núcleo grande y pálido, asociado a algunas células gigantes que tenían apariencia de sarcoma, motivo por el cual se le dio el nombre, que aún se conserva hasta la actualidad. Posteriormente en 1999, las organizaciones ATS, ERS y WASOG (American Thoracic Society, European Respiratory Society and World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders) definieron criterios clínicos y radiológicos para su diagnóstico según el órgano en consideración (1–6).

Se han descrito tres factores geo-epidemiológicos fundamentales para la génesis de la patología: geolocalización, etnia y ambiente personal. Entonces, factores genéticos, epigenéticos y ambientales estarían involucrados en su desarrollo. Los granulomas no caseosos (no necrotizantes) están compuestos de macrófagos, células epiteliales, células mononucleares, linfocitos T DC4 y escasos linfocitos T CD8 en la zona periférica. Las manifestaciones clínicas son heterogéneas, variando desde casos asintomáticos, presentaciones agudas que se autolimitan o casos crónicos con afectación de múltiples órganos e incluso compromiso de vida. Los tratamientos varían de acuerdo a la forma de presentación, a los órganos involucrados y a las características del paciente (7–11).

El compromiso pulmonar es el más frecuente al momento del diagnóstico, pero hasta un 30% presenta compromiso extrapulmonar como manifestación inicial. Durante el seguimiento, un 90% presenta compromiso pulmonar, 50% extratorácico y 2% solo continuará con compromiso extratorácico. Un 50-60% presentarán remisión espontánea a los 3 años, un 10-20% presentará remisión con corticoides, mientras que un 10-30% requerirá inmunosupresión con otras drogas y de forma prolongada. Los factores de peor pronóstico son: tres o más órganos involucrados, raza negra, inicio en mayores de 40 años, síntomas de más de seis meses, estadio pulmonar avanzado, hipertensión pulmonar (HTP), compromiso extratorácico (cardíaco, neurológico, lupus pernio, panuveitis, hipercalcemia, compromiso óseo) (12).

El objetivo de la presente monografía es proporcionar una descripción general y específica de la epidemiología, etiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de esta entidad polifacética. La naturaleza sistémica de la enfermedad (comprometiendo con frecuencia al aparato musculoesquelético), los múltiples diagnósticos diferenciales (entre ellos, un amplio abanico de enfermedades autoinmunes) y las terapéuticas inmunosupresoras disponibles, revelan el rol fundamental de la reumatología en el abordaje de esta entidad (13). Debido a que la sarcoidosis puede simular otras patologías autoinmunes y/o coexistir con ellas, es relevante conocer sus características y tener un alto índice de sospecha (14).

2. Epidemiología

La prevalencia de la sarcoidosis varía ampliamente de acuerdo a los grupos étnicos y la geo-localización, con un predominio en afroamericanos y escandinavos. La edad de presentación más frecuente es entre la tercera y cuarta década de la vida, con un segundo pico alrededor de los 50 años (rango etario más frecuente: 20-50 años). Es 1,5 a 2 veces más frecuente en mujeres, con una prevalencia reportada entre 1 y 60 individuos cada 100.000 habitantes, de acuerdo a la población estudiada, *Tabla 1* (1,3,7).

Tabla 1: Prevalencia según grupo poblacional.

Población/Raza	Prevalencia
Escandinavos	50-60/100.000
Afroamericanos	35,4-60/100.000
Estados Unidos	10-40/100.000
Blancos	10,4-14/100.000
Japón	1-2/100.000
Argentina/Brasil	1,5/100.000

Adaptado de Chavarriaga-Restrepo A et al (3).

Geográficamente, utilizando métodos de recolección de “big-data”, la sarcoidosis se ha reportada fundamentalmente en el hemisferio norte, siendo más prevalente a mayor latitud geográfica. En la *Figura 1A* se observa una mayor incidencia cada 100.000 habitante en países nórdicos, seguidos por el resto de países europeos, Estados Unidos, Australia, Argentina y Zambia. Nótese que el carácter migratorio de estos últimos países fue crucial en la expansión de la patología. Ejemplos claros son la fuerte inmigración desde países europeos hacia Argentina e inmigración inglesa y nórdica hacia EEUU, Australia y Zambia. Otros países con menor incidencia son Japón y Uruguay (11).

En el análisis de prevalencia, *Figura 1B*, otros países como Rusia, India y Brasil también se destacan, teniendo en cuenta que el análisis es basado en los reportes de casos, siendo esta práctica más habitual en algunos países que en otros. En epidemiología, se denomina prevalencia a la proporción de individuos de un grupo o una población que presentan una característica o evento determinado en un momento o en un periodo determinado. La prevalencia apunta a los casos existentes, mientras que la incidencia considera los casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado. En el caso de las enfermedades poco frecuentes como la sarcoidosis, conocer la prevalencia de las mismas no asegura tener información exacta respecto al número de personas afectas por la enfermedad en un determinado país y en un periodo concreto de tiempo, siendo importante conocer además su incidencia (11).

La forma de presentación varía según la población. La *Figura 1c* muestra la proporción de órganos afectados según el grupo étnico. Así, la afectación pulmonar detectada en estadios precoces es lo más frecuente en los tres grupos étnicos descriptos (white, black afroamerican, asian) y a nivel extrapulmonar, se destaca el compromiso ocular y cardíaco en asiáticos, cutáneo y ocular en afroamericanos y con menor frecuencia en blancos, presentando éstos últimos formas asintomáticas o con escasa sintomatología (3,11).

Conocer las características étnicas de la población orienta el estudio y pronóstico de la enfermedad. La *Tabla 2* muestra las características clínicas según el grupo étnico estudiado. Se clasifica como tal cuando más del 50% de la población pertenece a dicho grupo humano. En el caso de Argentina, los casos incluidos son los observados en la cohorte caucásica (11).

Figura 1A: Incidencia de sarcoidosis cada 100.000 habitantes.

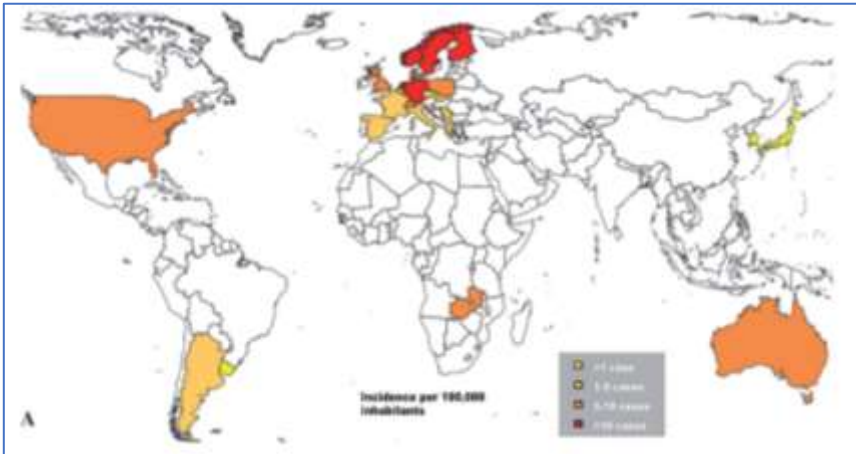


Figura 1B: Prevalencia de sarcoidosis cada 100.000 habitantes.

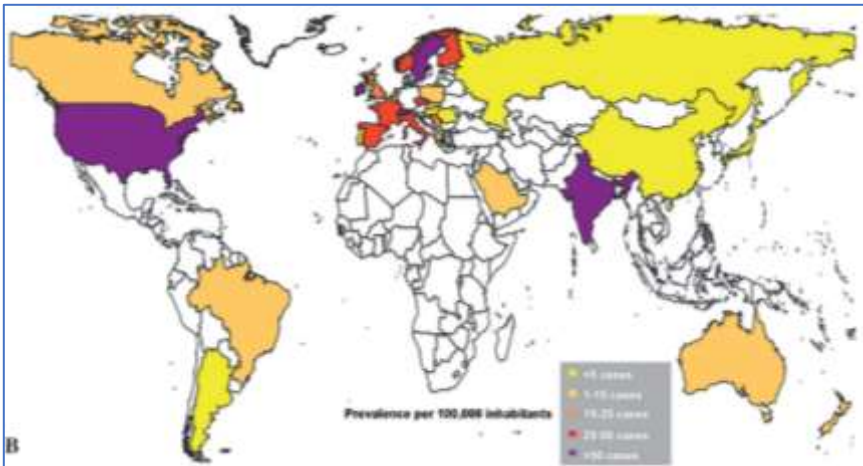
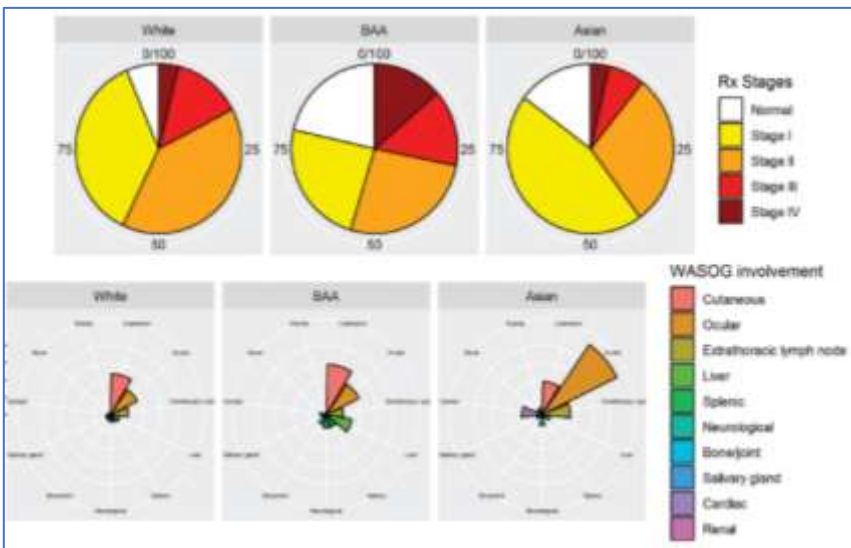


Figura 1C: Órganos afectados según el grupo poblacional.



Fuente: Brito-Zerón et al (11).

Tabla 2: Patrones clínicos según los grupos étnicos.

	White-predominant cohorts (n=94448)	BAA-predominant cohorts (n=4522)	Asian-predominant cohorts (n=4060)
Mean age at diagnosis (years)	41.4 (36-51.2)	39 (33.7-42)	40.7 (30-45.1)
Gender (% of women)	37814/74083 (51)	2683/4048 (66.3)	2194/3374 (65)
<i>Thoracic involvement (%)</i>			
Radiological stage 0	602/8924 (6.7)	528/2452 (21.5)	370/2966 (12.5)
Radiological stage I	3271/8924 (36.7)	595/2452 (24.3)	1261/2966 (42.5)
Radiological stage II	3382/8924 (37.9)	640/2452 (26.1)	1017/2966 (34.3)
Radiological stage III	1269/8924 (14.2)	365/2452 (14.9)	205/2966 (6.9)
Radiological stage IV	400/8924 (4.5)	324/2452 (13.2)	113/2966 (3.8)
<i>Extrathoracic involvement (%)</i>			
Cutaneous involvement	2209/8721 (25.3)	815/2797 (29.1)	618/3433 (18)
Ocular involvement	1401/8326 (16.8)	491/2288 (21.5)	1577/3641 (43.3)
Extrathoracic lymph node involvement	803/7119 (11.3)	189/1845 (10.2)	409/2458 (16.6)
Cardiac involvement	118/7012 (1.7)	81/2103 (3.9)	398/3753 (10.6)
Liver involvement	553/7568 (7.3)	414/2697 (15.4)	100/2358 (4.2)
Calcium/Vitamin D	211/3443 (6.1)	89/1248 (7.1)	75/645 (11.6)
Splenic involvement	284/5503 (5.2)	93/1248 (7.5)	29/1331 (2.2)
Neurological involvement	292/6972 (4.2)	176/2306 (7.6)	88/1772 (5)
Salivary gland involvement	167/5702 (2.9)	41/1585 (2.6)	49/1772 (2.8)
ENT involvement	85/2872 (3)	146/1508 (9.7)	4/481 (0.8)
Bone/joint involvement	150/5350 (2.8)	115/1845 (6.2)	17/1508 (1.1)
Renal involvement	49/4874 (1)	11/1248 (0.9)	36/1508 (2.4)
Muscular involvement	20/4120 (0.5)	12/1248 (1)	45/1508 (3)

Values are represented as means and range for continuous variables and numbers and percentages for categorical variables.
 Variables are not detailed in all cases, and the prevalence of a specific feature has been stated as the number of cases with the feature (numerator)/number of cases in which the feature was detailed (denominator).
 All comparisons were statistically significant (p -values<0.001) except for mean age at diagnosis ($p=0.461$) and salivary gland involvement ($p=0.753$).
 BAA, Black or African American.

Fuente: Brito-Zerón et al (11).

Existe una forma especial de sarcoidosis, cuyas características son diferentes a las previamente nombradas. Se conoce con el término de “Síndrome de Blau”, a la forma hereditaria autosómica dominante secundaria a la mutación de NOD2. Es de inicio precoz en la niñez y puede ser confundida con una artritis idiopática juvenil. Se caracteriza por artritis deformante en ausencia de erosiones radiográficas significativas (15).

A nivel epidemiológico, la sarcoidosis y su tratamiento ha sido asociada con un aumento del riesgo de infecciones y eventos cardiovasculares. También se ha relacionado con un aumento de cáncer hematológico, de piel, digestivo, renal y hepático. En un meta-análisis reciente que incluyó más de 25.000 pacientes, se observó un riesgo dos veces mayor de presentar cáncer hematológico y cutáneo, con un riesgo relativo menor a dos para el resto de los tumores. Si bien no se ha clarificado cuales serían los mecanismos involucrados, se hipotetizó que la inflamación crónica, la disfunción del sistema inmune, agentes etiológicos compartidos y la susceptibilidad genética estarían involucrados. Los pacientes con sarcoidosis expresan con frecuencia una supresión paradójica de la respuesta inmune periférica celular y humoral, como se observa en la anergia a distintos test cutáneos (10,16).

Por su parte, si bien la sarcoidosis puede simular enfermedades autoinmunes, se ha descrito la coexistencia con las mismas. Si bien la prevalencia es desconocida y la evidencia proviene de estudios clínicos no controlados, se observó la coexistencia en un 15-20% de los pacientes, en distintas series. Las patologías autoinmunes más frecuentes reportadas fueron tiroiditis autoinmune, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante y lupus eritematoso sistémico, con menor frecuencia esclerodermia y artritis reumatoidea. Cabe destacar la relación paradójica entre fármacos anti-TNF y sarcoidosis, lo cual se comentará más adelante (10,17).

3. Fisiopatología

La fisiopatología de la sarcoidosis aún no es completamente conocida. Como en otras patologías, se considera que antígenos medioambientales en un huésped genéticamente susceptible desencadenaría la reacción granulomatosa. Los granulomas se generan cuando un antígeno no puede ser degradado y eliminado completamente por los macrófagos, produciéndose una reacción de hipersensibilidad tipo 4 (1).

El riesgo de presentar sarcoidosis aumenta entre 2 y 4 veces en un miembro de la familia de un individuo afectado. Estudios han relacionado genes del HLA clase II y no HLA. En el caso particular del síndrome de Löfgren la incidencia es mayor en individuos blancos y rara vez en afroamericanos y asiáticos, encontrándose el alelo HLADRB1*03 (HLA- DR3) con mayor frecuencia, con un buen pronóstico tendiente a la remisión en un 70-80% de los casos (10,18,19).

El antígeno inicial es desconocido, pero se sospecha que sería aerotransportado, dado que se presenta algún tipo de compromiso pulmonar en el 90 % de los casos. Diversos estudios se han llevado a cabo para encontrar dicha relación. En el estudio ACCESS (Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis), se encontraron factores desencadenantes asociados con ciertas ocupaciones (crianza de aves, fabricación de automóviles, jardinería) y exposiciones ambientales (insecticidas, aves, algodón, radiación, polvo orgánico, material de construcción, berilio, implantes de silicona) (20). Asimismo, se registró un aumento de los casos de sarcoidosis en la población relacionada con la catástrofe del World Trade Center de 2001, en su mayoría bomberos (21). Por su parte, un estudio realizado en el Instituto Johns Hopkins encontró material genético de micobacterias y anticuerpos anticatalasa peroxidasa de *M. tuberculosis* en el 55 % de las muestras evaluadas en el grupo de sarcoidosis. El bajo estatus socioeconómico también se ha asociado al desarrollo de esta enfermedad, en parte explicado por el pobre acceso a los servicios de salud y en parte por la tendencia en este grupo de personas a desempeñar trabajos con mayor exposición a factores desencadenantes (1,3).

Los antígenos involucrados en la formación de granulomas no necrotizantes pueden ser propios o externos, usualmente no degradables. El granuloma puede, a su vez, funcionar como una trampa de agentes infecciosos como en el caso de las micobacterias, fomentando la prolongación de la respuesta inmune (y explicando en parte, el hallazgo de material genético de micobacterias y otras bacterias (como *neumococo Propionebacterium Acnes*) y algunos virus en los granulomas de sarcoidosis, sin evidencia de enfermedad infecciosa. Otros antígenos han sido vinculados, tales como la proteína filamentada vimentina, constituyente del citoesqueleto y expresada por células mesenquimales y secretada por macrófagos activados (10).

Paradójicamente, el tabaquismo ha sido asociado en múltiples estudios con una disminución del riesgo de sarcoidosis, hipotetizando que sea secundario a los efectos inmunomoduladores de la nicotina. Esto podría estar sesgado ya que en dichos estudios no se recabó el hábito antes del inicio de la enfermedad, sino al diagnóstico, sugiriendo que la misma enfermedad pudo inducir el abandono del tabaquismo (debido al compromiso pulmonar) y por lo tanto reportarse como no tabaquistas. Otro estudio sugirió que el rol protector no lo daría la nicotina sino otro componente del humo del cigarrillo (10).

La formación de granulomas es uno de los ejes centrales de la enfermedad. Los mismos están compuestos por linfocitos T (LT) CD4, T-helpers con diferenciación exagerada a Th1 y Th17, macrófagos activados, los cuales simulan una célula epitelioide (por lo que se llaman granulomas epitelioides), rodeados a su vez por fibroblastos y aislados linfocitos T CD8 y linfocitos B. Estos granulomas epitelioides son la fuente principal de enzima convertidora de angiotensina (ECA), descrita incluso como ayuda diagnóstica de la enfermedad. Hay presencia de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón gamma (IFN- γ), interleucinas 6, 12, 18 e interleucinas reguladoras como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y la interleucina 10. La cascada de citocinas induce la fusión entre macrófagos, monocitos y células dendríticas, dando como resultado a las células gigantes multinucleadas (granuloma inmaduro). Posteriormente, el granuloma evoluciona a una masa compacta de macrófagos, células

epitelioides y células gigantes multinucleadas, rodeadas por un anillo de LT, mastocitos y fibroblastos. Las células epitelioides producen TNF α , que estimula la activación de otras células y su reclutamiento. La necrosis caseosa está ausente, aunque en estadios avanzados y si varios granulomas se fusionan, puede observarse necrosis fibrinoide (1). Por otro lado, existe una disminución de LT reguladores y de moléculas reguladoras como el CTLA 4 de los linfocitos. A nivel transcripcional, se observa un aumento de factores de transcripción tales como TBX21, JAK-STAT 1y 3 (motivo por el cual los inhibidores JAK-STAT están siendo usados con resultados promisorios en los casos refractarios) (3,10).

La *formación* del granuloma consta de 5 estadios. *Figura 2A y B.*

- En el *estadio 1*, se desarrolla una respuesta de inmunidad innata, un antígeno (por ejemplo, bacteriano) es reconocido por una célula dendrítica o un macrófago a través de sus receptores de reconocimiento de patrones o de daño (PAMPs y DAMPs), entre ellos receptores tipo Toll, NOD, HSP y RAGE (receptor de productos de glicosilación avanzada), estimulando la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-6, 12, 18), dependiendo de factores genéticos, epigenéticos y ambientales.
- En el *estadio 2*, por medio de la activación de la vía mTORC1 (complejo rapamicina) se induce la diferenciación de macrófagos a células epitelioides (macrófagos activados que se asemejan a células epiteliales), dando inicio a la formación del granuloma y su progresión.
- En el *estadio 3*, aumenta la producción y depósito de amiloide A sérico (SAA) y proteínas de shock térmico (HSP) en el granuloma, lo cual amplifica y cronifica la diferenciación hacia un perfil Th1, aún luego de que el antígeno inicial no se encuentre presente.
- El *estadio 4* se caracteriza por la presentación antigénica de la célula presentadora de antígeno (CPA), mediante su complejo mayor de histocompatibilidad clase II (HMC II) a un LT efector, que se diferencia hacia un perfil Th1 o Th17, en contexto de citoquinas pro inflamatorias antes mencionadas. A su vez, las CPA segregan TNF alfa, IL 17, TGF B e IFN- γ promoviendo la formación del granuloma no caseoso.
- Finalmente, el *estadio 5* se caracteriza por una deficiente función reguladora del sistema inmune, con disminución de LT reguladoras y de citoquinas reguladoras. El destino del granuloma se define con base en el perfil de citoquinas que estén presentes en ese momento, de tal forma que si predomina el aclaramiento antigénico y la IL-10, se cambiara la vía hacia una respuesta tipo Th2 con una subsecuente limitación de la enfermedad, y en caso de predominar el factor de crecimiento transformante beta y la catelicidina 18, se perpetuará el proceso fibrótico que a la larga dará cuenta del daño en la arquitectura y la disfunción de los órganos afectados (3,10).

La *resolución* del granuloma (respuesta inmune tipo 1) ocurre cuando el antígeno es presentado por una CPA por el HMC a un LT, que lo reconoce mediante su TCR (receptor de LT) y se desencadena la respuesta efectora. Los TCR tienen región variable (V) con β - chain variable segment 8 (TRBV8) and α - chain variable segment 2.3 (TRAV2.3). Por el contrario, la progresión del granuloma (respuesta inmune tipo 2) ocurre cuando el reconocimiento antigénico no es eficiente, los LT no se expanden clonalmente de forma suficiente y no hay respuesta de LT y citocinas reguladoras.

Figura 2A: Estadios de la formación de un granuloma.

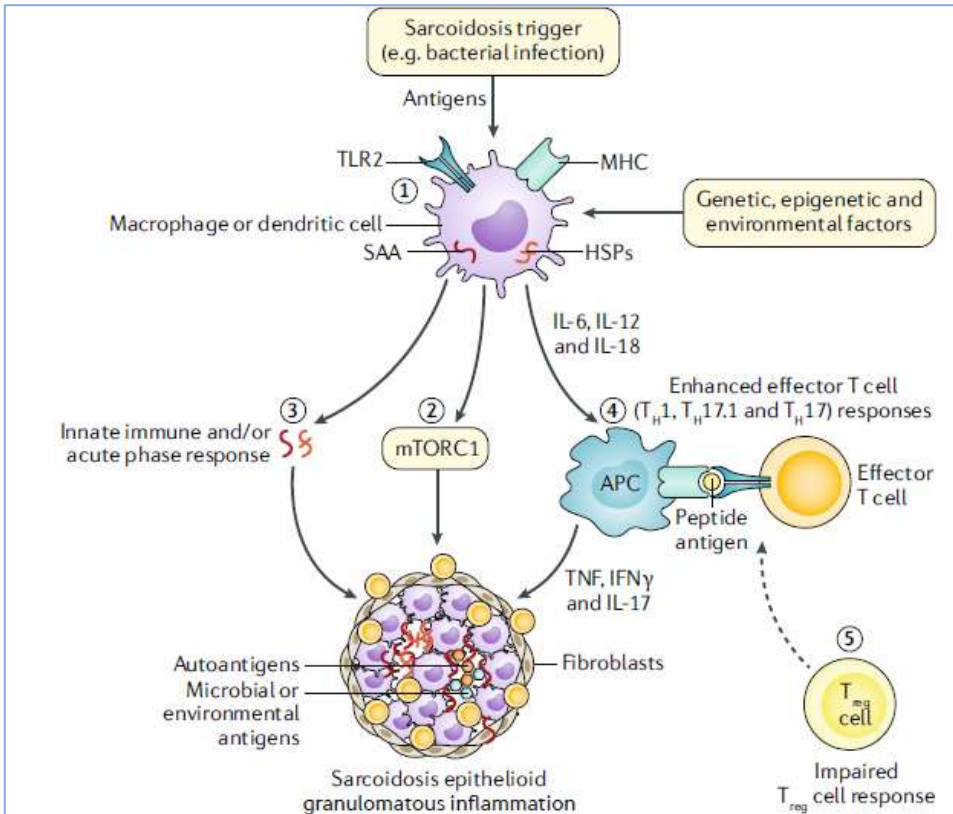
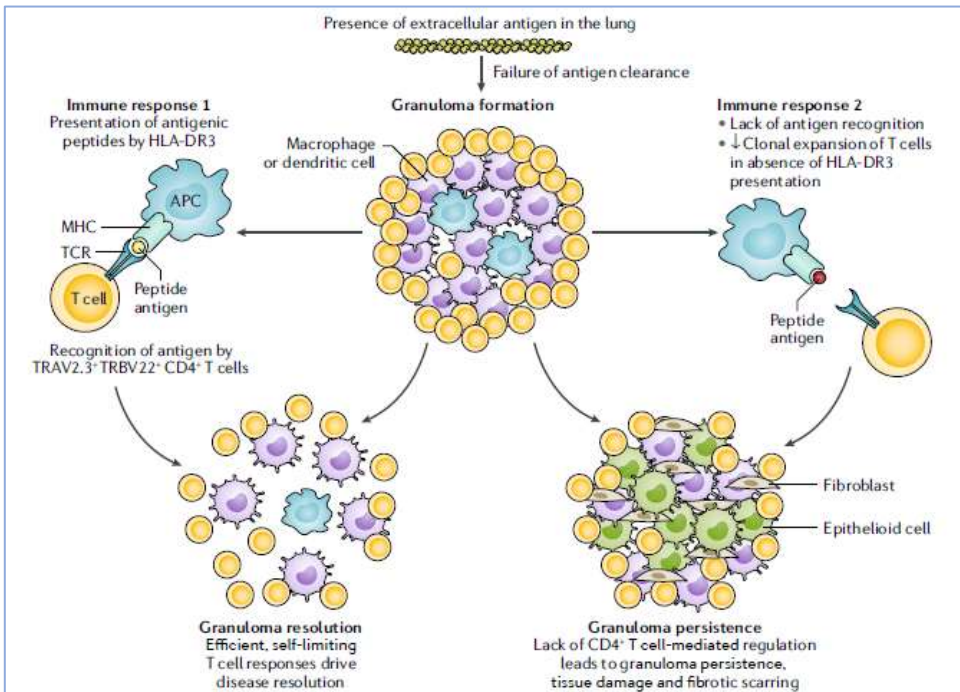


Figura 2B: Resolución o progresión del granuloma.

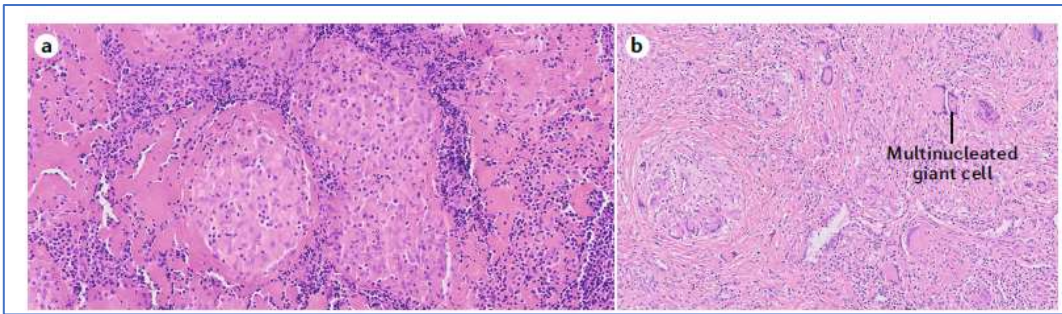


“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

Fuente: Grunewald J et al (10).

Cabe destacar que el granuloma tipo sarcoidosis por sí solo, no es diagnóstico de sarcoidosis, ya que estas lesiones pueden encontrarse en otras enfermedades como en la cercanía de tumores, beriliosis, como respuesta inflamatoria a materiales extraños inorgánicos como talco y zirconio, enfermedades granulomatosas autoinmunes e infecciosas (en estas últimas, los granulomas tienen necrosis caseificada). Por lo cual, es necesario que la clínica sea compatible y se deben excluir otras causas c

Figura 3A y 3B: Histología.



Fuente: C. A. Seldenrijk et al (10).

Otros hallazgos recientes sobre la fisiopatología de la sarcoidosis, vincularon al factor activador de células B (BAFF) con el desarrollo y actividad de la enfermedad. BAFF es fundamental en la diferenciación y supervivencia de linfocitos B. Se observó que los niveles de BAFF en suero y lavado bronco alveolar (BAL), se relacionaron de manera significativa con la actividad de la enfermedad y con su severidad. Los niveles de BAFF se midieron por ELISA (22). También se han relacionado los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con determinados síntomas de edema, artritis y miositis a predominio de extremidades, simulando en ocasiones un RS3PE (23).

Existen reportes de sarcoidosis inducida por inmunoterapia (sarcoidosis-like), detallados en la *Tabla 3*. La histopatología es indistinguible. Sin embargo, esto ocurre en un muy bajo porcentaje de los pacientes tratados con dichas drogas, por lo que un segundo trigger estaría involucrado. En el caso de los fármacos anti-TNF, los reportes son aislados, por lo que surge la duda de si son realmente causales o simplemente asociaciones coincidentes (10).

Tabla 3: Drogas asociadas a sarcoidosis o sarcoidosis-like.

Agent or therapy	Examples	Type of agent or therapy
Biological response modifiers		
Cytokines	IFN α , IFN γ , IFN β and IL-2	Recombinant protein
Immune-checkpoint inhibitors	Anti-CTLA4, anti-PD1 or anti-PDL1 antibodies	Monoclonal antibody
Immune reconstitution	Bone marrow transplantation	Donor cells
Anti-retroviral therapy in patients with HIV	HAART (such as lamivudine, stavudine and didanosine or zidovudine, lamivudine and efavirenz)	Drug
Cancer chemotherapy after immune recovery	R-CHOP or paclitaxel and carboplatin or doxorubicin, cyclophosphamide and paclitaxel	Chemotherapeutic agent

Biologics		
Anti-TNF therapies	Etanercept, infliximab and adalimumab	Monoclonal antibody
BRAF inhibitors	Vemurafenib, dabrafenib and encorafenib	Small molecule

CTLA4, cytotoxic T lymphocyte antigen 4; HAART, highly active anti-retroviral therapy; PD1, programmed cell death 1; PDL1, programmed cell death 1 ligand 1; R-CHOP, combination of rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; TNF, tumour necrosis factor. *Or a sarcoidosis-like drug reaction**.

Fuente: Grunewald J et al. (10).

4. Clínica

Como entidad sistémica, puede producir un abanico de signos y síntomas, desde formas asintomáticas, formas autolimitadas con curso benigno, formas agudas y formas crónicas con daño de órgano. El estudio ACCESS encontró que el 50 % de los pacientes tenían compromiso de un órgano, 30 % dos órganos y 20 % en tres o más órganos al momento del diagnóstico, siendo el compromiso pulmonar, el más frecuente. Un 30% de los pacientes tienen manifestaciones extrapulmonares, tales como musculoesquelético, cutáneo, ocular, de glándulas exocrinas, de sistema nervioso central, entre otros, al momento del diagnóstico (1,3,24).

Con respecto a las formas asintomáticas, son usualmente diagnosticadas de forma incidental durante la realización de una imagen torácica, donde se encuentran los hallazgos sugestivos de la enfermedad, como adenopatías hiliares simétricas. Las adenopatías unilaterales o ausentes se presentan solo en el 5 % de los casos (3).

Las formas agudas son representadas de forma típica por el *síndrome de Löfgren*, caracterizado por la tríada de linfadenopatías hiliares bilaterales, eritema nodoso y artritis (o periartrosis) bilateral de tobillo. Esta entidad, junto con la fiebre uveo-parotídea, conocida como *síndrome de Heerfordt*, constituyen los dos escenarios sintomáticos en los que es posible realizar el diagnóstico de sarcoidosis sin confirmación histológica (3).

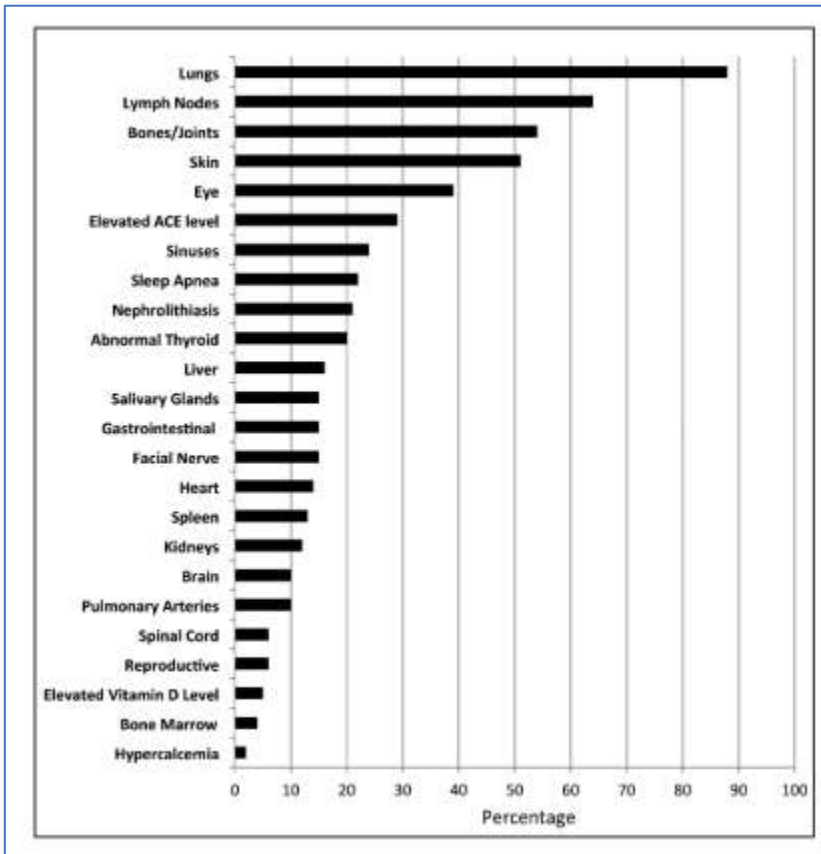
El síndrome de Löfgren tiene una distribución similar entre hombres y mujeres, un pico de incidencia entre los 30 y 40 años y un segundo pico de presentación en mujeres entre los 45 y 65 años. Usualmente no requiere tratamiento crónico ya que resuelve espontáneamente, lo cual habla de su buen pronóstico, siendo una forma de presentación frecuente en caucásicos e infrecuente en afroamericanos. El curso natural es la resolución completa desde los pocos meses del inicio del cuadro hasta los dos años. Sólo un pequeño porcentaje experimenta recaída luego de la resolución. La destrucción articular en este síndrome es infrecuente (3).

El síndrome de Heerfordt es también una manifestación de buen pronóstico y consiste en la presencia de uveítis y parotiditis bilateral, presentes en el 73 % de los casos. Los otros síntomas característicos que completan este síndrome y son menos frecuentes son la fiebre y la parálisis facial por compresión del VII par craneal o nervio facial en su pasaje por la parótida (3).

Las formas crónicas y multisistémicas tienen un peor pronóstico y son más frecuentes en afroamericanos, el órgano principalmente afectado es el pulmón (90-95 %) (1,3).

En el estudio WISE (Worldwide Sarcoidosis Research), se registró como compromiso más frecuente el pulmonar, seguido por linfadenopatías, alteraciones óseas y articulares. Continúan en frecuencia el compromiso cutáneo y ocular. El registro se inició en 2011 bajo el dominio online www.sarcoidstudy.org y se basó en reportes de pacientes sobre características clínicas, diagnósticas y terapéuticas (25). Por su parte, en el estudio ACCESS, el compromiso más frecuente registrado fue el pulmonar, seguido por el compromiso de linfadenopatías, piel y oftalmológico (20). *Figura 4A y 4B.*

Figura 4A: Registro WISE.



Fuente: Gerke et al. Worldwide Sarcoidosis Research Study (WISE) (25).

Figura 4B: Estudio ACCESS.

Organ Involvement	Number	Percent
Lungs	699	95.0
Skin*	117	15.9
Lymph node	112	15.2
Eye	87	11.8
Liver	85	11.5
<i>Erythema nodosum</i>	61	8.3
Spleen	49	6.7
Neurologic	34	4.6
Parotid/salivary	29	3.9
Bone marrow	29	3.9
Calcium	27	3.7
ENT	22	3.0
Cardiac	17	2.3
Renal	5	0.7
Bone/joint	4	0.5
Muscle	3	0.4

Definition of abbreviation: ENT = ear, nose, and throat.
* Excluding erythema nodosum.

Fuente: Baughman et al, ACCESS study (20).

4.1 Sarcoidosis pulmonar y de vías aéreas superiores.

La sarcoidosis afecta el pulmón en un 90-95% de los casos, presentando un amplio abanico de síntomas que van desde tos, disnea, sibilancias, rales, hemoptisis y dolor torácico, hasta el compromiso del parénquima pulmonar con fibrosis. En ocasiones es asintomático y se detecta de forma incidental en un estudio por imagen. La clasificación radiográfica (descrita en detalle en la sección de estudios complementarios, sección radiología), no sólo evidencia hallazgos radiográficos, sino que también sugiere una clínica y pronóstico.

El estadio 0 presenta radiografía normal, sin clínica pulmonar. El estadio 1 se presenta con adenopatías bilaterales hiliares sin compromiso parenquimatoso. El 50% se presenta con adenopatías hiliares como primera manifestación de sarcoidosis. No suele dar clínica respiratoria a menos que las adenopatías compriman bronquios y bronquiolos o a la arteria pulmonar y sus ramas. La regresión de los nódulos hiliares ocurre entre el año y los 3 años en un 75% de los casos, mientras que en un 10% evolucionarán e incluso crecerán, persistiendo por 10 años o más. En el estadio 2, se observan adenopatías bilaterales con compromiso pulmonar. Un 5% se presenta con estos hallazgos al diagnóstico. Un 75% presentará resolución espontánea, mientras que, en el resto, la enfermedad progresará o se mantendrá estable. El estadio 3, presenta compromiso pulmonar parenquimatoso, sin observarse adenomegalias. Un 10% se presenta de esta forma y un 14% remite espontáneamente. Finalmente, en el estadio 4, hay fibrosis pulmonar, siendo un estadio irreversible (1,26).

La sarcoidosis puede afectar las vías aéreas superiores, con afectación de nariz, senos paranasales, faringe, laringe, cuerdas vocales, tranquea y bronquios superiores, con una incidencia del 5%. La clínica más frecuente de presentación en estas localizaciones son secreción y obstrucción nasal, epistaxis, formación de costras y anosmia. Con menor frecuencia, dolor facial, disfagia y alteraciones en la voz. Si la enfermedad avanza, los granulomas pueden llevar a destrucción de los senos paranasales. Se identifican con frecuencia nódulos o granulomas en las turbinas nasales, septum, cavum, faringe y laringe. El compromiso laríngeo puede causar bloqueo del pasaje aéreo, que al progresar puede comprometer severamente la respiración. La afectación puede continuarse por tráquea y vías aéreas, conocida en este caso como sarcoidosis endobronquial. Los granulomas a este nivel pueden comprometer el flujo aéreo por estenosis de la luz. La clínica es tos, roncus, sibilancias y en estadios avanzados, síntomas obstructivos más severos (1,20,27,28). En la *Figura 5* se observa edema de la mucosa aérea, hipertrofia de la misma y granulomas (círculo).

Figura 5: Sarcoidosis endobronquial.



Fuente: Baughman et al (28).

4.2 Sarcoidosis musculoesquelética.

La afectación musculoesquelética por sarcoidosis es frecuente, siendo la tercera reportada en el registro WISE, después del compromiso pulmonar y linfático. La manifestación articular por sarcoidosis puede simular artropatías agudas o crónicas, se presenta en aproximadamente un 40 % de los pacientes durante el curso de la enfermedad. El compromiso articular como forma de presentación se ha reportado en aproximadamente un 15%. El compromiso tendinoso y el edema periarticular son incluso más frecuentes que la afectación verdadera articular (más del 50%) (29). La artritis bilateral de tobillo es característica de esta enfermedad, la cual tiene una sensibilidad del 95 % y una especificidad del 90 % en casos con sospecha de sarcoidosis y cuadro compatible (por ejemplo, en el síndrome de Löfgren) (1,30–32).

Las presentaciones son variadas. Se incluyen diferentes artropatías, lesiones óseas, musculares, vasculitis y síntomas inespecíficos, pudiendo estar acompañados de astenia y fiebre. El eritema nodoso puede encontrarse en un 40% de los casos, principalmente en mujeres caucásicas, acompañado de fiebre y equivalentes febriles. Las manifestaciones musculoesqueléticas simulan otras enfermedades reumatológicas más frecuentes y en ocasiones pueden coexistir (1,30–32).

Artritis aguda:

Es la presentación musculoesquelética más frecuente. Puede ocurrir de forma aislada o como parte del síndrome de Löfgren, dentro de la tríada característica de adenopatías hiliares simétricas, eritema nodoso y dolor articular, observada en la *Figura 6*. Los tobillos son las articulaciones más frecuentemente afectadas, generalmente con compromiso bilateral. En el síndrome de Löfgren se reporta dicha afectación en el 98%. El curso natural del síndrome de Löfgren es la resolución en pocos meses (en algunos casos hasta 18-24 meses). Se ha evidenciado que el compromiso de tobillos es a predominio de partes blandas, con tenosinovitis y con edema del tejido subcutáneo profundo (paniculitis), con poca afectación intra articular. Se ha descrito tendinitis del tendón aquiliano y de la fascia plantar como parte del síndrome de Löfgren (29,33–36).

Otras articulaciones afectadas son rodillas, muñecas, codos y manos, principalmente articulaciones metacarpofalángicas. En estas localizaciones, también es frecuente la afectación periarticular, de partes blandas y tenosinovitis. El análisis del líquido sinovial muestra reacción inflamatoria, aunque suele ser más sutil que en otras artritis, encontrándose linfocitosis y aumento de proteínas. En la histología pueden hallarse granulomas, aunque no es lo más frecuente. En un estudio longitudinal que evaluó la evolución en el tiempo de aquellos pacientes que se presentaron en la primera consulta con artritis bilateral de tobillos, con AntiCCP y Factor reumatoideo negativo y sin compromiso axial se observó que la mayoría correspondió a sarcoidosis (1,37–39).

Figura 6: Síndrome de Löfgren



Fuente: Segura et al (33)

Artritis crónica:

La artritis crónica generalmente ocurre en contexto del compromiso de otros órganos, tales como pulmón y piel, siendo rara su presentación como única manifestación. El patrón típico es una oligoartritis simétrica, erosiva, deformante. El compromiso bilateral del compartimento tendinoso extensor de las muñecas debe hacer sospechar esta entidad. Con frecuencia se observa tenosinovitis crónica y compromiso del tejido celular subcutáneo como paniculitis crónica (1,26,34,35).

Artropatía de Jaccoud:

Se caracteriza por ser una artropatía deformante, no erosiva. Se describe clásicamente en el lupus. En la sarcoidosis se presente usualmente en contexto de compromiso sistémico, en fases avanzadas de la enfermedad. La biopsia revela granulomas en las fibras tendinosas y musculares (1,29,40).

Enfermedad axial:

El compromiso del eje axial es frecuentemente asintomático y, por lo tanto, la prevalencia no se conoce. Un estudio reportó esta afectación en un 14% de los pacientes con sarcoidosis (31). Pueden encontrarse lesiones vertebrales incidentalmente descubiertas en estudios por imágenes, pudiendo ser líticas, escleróticas o mixtas. Hay múltiples reportes de casos de sacroileítis o de espondiloartritis en pacientes con sarcoidosis. La confirmación requiere biopsia, que en general se realiza de otros sitios afectados (1,14,29,41).

Dactilitis:

Es una de las manifestaciones musculoesqueléticas más conocidas en sarcoidosis, sin embargo, no es la más frecuente. Está fundamentalmente asociada a un curso crónico, descrita con frecuencia coexistiendo con el lupus pernio y otras formas cutáneas crónicas. Generalmente afecta la 2° y 3° falange, preservando la articulación metacarpofalángica. La histología confirma la tenosinovitis con granulomas. En la radiografía se pueden observar lesiones óseas quísticas acompañando la dactilitis (descriptas más adelante, en radiología) (1,29).

Miopatía:

Existen tres patrones principales de compromiso muscular por sarcoidosis: la miopatía crónica, la miopatía nodular y la miopatía aguda. La forma crónica es la más frecuente, principalmente en mujeres mayores de 50 años. Se presenta en general como debilidad muscular simétrica proximal de miembros inferiores, también los músculos del tronco y cuello pueden estar afectados. Las enzimas musculares son normales. En la electromiografía pueden detectarse cambios miopáticos comparables con las miopatías inflamatorias. La biopsia muestra granulomas e infiltración de las fibras musculares con linfocitos y otras células. Hay atrofia muscular con degeneración grasa. La RMN con supresión grasa o STIR junto con el PET son los estudios por imágenes más sensibles. La forma nodular, como su nombre indica, se manifiesta con uno o más nódulos en el espesor del músculo afectado. Se presenta con dolor y contractura muscular adyacente. En este caso las enzimas musculares también son normales. La RMN es útil para su localización. Por su parte, la miopatía aguda es la forma menos frecuente de compromiso muscular. Se presenta de forma temprana en el curso de la enfermedad, la clínica es similar a otras miopatías inflamatorias, con dolor y debilidad proximal, asociado a aumento de enzimas musculares. La biopsia confirma la presencia de granulomas no caseosos con intensa infiltración linfocítica. Otra forma posible de miopatía es la pseudohipertrófica, en donde se observa un miembro aumentado de tamaño en comparación con el contralateral (1,29,31,42).

Compromiso óseo:

En general el compromiso óseo se detecta por estudios por imágenes de manera incidental, siendo asintomático en la mayoría de los casos. Se estima entre 1-15% de los pacientes con sarcoidosis presentan esta forma. Suele acompañarse de compromiso cutáneo como el lupus pernio en fases avanzadas o alguna otra manifestación sistémica. Se describen tres patrones óseos: patrón en sacabocado, con compromiso de la cortical y edema de partes blandas, lesiones líticas, también llamadas lesiones quísticas y lesiones escleróticas,

principalmente halladas en huesos axiales. Las lesiones sarcoidales son con mayor frecuencia císticas o líticas, con menor frecuencia, esclerosantes. Se han reportado como sitios más afectados la 2° y 3° falange, si bien cualquier hueso puede estar afectado. La afectación de falanges distales se acompaña de distrofia ungueal (37). También se han descrito periostitis granulomatosa (27). Los estudios por imágenes disponibles detectan lesiones asintomáticas y sintomáticas, tal es el caso de la RMN y el PET. Debido a que no hay criterios específicos que las diferencien de lesiones tumorales, se requiere biopsia. Efectos directos e indirectos del granuloma intervienen en la resorción ósea y la osteopenia (1,31,42–44).

Vasculitis:

Muy infrecuente en sarcoidosis, pero de presentarse suele ser severa. Se ha reportado como vasculitis leucocitoclástica afectando vasos pequeños, pero también como vasculitis de mediano y gran vaso con compromiso granulomatoso (45). Existen reportes de lesiones simil-Takayasu en aorta y sus ramas, de glomerulonefritis y de compromiso cerebral (32).

Síntomas musculo esqueléticos inespecíficos:

En pacientes con sarcoidosis, es muy frecuente la debilidad, astenia, fatiga y reducción de la capacidad de ejercicio, acompañado de mialgias inespecíficas. Es importante diferenciar si estos síntomas son debido al compromiso musculoesquelético o al respiratorio (46,47).

En la *Tabla 4*, se describe la frecuencia y forma de presentación de la sarcoidosis musculoesquelética en una serie de 100 pacientes, a modo de ejemplo (48).

Table 1. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis.

Involvement	Löfgren Syndrome, n = 43	Sarcoid Rheumatism, n = 57	p
Arthritis (%)			
Monoarthritis	9 (21)	3 (5)	0.01
Oligoarthritis	22 (58)	18 (32)	0.04
Polyarthritis	8 (19)	18 (32)	NS
Arthritis involving ankles	39 (91)	38 (67)	0.02
Chronic (> 6 mo)	0	12 (21)	0.001
Erosive	0	8 (14)	0.002
Tenosynovitis	1 (2)	8 (14)	NS
Osseous (%)			
Osteitis	0	15 (26)	0.0005
Osteitis (cystic/sclerotic)		8 (14)/1 (2)	0.005
Muscle (%)			
Myalgia	5 (12)	6 (10)	NS
Polymyositis-like syndrome	0	1 (2)	NA

NS: not significant; NA: not applicable.

Fuente: Thelie et al (48).

En la *Figura 7* se observan distintas manifestaciones clínicas musculoesqueléticas: A) artritis crónica. B) Compromiso granulomatoso de la superficie extensora del antebrazo. C) Dactilitis y distrofia ungueal. D) Pitting edema y puffy hands, simulando RS3PE. E) Incremento del grosor de los dedos a predominio IFP (1,23,42,49–51).

Figura 7: Manifestaciones clínicas musculoesqueléticas.



Fuente: Aptel et al, Bechman et al, Alawneh et al, Ahmed Ghassem et al, Matsuda et al (1,23,42,49,50).

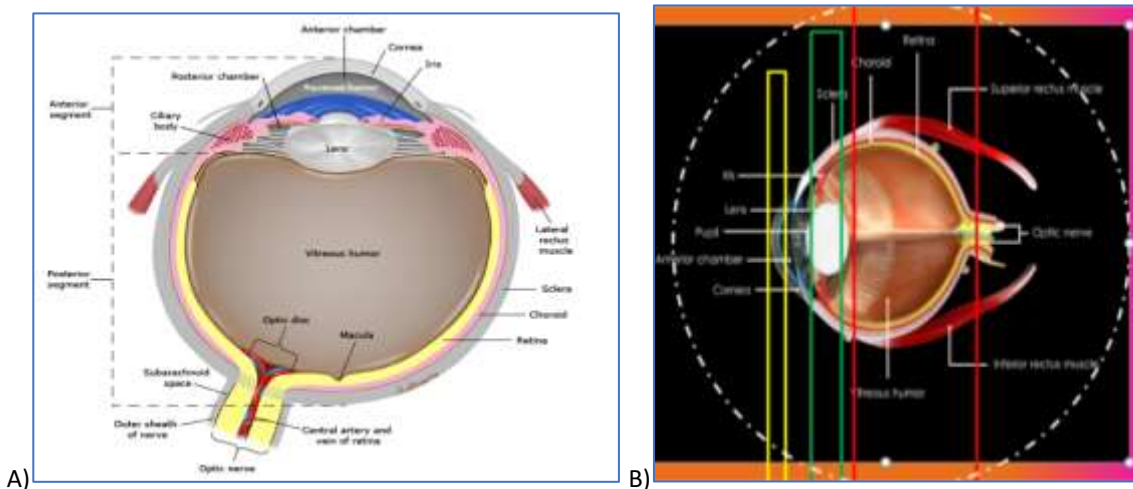
4.3 Sarcoidosis ocular.

El compromiso ocular por sarcoidosis varía según las series entre el 10-60 % de los pacientes. Produce una inflamación no solo del globo ocular sino también de los anexos, presentándose más comúnmente en mujeres.

Uveítis:

La uveítis es la inflamación del tracto uveal, el cual está compuesto por el iris, el cuerpo ciliar y la coroides. La uveítis suele afectar tejidos cercanos como la cámara anterior, el humor vitreo y la retina. La uveítis se clasifica de acuerdo a la localización. De esta forma, SUN (Standarization of uveitis nomenclatura) (52) y FIWOS (First International Workshop on Ocular Sarcoidosis) definieron en 2015 la siguiente clasificación (53) y: uveítis *anterior* cuando afecta la cámara anterior (produciendo iritis, iridociclitis y ciclitis anterior), *intemedia* cuando compromete el vítreo (produciendo pars planitis, ciclitis posterior e hialitis), *posterior* cuando el compromiso es de retina y coroides (produciendo coroiditis, corioretinitis, retinocoroiditis, retinitis y neuroretinitis) y finalmente *panuveítis*, cuando se afectan todas las estructuras mencionadas (cámara anterior, vítreo, retina y coroides). Se observa con fondo de ojo y lámpara de hendidura. En la *Figura 8A* se ilustra la anatomía del globo ocular y en la *Figura 8B* se observa en amarillo el segmento anterior, en verde el intermedio, en rojo el posterior y con línea de puntos blancas lo correspondiente a una panuveítis.

Figura 8: Anatomía ocular y sus segmentos



Fuente: Meneses et al, Mochizuki et al (53,54).

La uveítis granulomatosa se define cuando al menos uno de los siguientes signos está presente: precipitados en grasa de carnero (que son la acumulación de leucocitos inflamatorios en el endotelio corneal), nódulos trabeculados en iris o granulomas de coroides. Es frecuente que se encuentren estos hallazgos típicos en la uveítis por sarcoidosis, sin embargo, pueden estar ausentes en casos tempranos, con poca inflamación o tratados previamente. Es importante diferenciar estos hallazgos de enfermedades infecciosas granulomatosas, que también pueden presentarlos (55).

La uveítis es el compromiso ocular más frecuente en sarcoidosis (30-70%), se da de manera heterogénea y es más prevalente en la población japonesa, donde se reporta hasta en 15 % de los pacientes. Su presentación tiene dos picos, el primero de ellos en la tercera década (asociado generalmente con las formas agudas) y el segundo en la sexta o séptima (asociado a las formas crónicas). Sus síntomas pueden incluir lagrimeo, fotofobia, dolor e inyección conjuntival. Sin embargo, alrededor de un tercio de los pacientes con uveítis causada por sarcoidosis no tiene síntomas oculares (hasta 80% según algunas series), por los que todo paciente con sarcoidosis debe ser evaluado por oftalmología anualmente. Tiende a ser bilateral y tiene preferencia por el segmento anterior en un 70 al 85 % de las veces, siendo una panuveítis en el 9-30 % de los casos. Este último un compromiso es grave y puede llevar a la ceguera en un 10 % de los pacientes, generalmente en el transcurso del primer año después de su debut, de no mediar tratamiento. Se observan precipitados queráticos conocidos como precipitados en grasa de carnero. La uveítis anterior puede resolver con tratamiento local con corticoides o bien requerir inmunosupresión sistémica, mientras que la posterior

debe recibir tratamiento sistémico siempre, llevando a la ceguera en un 20% si no se trata. También puede presentarse como uveítis posterior o intermedia. El 90% de todas las uveítis evolucionan a la cronicidad (1,3,26,55,56).

La clínica más frecuente en sarcoidosis es una uveítis anterior con inflamación de cámara anterior, ojo rojo, pérdida de visión, dolor y fotofobia. La severidad varía desde casos leves o muy severos. En casos avanzados se observan sinequias. Las sinequias anteriores producen adhesión del iris a la córnea, dificultando el camino de la lágrima, las sinequias posteriores adhieren el iris a la cápsula del lente anterior causando deformidad de la pupila. Las sinequias y la inflamación llevan al aumento de la presión intraocular y al glaucoma (1,3,26,55,56).

La uveítis intermedia también es una forma frecuente de presentación. Debe hacer diagnóstico diferencial con esclerosis múltiple, si es la primera manifestación. Los pacientes se presentarán con visión borrosa y cuerpos flotantes. La opacidad vítrea y el edema macular disminuyen la visión. Los exudados en la pars plana se observan como bolas de nieve o collar de perlas. Puede haber neovascularización, compromiso retiniano y hemorragias vítreas (1,3,26,55,56).

La uveítis posterior suele ser bilateral, aunque también puede ser unilateral. Los granulomas de coroides pueden ser uni o multifocales, variando de tamaño (Dalen-Fuchs-like nodules or sarcoid spots). Los ubicados en la periferia no suelen alterar la visión, pero si son centrales, el compromiso visual es severo. Hay neovascularización de la coroides. Puede haber desprendimiento retinal si hay grandes granulomas. En el fondo de ojo se pueden ver coroiditis multifocales similares a la corioretinitis en birdshot (imágenes en perdigones) (1,3,26,55,56).

La afectación de las capas perivasculares es hallada en la vasculitis retiniana asociada a sarcoidosis, en casos severos, los exudados de estas lesiones dan el aspecto de vela derretida. También pueden detectarse trombosis y hemorragias (55).

Compromiso conjuntival, anexial y otros:

El segundo compromiso más usual en sarcoidosis es el de las conjuntivas, como queratoconjuntivitis, observándose generalmente nódulos (40%). Estos nódulos pueden dar la impresión de semillas de mijo en la conjuntiva. Las conjuntivas pueden verse engrosadas, eritematosas, con lesiones nodulares que pueden dejar cicatriz en casos evolucionados. Los párpados y la piel circundante a los ojos también puede verse afectada. La clínica es variada, pudiendo presentarse como xeroftalmía, queratoconjuntivitis sicca y dolor ocular, producido por espasmos ciliares, aumento de la presión intraocular o la compresión granulomatosa en sí misma. El agrandamiento de las glándulas lagrimales es un hallazgo importante por su clínica y sus diagnósticos diferenciales con otras enfermedades reumatológicas. La afectación con granulomas se manifiesta con epífora, sobreinfecciones por obstrucción de los canales de drenaje y dolor (55,57,58)

Otras formas menos usuales son la vasculitis retiniana, el síndrome de Heerfordt, la neuritis óptica, la proptosis ocular, la escleritis, epiescleritis y la queratitis intersticial, haciendo énfasis en que cualquier segmento ocular puede verse afectado por esta enfermedad. Algunas formas de sarcoidosis se presentan como masas ocupantes de espacio, no infiltrativas, pero si compresivas y expansivas, que pueden incluir ojos y tejidos aledaños. Clínicamente pueden producir ptosis ocular, desplazamiento orbital, ojo rojo, dolor, lagrimeo y pérdida de la visión. Si se afecta la arteria retiniana la pérdida visual es severa (55).

El compromiso del nervio óptico puede verse como nódulos o granulomas, edema o atrofia. Si la afectación progresa, la pérdida de visión es irreversible. Suele asociarse con el compromiso del SNC, en ocasiones con nistagmos y anomalías pupilares a la estimulación lumínica y alucinaciones visuales (1,3,26,55). Un estudio reveló alteración del metabolismo del oxígeno en ojos sin aparente compromiso, sugiriendo un

compromiso subclínico, principalmente en pacientes con neurosarcoidosis asociada y afectación del nervio óptico (59).

La *figura 9* ilustra signos visibles clínicamente de la sarcoidosis ocular: A) Precipitados en grasa de carnero. B) nódulos conjuntivales, aspecto de semillas de mijo. C) Nódulo de Koppe en iris formado por un granuloma. D) Ojo rojo con alteración pupilar. E) Sinequias anteriores en tienda de campaña. F) Nódulo en piel periocular. G) Agrandamiento lagrimal. H) ptosis palpebral e incipiente proptosis ocular por masa ocupante de espacio orbital. I) Proptosis ocular con compromiso de músculos extraoculares.

Figura 9: Signos visibles clínicamente en sarcoidosis ocular:



Fuente: Bechman et al, Meneses et al, Mahdavi et al, Mavrikakis et al (1,53,57,60).

En la *Tabla 5A* se detallan los criterios FIWOS para el diagnóstico de sarcoidosis ocular. Posteriormente, en 2017, IWOS (International Workshop on Ocular Sarcoidosis), agregaron a lo anterior 4 términos diagnósticos de sarcoidosis ocular, *Tabla 5B* (53,54). En la *Tabla 5C* se describen las uveítis de acuerdo a la forma de inicio, la duración y el curso.

Sin embargo, IWOS no estableció criterios para el compromiso ocular aneural, que se basa generalmente en la biopsia de lesiones visibles y accesibles (por ejemplo, nódulos conjuntivales). La biopsia conjuntival es un procedimiento simple y útil para pacientes con nódulos conjuntivales o folículos prominentes. En varios estudios se sugiere toma de biopsia al azar en conjuntiva, si es que no se observan las lesiones antedichas, con resultados positivos entre 20 y 71% de acuerdo a las series. Se recomienda que la extracción de tejido conjuntival de por lo menos 3-10 mm del saco de la conjuntiva tarsal inferior (55).

Otros métodos no invasivos son la microscopía focal, pero requiere entrenamiento y un instrumento de alta resolución. Rose-Nussbaumer et al reportaron recientemente que la tomografía de campo óptico (OCT) podría diferenciar un patrón granulomatoso en una uveítis anterior en comparación con otras causas, por ejemplo

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

relacionadas con HLA B27. También se reportó de utilidad en uveítis posterior. Otro grupo observó un incremento de STAT1 y de las citoquinas regulados por el mismo en pacientes con uveítis por sarcoidosis en comparación con otras uveítis (55).

El pronóstico visual depende de la severidad y la cronicidad, además de las complicaciones. Un estudio de pronóstico a largo plazo mostró que con tratamiento adecuado el 54% de los pacientes conservaron la visión y solo un 4% perdió la visión. Las principales causas de pérdida de visión fueron la inflamación crónica no controlada, el glaucoma y la maculopatía (55).

En la *Tabla 5D* se detallan las estructuras oculares y las posibles manifestaciones oftalmológicas de sarcoidosis (55).

Tabla 5A: Criterios diagnósticos FIWOS e IWOS, indicativos de sarcoidosis ocular.

<p><i>Signos intraoculares indicativos de sarcoidosis ocular</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Precipitados queráticos en grasa de carnero y/o nódulos en iris (Koeppel/Bussaca) 2. Nódulos en mallas trabecular y/o sinequias anteriores periféricas en tienda de campaña 3. Opacidades vítreas con «copos de nieve» o collar de perlas 4. Múltiples lesiones periféricas coriorretinianas (activas y/o atróficas) 5. Periflebitis segmentaria y/o nodular y/o macroaneurismas en un ojo inflamado 6. Nódulos o granulomas en el disco óptico y/o nódulo coroideo solitario 7. Inflamación bilateral <p><i>Pruebas complementarias sugestivas de sarcoidosis ocular</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Prueba de la tuberculina negativa en paciente vacunado con BCG o en uno que haya tenido Mantoux positivo previamente 2. Enzima conversora de angiotensina elevada y/o lisozima elevada 3. Rx de tórax, buscar adenopatías hiliares bilaterales 4. Alteración de enzimas hepáticas 5. Tomografía de tórax en pacientes con Rx negativa
--

Fuente: Meneses et al, Mochizuki et al (53,54).

Tabla 5B: Terminología diagnóstica de sarcoidosis ocular

Diagnostic criteria and terminologies for ocular sarcoidosis	
Definite ocular sarcoidosis	Biopsy-proven with a compatible uveitis
Presumed ocular sarcoidosis	Biopsy not performed; bilateral hilar adenopathy (BHL) with compatible uveitis
Probable ocular sarcoidosis	Biopsy not performed and no BHL detected; presence of 3 suggestive ocular signs and 2 positive above laboratory tests
Possible ocular sarcoidosis	Biopsy negative; presence of 4 suggestive ocular signs and 2 positive above laboratory tests

Fuente: Meneses et al, Mochizuki et al (53,54).

Tabla 5C: Descriptores de uveítis, de acuerdo a SUN (Standardization of uveitis nomenclature)

Category	Descriptor	Comment
Onset	Sudden	
	Insidious	
Duration	Limited	≤3 months duration
	Persistent	>3 months duration
Course	Acute	Episode characterized by sudden onset and limited duration
	Recurrent	Repeated episodes separated by periods of inactivity without treatment ≥3 months in duration
	Chronic	Persistent uveitis with relapse in <3 months after discontinuing treatment

Fuente: Jabs et al (52).

Tabla 5D: Ejemplos de manifestaciones oculares por sarcoidosis.

Ocular structures	Ophthalmic manifestations
- Eyelids	Eyelid granuloma, madarosis (loss of eyelashes), poliosis (whitening of lashes), entropion, trichiasis, lagophthalmos (if associated with facial palsy)
- Conjunctiva	Conjunctival nodules or granuloma, conjunctivitis, symblepharon, conjunctival cicatrization
- Episclera/sclera	Episcleritis, scleritis
- Cornea	Peripheral ulcerative keratitis, interstitial keratitis, exposure keratopathy, band keratopathy
- Trabecular meshwork and anterior chamber angle	Trabecular granuloma, peripheral anterior synechiae, ocular hypertension, glaucoma
- Iris	Anterior uveitis (iritis), iris nodules/granuloma, posterior synechiae, pupillary abnormalities
- Lens	Cataract
- Pars plana/vitreous	Intermediate uveitis
- Retina	Retinitis, retinal vasculitis, macular edema
- Choroid	Choroiditis, granuloma
- Optic nerve	Papillitis, papilledema (increased intracranial pressure due to neurosarcoid), granuloma, optic neuropathy (compressive or infiltrative), optic atrophy
- Lacrimal gland	Granuloma, dacryoadenitis, keratoconjunctivitis sicca (dry eye)
- Nasolacrimal drainage system	Nasolacrimal duct obstruction
- Extraocular muscles and other orbital tissues	Granuloma, strabismus, proptosis, optic nerve compression
- Intracranial lesions involving visual pathway	Decreased vision, visual field defects, abnormal pupillary response, abnormal eye movement

Fuente: Pasadhika et al (55).

4.4 Sarcoidosis cutánea.

La sarcoidosis cutánea se presenta como primer síntoma entre el 20-35 % de los pacientes, puede ser una forma limitada a este órgano en el 70 % de los casos. Existen presentaciones cutáneas específicas que requieren la presencia de granulomas no caseosos en la biopsia, y otras denominadas no específicas que no cumplen esta condición. La forma inespecífica más frecuente reportada en la literatura es el eritema nodoso (localizado con mayor frecuencia en cara anterior de la tibia), además de calcificaciones, lesiones psoriasiformes, simil-rosácea, acropaquia, pioderma gangrenoso y síndrome de Sweet (1,3).

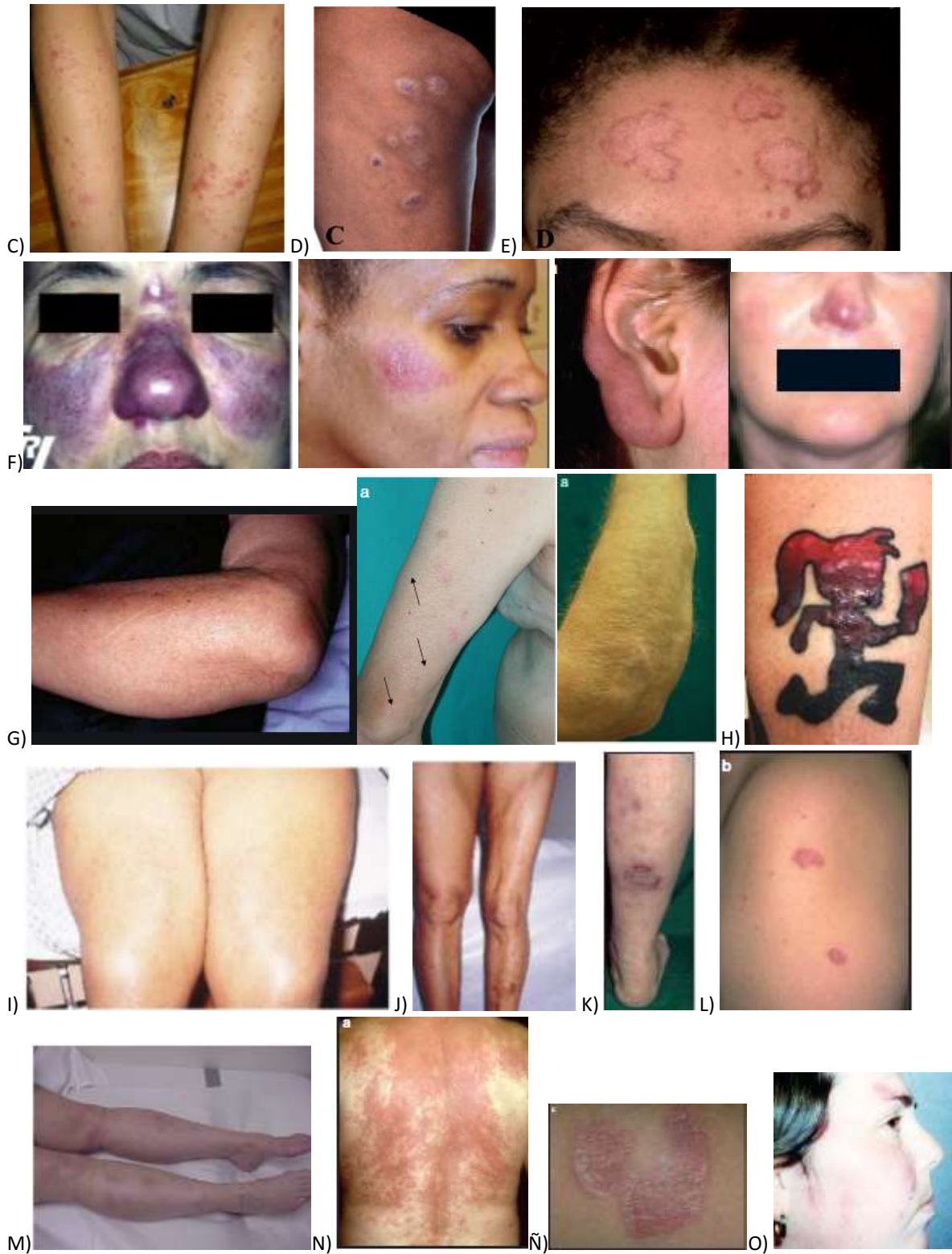
Las lesiones cutáneas específicas están presentes entre el 9-15 % de los pacientes con sarcoidosis. Se describen las siguientes formas (1,3,13,61–64):

- 1) *Sarcoidosis papular y micropapular*, caracterizada por pápulas de 1 a 10 mm localizadas en la cara con predilección por la línea de los ojos y el receso nasolabial, que cuando coalescen, forman placas.
 - 2) *Sarcoidosis macular*, lesiones sutilmente hiperpigmentadas de 1 mm, que si coalescen forman lesiones más grandes.
 - 3) *Sarcoidosis nodular*, se presenta como lesiones rosadas nodulares en rostro, tronco y extremidades, afectando el tejido celular subcutáneo.
 - 4) *Lupus pernio*, se presenta como placas o nódulos violáceos distribuidos en la zona central de la cara, usualmente en la nariz, labios, orejas y las mejillas, confiere un peor pronóstico porque predice un mayor riesgo de progresión a las formas crónicas de la enfermedad y a manifestaciones pulmonares.
 - 5) *Sarcoidosis subcutánea difusa*, frecuentemente asociado con la afectación sistémica. Es un subtipo específico de compromiso cutáneo.
- 5) Otras formas incluyen la sarcoidosis en cicatrices, tatuajes y los nódulos subcutáneos o sarcoidosis de Darier Roussy (inflamación subcutánea dada por nódulos) entre otras.

En la *Figura 10* se ilustran distintos tipos de sarcoidosis cutánea, algunas específicas y otras inespecíficas: A) Papular. B) Micropapular. C) Macular. D) Nodular. E) Anular. F) Lupus pernio. G) Subcutánea. H) Pápulas granulomatosas sobre un tatuaje. I) Placas escleróticas símil esclerodermia. J) Lesión esclerótica lineal. K) Forma ulcerativa. L) En placa. M) Eritema nodoso. N) Forma generalizada maculopapular. Ñ) En placa psoriasiforme. O) Rash cutáneo (1,13,29,61–67).

Figura 10: Sarcoidosis cutánea.





Fuente: Bechman et al, Yee A et al, Bechman et al, Baughman et al, Saygin et al, Burov et al, Tchernev et al, Ando et al, Dallevedole et al, Kuttikat A et al (1,13,29,61–67).

4.5 Neurosarcoidosis.

La prevalencia de sarcoidosis del sistema nervioso se reporta entre el 5-10 %, siendo la neuropatía craneal la más común de la neurosarcoidosis (47-64 %), seguido por el sistema nervioso central entre el 14-64 % de los pacientes y las manifestaciones periféricas 3-14 % (43). En aquellos pacientes con enfermedad sistémica y síntomas neurológico, el 60 % coincide con el inicio de la enfermedad, el 34 % lo precede y en el 6 % se da posterior al inicio de los síntomas. Puede manifestarse con formas benignas de evolución solapada o bien con compromiso de vida. La inflamación granulomatosa perivascular puede provocar convulsiones, encefalopatía y vasculopatía. Los pacientes pueden presentarse con manifestaciones psiquiátricas o déficits cognitivos. En raros casos se presenta como infarto. Puede haber compromiso de meninges, comportándose como una meningitis aséptica o una meningitis crónica. También las masas menígeas son posibles. Si la inflamación granulomatosa ocurre en médula espinal, puede ocasionar mielopatía, radiculopatía o neuritis periférica. Si se afecta la hipófisis e hipotálamo puede haber disfunción neuroendocrina (1,3,24,68).

Para documentar este compromiso, se utiliza la RMN con gadolinio, la cual es útil para el seguimiento. La punción de líquido cefalorraquídeo muestra aumento de proteínas (70%), pleocitosis a predominio linfocitario y aumento del índice de IgG. La biopsia puede requerirse si no hay otro tejido de acceso más sencillo para el diagnóstico, (50%) (12).

En la clínica se pueden observar distintos y variados signos del compromiso neurológico, algunos ejemplos se ilustran en la *Figura 11*: A) Parálisis facial. B) Alteración de los músculos externos del ojo, con disfunción de sus movimientos, secundario a masa ocupante de espacio o a compromiso directo de los músculos extraoculares. La *Tabla 6* resume los distintos tipos de compromiso neurológico, los estudios complementarios recomendados y los hallazgos esperables.

Tabla 6: Neurosarcoidosis, manifestaciones clínicas, estudios complementarios y hallazgos.

Clinical manifestations	Recommended tests	Typical findings in neurosarcoidosis
Cranial neuropathies		
Optic neuritis	Brain and orbit MRI ¹ s, CSF ²	Swelling and enhancement of the optic nerve(s)
Other cranial neuropathies	Brain MRI (including thin slice of the brain stem), CSF	Enhancement of cranial nerve(s) associated with leptomeningeal involvement
CNS involvement		
Meningitis	Brain MRI, CSF	Leptomeningeal involvement (thickening and enhancement)
Seizures	EEG, Brain MRI, CSF	EEG with epileptogenic changes, Various brain MR findings including leptomeningeal involvement, mass, hydrocephalus and WM changes
Neuroendocrine	Endocrinology consultation, Brain MRI (including dynamic study of pituitary), CSF	Mass in the pituitary and/or hypothalamus associated with leptomeningeal involvement
Neuropsychiatry	Neuropsychiatric tests, Brain MRI, CSF	Various brain MR findings including leptomeningeal involvement, mass, hydrocephalus and WM changes
Other brain disease	Brain MRI, CSF	Same as above
Myelopathy	Cervical and/or thoracic spine MRI, CSF	Extramedullar (dural swelling and enhancement) > Intramedullar (cord swelling and enhancement with predominancy in the periphery of the cord)
PNS involvement		
Peripheral neuropathy	Electrodiagnostic studies ³	NCS with axonal polyneuropathy, mononeuropthy multiplex
Myopathy	Electrodiagnostic studies, Serum muscle enzyme ⁴	EMG with myopathic pattern

Fuente: Nozaki et al (68).



Figura 11: Clínica de neurosarcoidosis. A) B) Fuente: Nozaki et al (68).

4.6 Sarcoidosis cardíaca.

La sarcoidosis cardíaca clínicamente evidente se ha descrito entre el 2-7 % de los pacientes, reportándose el compromiso oculto en más del 20 % de los casos; es importante resaltar que la muerte súbita puede ser la manifestación inicial (dado por trastornos del ritmo o de la conducción, ya que los granulomas pueden asentar en las capas cardíacas, septos y las válvulas), pudiendo presentarse en cualquier momento de la enfermedad. El compromiso es múltiple, con arritmias, disfunción sistólica y diastólica, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca. Es más característico en población japonesa con incidencias del 50 al 78 % en estudios de necropsias, en estos la principal causa de muerte es la cardíaca (77-85 %), a diferencia de otras razas (13-50 %). Las dificultades con esta forma de manifestación están dadas por el diagnóstico definitivo, pues la biopsia endomiocárdica tiene un bajo rendimiento y el diagnóstico se basa en estudios imagenológicos no invasivos; destacando la RMN y el PET, ya que la biopsia conlleva altos riesgos. Deben realizarse estudios cardiológicos en todo paciente con sarcoidosis. A diferencia de otros tipos de cardiopatías infiltrativas, el compromiso miocárdico es característicamente parcheado (1,3,69,70).

Todos los pacientes deben ser evaluados en busca de síntomas cardiológicos, un ECG basal, un ecocardiograma basal y si hay síntomas, continuar con un Holter y ergometría. Posteriormente otros estudios posibles son la RMN y el PET (sensibilidad del 89-100% y especificidad del 78%). La biopsia miocárdica rara vez es necesaria, por ser un procedimiento invasivo y por tener una alta tasa de falsos negativos por la distribución parcheada de la enfermedad (88%) (12).

4.7 Sarcoidosis renal.

La sarcoidosis renal es poco frecuente y es usualmente asintomática (90 % de los casos), siendo en el 10 % restante las formas sintomáticas y la más asociada es la nefritis intersticial. El diagnóstico se da por creatinina elevada y sedimento urinario alterado, con biopsia renal que muestra glomérulos normales, infiltración mononuclear, infiltración intersticial con granulomas no caseosos y daño tubular. Otros hallazgos menos frecuentes son la nefropatía membranosa, glomerulonefritis proliferativa, crescentica o focal y segmentaria (71).

La hiperproducción extra renal de 1,25 (OH) vitamina D₃, producida por los macrófagos activados en el granuloma, lleva a una absorción aumentada de calcio intestinal y al aumento de la reabsorción de calcio a nivel renal, junto con la resorción ósea, causando hipercalcemia (10-20% de los casos), hipercalciuria (50%), nefrocalcinosis y nefrolitiasis. La hiperproducción de vitamina D se ha asociado con las enfermedades granulomatosas en general, pero la sarcoidosis y los linfomas son los que con mayor frecuencia lo presentan, en contrapartida con la tuberculosis que rara vez lo produce (72). El exceso de vitamina D, lleva a la activación osteoclástica, aumentando el riesgo de osteoporosis. La hipercalcemia se produce en un 10-17% de los pacientes con sarcoidosis y la hipercalciuria en un 40-62%. El incremento de 1,25 (OH) vitamina D₃ suprime la hormona paratiroidea (PTH) por mecanismos directos e indirectos secundarios a la hipercalcemia. Esta supresión aumenta la hipercalciuria. La hipercalcemia deteriora la filtración glomerular por vasoconstricción de la arteriola aferente, por inhibición de la Na-K ATPasa causando natriuria y poliuria. Por otro lado, hay disminución de la sensibilidad de la hormona antidiurética. Finalmente, puede haber necrosis tubular aguda por la sobrecarga de calcio, su precipitación y la obstrucción de las vías urinarias. Si no se trata, la hipercalcemia y la hipercalciuria llevan a inflamación tubulointersticial progresiva con depósito cálcico, nefrocalcinosis y nefrolitiasis (1,3,72-74).

4.8 Sarcoidosis gastrointestinal.

A nivel gastrointestinal diversos órganos pueden verse afectados. La sarcoidosis hepática está subdiagnosticada, debido a que gran parte de los pacientes son asintomáticos o sus síntomas son poco específicos, más aún si se compara el compromiso histológico y el de las pruebas hepáticas alteradas en ausencia de síntomas. El estudio ACCESS describió un compromiso de hasta el 11,5 %. La biopsia es positiva en el 75 % de los pacientes sintomáticos, los síntomas son usualmente dolor abdominal, prurito, fiebre, ictericia y pérdida de peso. La hepatomegalia se presenta entre el 5-15 % de los pacientes y la anomalía bioquímica más descrita es la elevación de la fosfatasa alcalina (presente en el 90 % de los sintomáticos), aumento de transaminasas, patrón colestático, y, en menor medida, hipertensión portal, trombosis portal y cirrosis en fases avanzadas. El compromiso gástrico es otra de las manifestaciones gastrointestinales, manifestándose con dispepsia, saciedad precoz, epigastralgia, entre otros. Complica en ocasiones con estrechez del lumen por la infiltración granulomatosa. Otras localizaciones de sarcoidosis son esófago, colon y rara vez intestino delgado (1,3,75).

4.9 Sarcoidosis hematológica.

Los hallazgos hematológicos en pacientes con sarcoidosis son frecuentes. Tanto en el estudio ACCESS como en el registro WISE, las linfadenopatías fueron las manifestaciones más frecuentes luego del compromiso pulmonar. Se han descrito linfadenopatías periféricas en más de un 40% de los pacientes, esplenomegalia en un 25% y un 80% tiene granulomas esplénicos aislados. El hiperesplenismo asociado a la infiltración granulomatosa de médula ósea da como resultado alteraciones en las tres series celulares. Se describen anemia, trombocitopenia, leucopenia con linfopenia (1,3,76).

4.10 Sarcoidosis glandular.

La sarcoidosis afecta las glándulas exocrinas en un 3-9%. La inflamación de las glándulas salivales, con o sin dolor ocurre en un 4%, siendo autolimitada en un 40%. Puede manifestarse como edema de glándulas parótidas, submandibulares, etc. (77) Puede simular un síndrome de Sjogren o enfermedad por IgG4, siendo el síndrome sicca una de las manifestaciones más frecuentes. El síndrome de Heerfordt es la combinación de uveítis anterior, infiltración parotídea, parálisis facial por compresión del nervio facial y fiebre, *Figura 12* (78), debe diferenciarse de otras masas ocupantes, infecciosas y no infecciosas como la enfermedad por IgG4. Otra afectación posible es la pancreatitis por sarcoidosis (1,26).

Figura 12: Síndrome de Heerfordt.



Fuente: Dua et al (78).

5. Laboratorio

A nivel del *laboratorio general*, un laboratorio básico, con recuento de glóbulos blancos, función renal y hepática son necesarios para detectar afectación orgánica. Por su parte, un aumento del calcio sérico y/o urinario, de vitamina D y de IgG pueden ser indicativos, pero no son diagnósticos (10). Lo más frecuente es que el calcio sérico y la fosfatasa alcalina sean normales, incluso ante compromiso óseo, lo cual refleja una fisiopatología diferente a otras enfermedades con compromiso óseo como el Paget, la osteoporosis y los tumores (10,44).

Clásicamente, se ha descrito el aumento de los niveles de la *enzima convertidora de angiotensina* (ECA) en el diagnóstico de la enfermedad, segregada por las células epitelioides. La ECA se encuentra elevada en un 40-90% de los casos crónicos no tratados (1). La sensibilidad se ha reportado entre 40 y 60% y la especificidad entre 85 y 95% según los estudios y la población. La tasa de falsos positivos varía entre 5 y 15% según la serie, por lo que como prueba única en el diagnóstico de esta enfermedad su uso no es aconsejable. El valor predictivo positivo se calculó en 25,4% y el valor predictivo negativo entre un 70 y 94,9% según las series. Por su parte, la ausencia de aumento no descarta el diagnóstico, presentando falsos negativos en hasta un 30% de los casos (79–81). Si bien estas limitaciones son importantes en pacientes en quienes el diagnóstico diferencial está enfocado en otras enfermedades granulomatosas, la elevación dos veces por encima del límite superior es altamente sugestiva de sarcoidosis y allí podría residir su mayor utilidad clínica. Los niveles de ECA también podrían tener un rol en aquellos casos donde la probabilidad pre test es alta y se desean evitar estudios invasivos, por ejemplo, en el caso de pacientes con adenomegalias bilaterales hiliares que no desean realizar broncoscopia. El valor predictivo negativo disminuye cuanto más alta es la probabilidad pre test (3,80). En una revisión sistemática de la literatura se reportó que si el seguimiento se realiza con ECA (con ECA aumentado al diagnóstico), un 77% podría ser seguido correctamente, pero un 15% tendría un manejo retardado y un 8% un tratamiento exagerado (79,80).

Otros aspectos que pueden afectar su rendimiento son la hiperactividad familiar de la ECA, que se asocia con niveles elevados por encima de tres veces el valor usual de referencia en las personas sanas. La ECA también puede estar elevada en otras enfermedades granulomatosas como tuberculosis, beriliosis y silicosis. Por el contrario, el tratamiento con esteroides puede disminuir los valores de esta. Por otra parte, la utilidad en medir los niveles de ECA de forma seriada para determinar la actividad de la enfermedad no ha sido demostrada, si bien estaría en concordancia con la cantidad de tejido granulomatoso. En relación a los fármacos inhibidores de la ECA (IECAS), se ha demostrado que el nivel de ECA es significativamente menor en los pacientes con sarcoidosis en tratamiento con IECA, que en aquellos sin dicha droga (80–82).

Recientemente se observó que a nivel experimental, el receptor soluble de IL2, producido por LT activados se está incrementado en sarcoidosis activa. Se postula que podría ser un marcador útil para enfermedad extra pulmonar(1).

6. Pruebas cutáneas

Los pacientes con sarcoidosis suelen presentar anergia cutánea, dando resultados negativos en la *prueba de tuberculina o reacción de Mantoux*. Un resultado positivo indicaría la necesidad de descartar tuberculosis. Si bien esto se ha utilizado como complemento diagnóstico, actualmente no se utiliza como estándar diagnóstico. Otro examen, ya en desuso es el *test de Kveim Siltzbachm*, en el que se utilizaba tejido donado, preferentemente del bazo de un paciente con sarcoidosis y se aplicaba de forma subcutánea a otro paciente en quien se sospechaba sarcoidosis. Posteriormente se tomaba una biopsia del sitio de la lesión, cuatro a seis semanas más tarde, y se observaba la formación de granulomas si el paciente efectivamente tenía sarcoidosis. Si bien esta prueba presentaba una sensibilidad alta (87 %) para el diagnóstico de sarcoidosis, las dificultades para obtener la materia prima por la pobre disponibilidad de ésta, la han relegado a ser una curiosidad histórica (3,10).

7. Estudios por imágenes.

7.1 Radiografía (Rx).

La *radiografía de tórax* convencional puede dar indicios sugestivos de sarcoidosis o de sus complicaciones. Décadas atrás, Stilzbach describió un sistema de clasificación basado en un patrón de hallazgos radiológicos pulmonares que aún hoy es utilizado y es de valor pronóstico. Define 5 estadios (0-4) y cada estadio se relaciona con una probabilidad de remisión espontánea (3,83–85). La Tabla 7 muestra los estadios radiográficos, su frecuencia de presentación y la probabilidad de remisión espontánea.

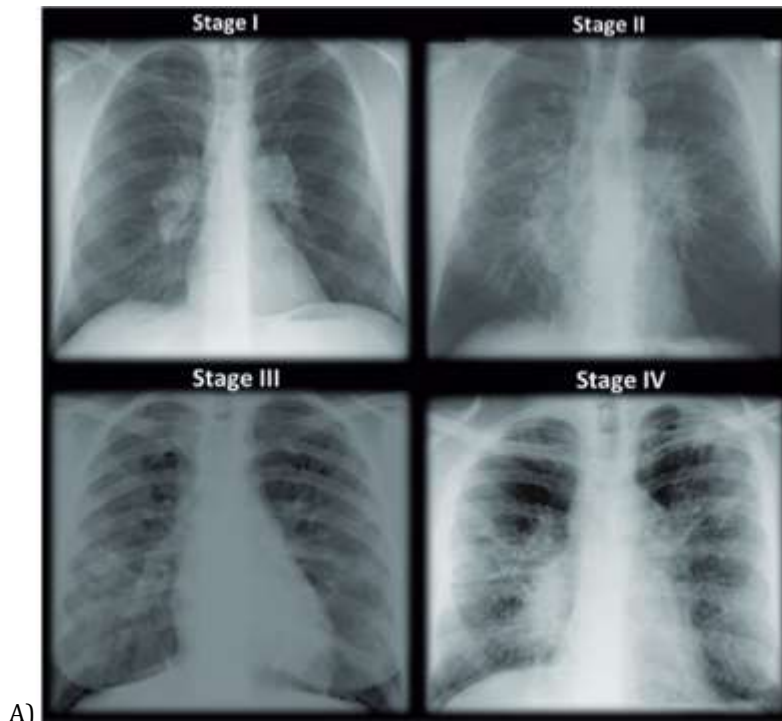
La *Figura13* muestra los distintos hallazgos radiográficos en la Rx de tórax en pacientes con sarcoidosis: A) estadios de Stilzbach (1-4), descritos en la Tabla 7. B) cardiomegalia en la radiografía de tórax de un paciente con afectación cardiológica. C) Signo de la galaxia en radiografía (3,83–85).

Tabla 7: Estadios de sarcoidosis basados en hallazgos radiográficos pulmonares y su probabilidad de remisión espontánea.

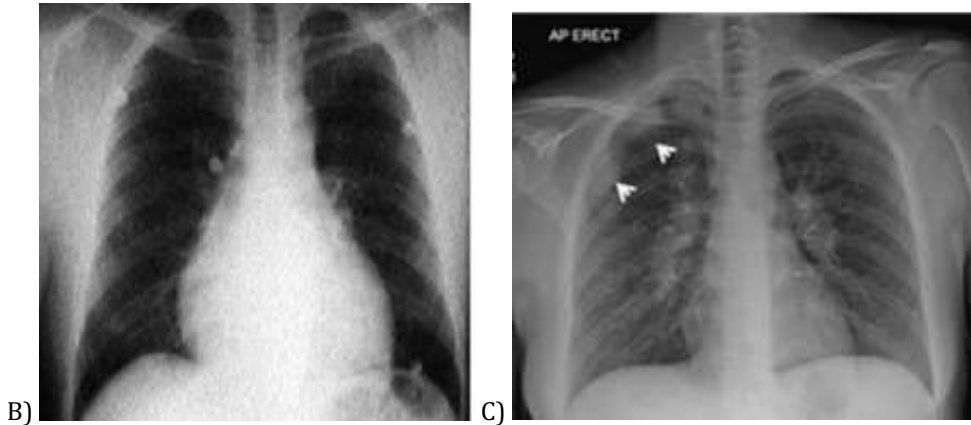
Estadio	Hallazgos	Frecuencia de presentación %	Probabilidad de remisión espontánea %
0	Normal	5-10	60-90
1	Linfadenopatías sin infiltrados pulmonares	50	60-90
2	Linfadenopatías con infiltrados pulmonares	25-30	40-70
3	Infiltrados pulmonares no fibróticos	10-12	10-20
4	Infiltrados pulmonares fibróticos con fibrosis, con o sin linfadenopatías	5	0

Adaptado de Judson et al y Chavarriaga-Restrepo et al(3,83).

Figura 13: Radiografía de tórax.



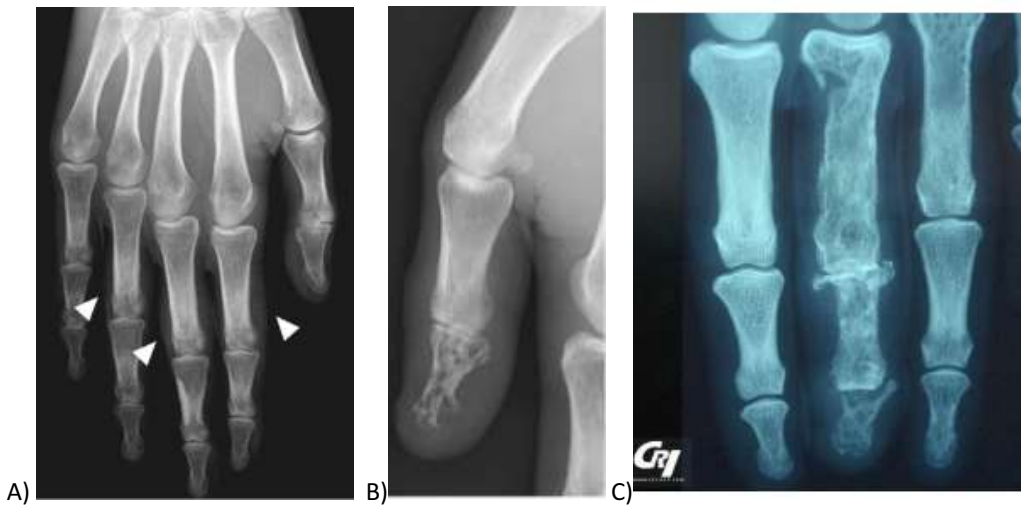
A)



Fuente: Correia P et al, McCabe et al (84–86).

Por su parte, la radiografía es una herramienta práctica y útil para evaluar el compromiso *articular, de partes blandas y óseo* (87). Múltiples características pueden ser observadas. Se detallan las más frecuentes en la *Figura 14*: A) Edema de partes blandas en la región interfalángica proximal del segundo, tercer y cuarto dedo, sin erosiones en este caso. B) compromiso óseo con erosiones y quistes, incipiente acro-osteólisis en un dedo con dactilitis. C) Erosiones, quistes y pérdida de la interlínea articular en tercer dedo de mano, con compromiso interfalángica proximal y distal (IFP e IFD). D) Erosiones y osteólisis en dedos del pie. E) Lesiones conocidas como en panal de abeja o trabeculado, por la pérdida del entramado reticular óseo, en un dedo con dactilitis. F) Lesión lítica en tibia distal, sin reacción perióstica (diagnóstico diferencial con lesión tumoral). G) Múltiples dedos afectados, con lesiones líticas y quísticas con aspecto óseo reticulado. H) Gran erosión a nivel distal de cúbito y radio. I) Múltiples imágenes quísticas. J) Sacroileítis bilateral por sarcoidosis. K) Osteítis típica de Perthes-Jüngling. L) Osteólisis distal y compromiso quístico trabeculado con resorción ósea (1,13,14,38,42,48).

Figura 14: Compromiso radiográfico óseo, articular y de partes blandas.





Fuente: Bechman et al, Yee A et al, Uslu et al, Aptel et al, Pettersson et al, Theiler et al (1,13,14,38,42,48).

7.2 Tomografía (TAC).

A nivel pulmonar, para mayor definición, el estudio elegido es la tomografía de alta resolución (TACAR), superior a la tomografía convencional para la evaluación y diferenciación entre inflamación y fibrosis. Además de caracterizar adenomegalias, puede dar precisión sobre el compromiso parenquimatoso, bronco vascular, la presencia de fibrosis y la extensión de la afectación. También da información sobre complicaciones tales como infecciones e hipertensión pulmonar (3,10,83).

Este método permite la detección de opacidades reticulares, nodulares, engrosamiento de septos interlobulares y opacidades en vidrio deslustrado. Los nódulos, las opacidades en vidrio deslustrado y las opacidades alveolares sugieren una inflamación granulomatosa que puede ser reversible con terapia. Por el contrario, los quistes en panal de abejas, las bandas septales gruesas, la distorsión de la arquitectura, la pérdida de volumen y las bronquiectasias por tracción indican fibrosis irreversible. Además, puede ser útil para comprobar el diagnóstico en pacientes con manifestaciones clínicas atípicas o que presenten hallazgos radiológicos inusuales (3,10,83).

La presentación pulmonar más común de la sarcoidosis corresponde a la presencia de adenopatías paratraqueales derechas e hiliares bilaterales y simétricas. Las adenopatías hiliares bilaterales, solas o en combinación con adenopatías mediastinales, se presentan aproximadamente en un 95 % de los pacientes con sarcoidosis; las adenopatías paratraqueales izquierdas, subcarinales, ventana aortopulmonar y prevasculares están presentes hasta en 50 % de los pacientes. Las calcificaciones de las adenopatías están directamente relacionadas con la duración de la enfermedad granulomatosa. Se ven en el 3 % de los pacientes después de 5 años y en el 20 % después de 10 años; pueden tener varias apariencias: amorfas, punteadas, forma de crispeta o en cáscara de huevo (3).

En cuanto a la afectación del parénquima pulmonar, lo característico es la distribución perilinfática de lesiones micronodulares (del 75-90 % de los casos), con una distribución bilateral y simétrica predominantemente, aunque no de forma invariable en las zonas medias y superiores. Estos nódulos se encuentran usualmente en el intersticio peribroncovascular, subpleurales y septos interlobulillares, pueden coalescer en el tiempo formando lesiones de mayor tamaño (macronódulos) (3,10,83).

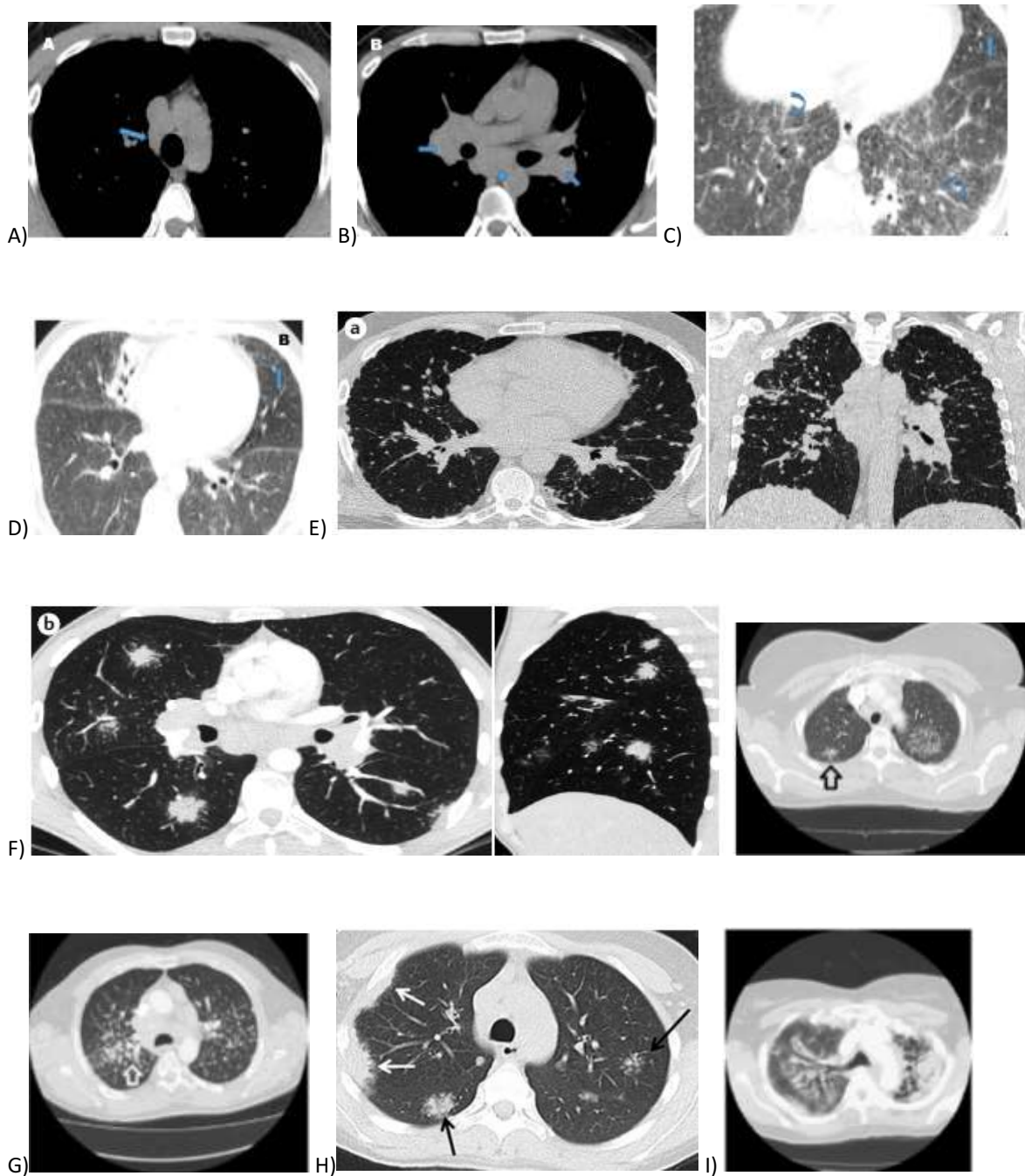
Los granulomas sarcoides también causan con frecuencia engrosamiento nodular o irregular del intersticio peribroncovascular, dando el aspecto de collar de perlas. Las opacidades en vidrio deslustrado se presentan en aproximadamente el 40 % de los pacientes y se originan por la confluencia de múltiples lesiones intersticiales granulomatosas micronodulares y fibróticas, lo que genera compresión, pero no el llenado del espacio aéreo visto en la alveolitis. El patrón de atenuación en mosaico o en panal de abejas en pacientes con sarcoidosis es resultado del compromiso de la pequeña vía aérea por granulomas o fibrosis, lo cual puede originar una obstrucción y asociarse al atrapamiento aéreo, este último es mejor visualizado en las fases espiratorias. Al esparcirse los macronódulos por el parénquima pulmonar, da una imagen conocida como signo de la galaxia (opacidad alveolar densa, rodeada de micronódulos). El conglomerado nodular puede generar imágenes de broncograma aéreo. En ocasiones, los nódulos son de localización subpleural (10,83,85).

Finalmente, se pueden ver cambios fibróticos que se desarrollan hasta en un 20 % de los pacientes, especialmente aquellos no tratados, dentro de los cuales se encuentran la presencia de bandas septales gruesas, distorsión de la arquitectura, pérdida de volumen, quistes en el panal de abejas y bronquiectasias de tracción, hallazgos indicativos de fibrosis irreversible. Son más frecuentes en los campos pulmonares medios y superiores, con una distribución parcheada. En casos avanzados se pueden asociar a hipertensión pulmonar y/o insuficiencia cardíaca derecha (10,83,85).

La *Figura 15* detalla los hallazgos tomográficos a nivel pulmonar: A) Adenopatía paratraqueal derecha. B) Se señalan con flechas rectas adenopatías hiliares, bilaterales y simétricas y con cabeza de flecha un conglomerado de adenopatías subcarinales. C) micronódulos de distribución perilinfática, con compromiso de

cisuras (flecha recta) y de septos interlobulillares (flechas curvas). D) Opacidades en vidrio deslustrado. E) Micronódulos de distribución perilinfática con engrosamiento nodular de septos interlobulillares que dan el aspecto de collar de perlas. F) Signo de la galaxia (opacidad alveolar densa, rodeada de micronódulos). G) broncograma aérea producido por el conglomerado nodular. H) Nódulos de localización subpleural. I) Estadio 4, con densas bandas fibróticas.

Figura 15: Imágenes tomográficas torácicas en sarcoidosis.

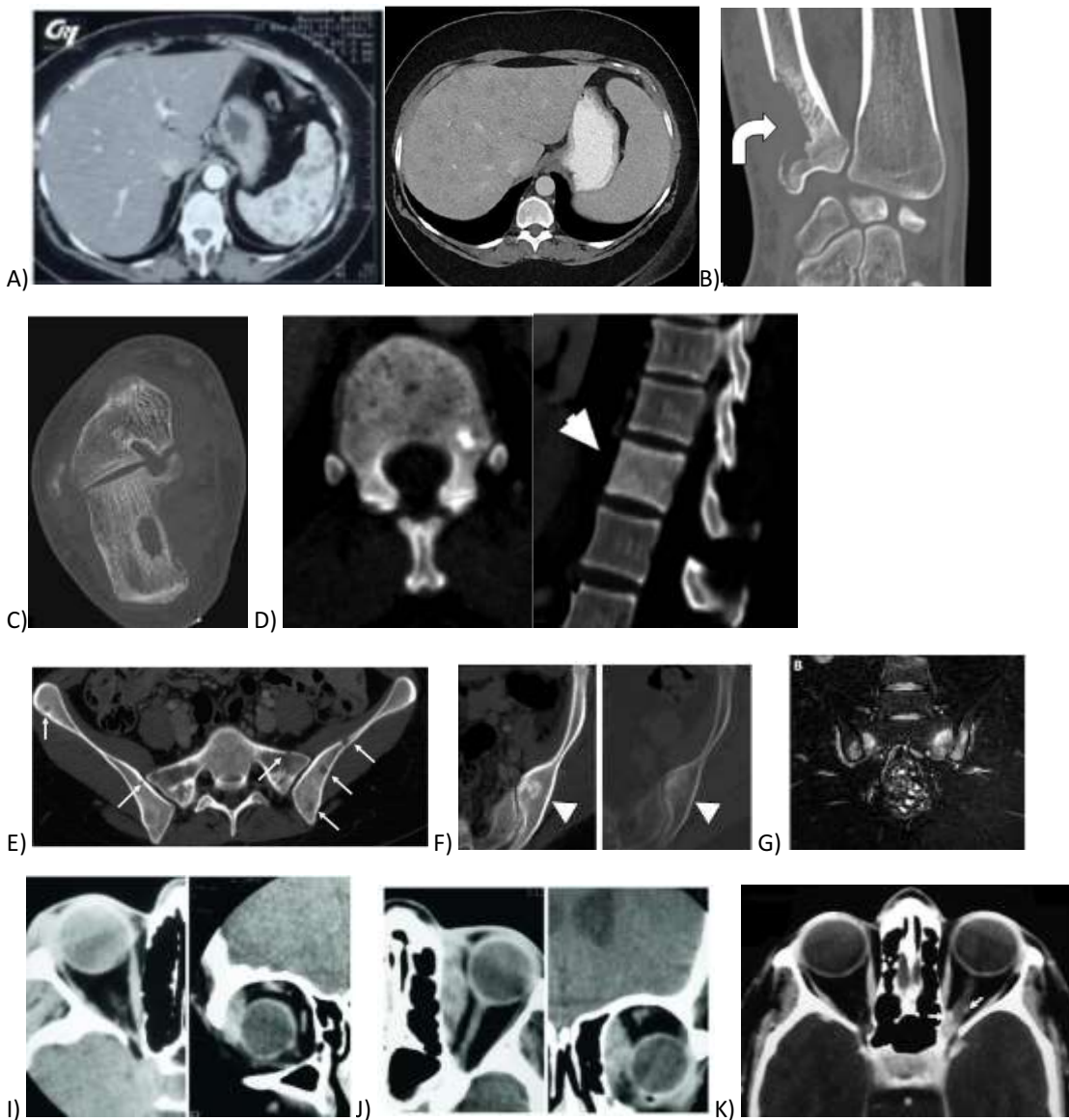


Fuente: Chavarriga-Restrepo et al, Grunewald et al, Judson et al, McCabe et al (3,10,83,85).

En lo que respecta al compromiso extratorácico, la tomografía es útil en otras localizaciones si se sospechan afectadas, tales como abdomen, musculoesquelético y sistema nervioso central.

En la *Figura 16* se ilustran ejemplos de TAC extratorácicas con distintos compromisos sistémicos: A) A nivel abdominal, se observan múltiples nódulos esplénicos y hepáticos. B) A nivel musculoesquelético, se observa una lesión lítica con compromiso cortical asociado a hueso remanente con aspecto de rejilla, sugestivo de sarcoidosis. C) Lesión lítica de calcáneo con bordes escleróticos. D) TAC axial y sagital donde se observa vértebra hiperdensa. E) Múltiples imágenes líticas a nivel sacroilíaco, con ruptura de la cortical. F) Lesiones escleróticas a nivel sacroilíaco. G) Sacroileítis bilateral por sarcoidosis. I) A nivel oftalmológico pueden evidenciarse distintas manifestaciones como el compromiso de glándulas lagrimales con engrosamiento de las mismas. J) Masa ocupante de espacio con compromiso de músculos extraoculares. K) Compromiso del nervio óptico.

Figura 16: Imágenes tomográficas extratorácicas en sarcoidosis.

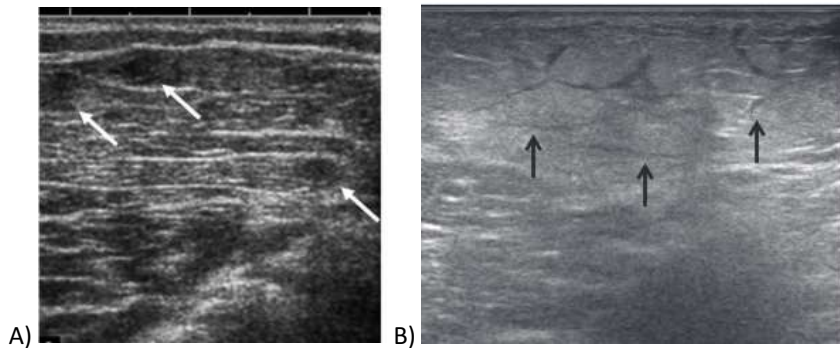


Fuente: Bechman et al, Uslu et al, Aptel et al (1,14,42,60).

7.3 Ecografía.

Este método es especialmente útil para detectar compromiso musculoesquelético. Es un estudio no invasivo, accesible y de amplio uso en reumatología. En la *Figura 17* se muestran algunos ejemplos de los hallazgos en sarcoidosis (42,88): A) Nódulos hipoeoicos en el espesor de una masa muscular, en una sarcoidosis nodular. B) Granuloma y patrón reticular en tejido celular subcutáneo.

Figura 17: Ecografía musculoesquelética

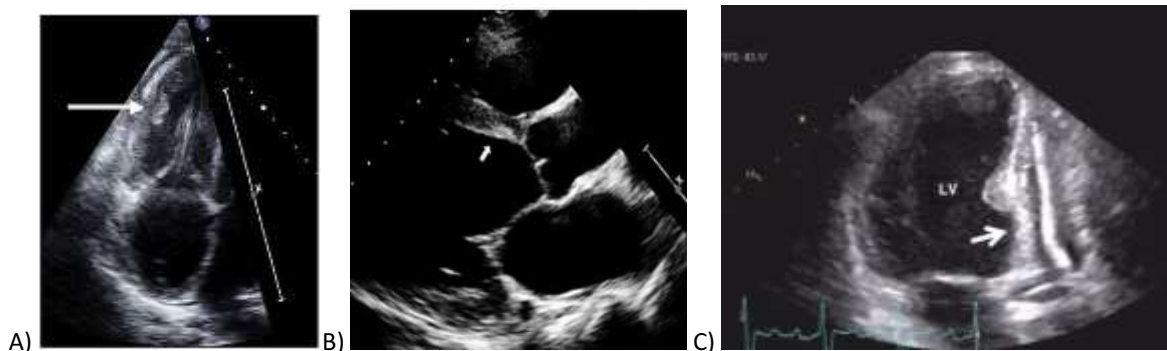


Fuente: Aptel et al, Won et al (42,88).

7.4 Ecocardiografía.

Método de utilidad en sarcoidosis cardíaca para monitorear la función ventricular y realizar screening de hipertensión pulmonar. En sarcoidosis, se observa con frecuencia anomalías de la motilidad parietal que no siguen una distribución coronaria, con predilección por el ventrículo izquierdo, el cual se puede observar dilatado, con fracción de eyección disminuida junto con alteración de la relajación diastólica. Puede encontrarse derrame pericárdico y valvulopatías, así como imágenes sugestivas de granulomas, que pueden formar aneurismas. Debido a que es una técnica no invasiva, se sugiere realizarla en todos los pacientes con sarcoidosis (10,86,89). En la *Figura 18* se muestran ejemplos de hallazgos cardiológicos por ecocardiograma en pacientes con sarcoidosis: A) Granuloma en ventrículo derecho. B) Engrosamiento del septum. C) Formación aneurismática secundaria a granuloma.

Figura 18: Hallazgos en ecocardiograma.



Fuente: Youssef G et al, Kurman et al (10,86,89).

7.5 Resonancia magnética nuclear (RMN).

Es un método importante en la detección y caracterización precisa de lesiones musculares, de partes blandas, óseas y de otros órganos como cerebro, médula espinal y abdomen (1). Las secuencias que habitualmente se utilizan son: STIR y T1 con supresión grasa y administración de gadolinio (T1 FS Gd) para detectar actividad inflamatoria. Para valorar daño estructural, aunque T1 es la secuencia de elección, tanto T2 como T1 FS Gd, también pueden detectar adecuadamente lesiones crónicas. Es necesario identificar con qué secuencia trabajamos y cómo se observan las diferentes estructuras o lesiones en dicha secuencia. Si tomamos como referencia el líquido cefalorraquídeo que se observa hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y STIR, la grasa se ve hiperintensa tanto en T1 como T2, pero si utilizamos una técnica con supresión grasa se verá hipointensa (como en STIR). Lo que es considerado lesión aguda, por ejemplo, el denominado edema de médula ósea, al ser líquido se observa como hipointenso en T1 e hiperintenso en T2 y STIR. Cuando se administra Gd, las características de la imagen no cambian globalmente, lo que ocurre es que el Gd se va a depositar en las zonas con hipervascularización (inflamación) y, por tanto, se observan hiperintensas. La *Tabla 8* detalla las características de los diferentes tejidos según la secuencia (90).

Tabla 8: Características de diferentes tejidos en RMN.

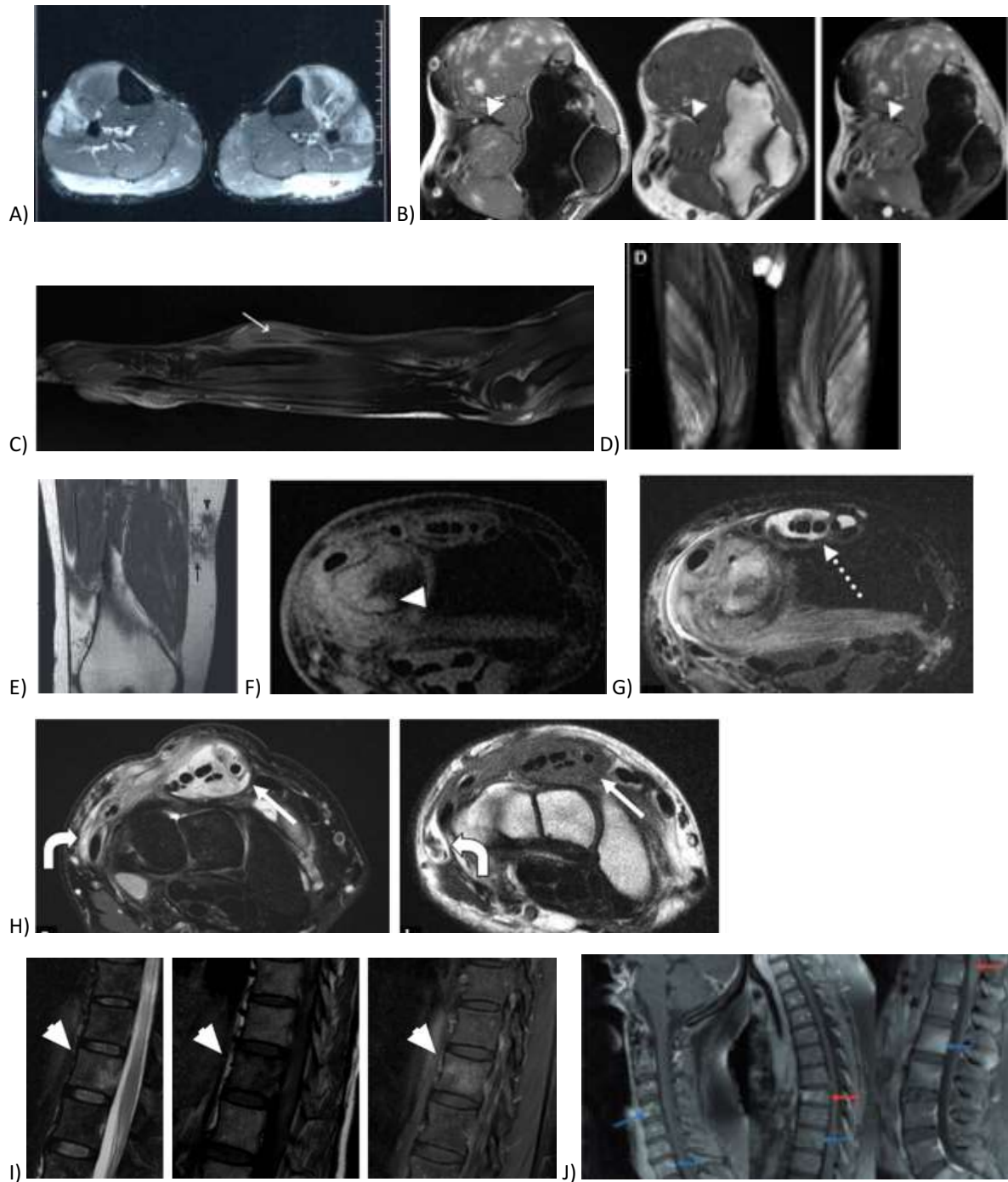
	T1	T2	T2 FS	STIR	T1 FS con Gd
<i>LCR (agua)</i>	Hipointenso (oscuro)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hipointenso (oscuro)
Disco intervertebral	Hipointenso (oscuro)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hipointenso (oscuro)
Cuerpo vertebral	Intermedio/gris	Intermedio/gris	Hipointenso (oscuro)	Hipointenso (oscuro)	Hipointenso (oscuro)
Grasa	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hipointenso (oscuro)	Hipointenso (oscuro)	Hipointenso (oscuro)
Edema Lesiones inflamatorias activas	Hipointenso (oscuro)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)	Hiperintenso (brillo)

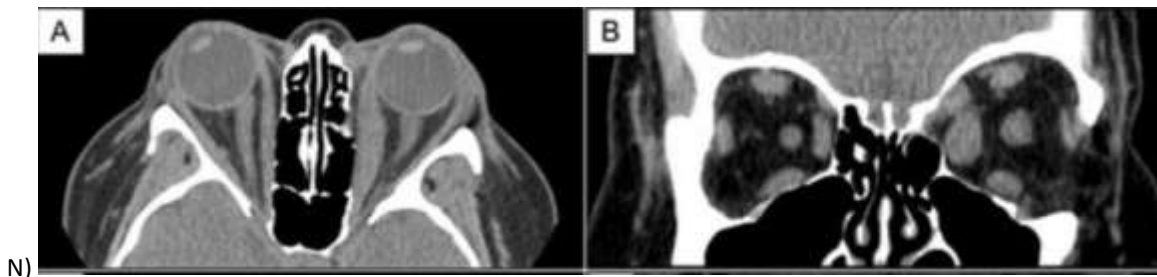
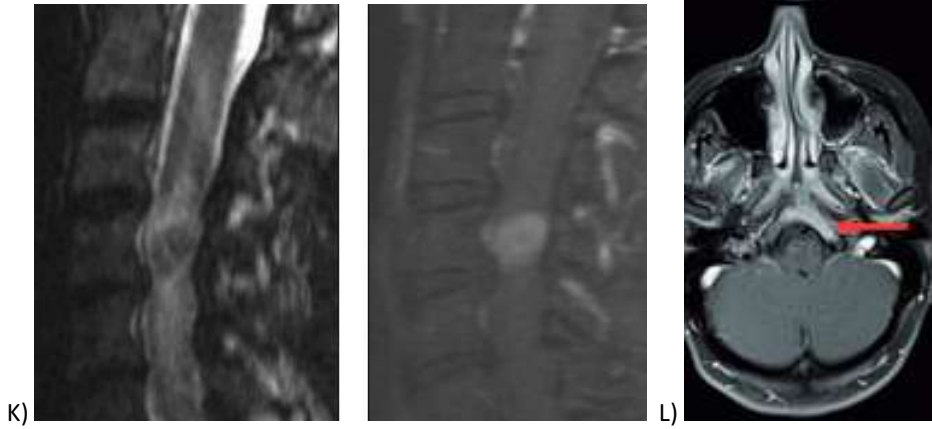
Fuente: Sanz Sanz et al (90).

En la *Figura 19* se ejemplifican hallazgos de sarcoidosis observables con RMN en sus distintas secuencias (1,41,42,49,68,88,90,91):

A) Compromiso muscular, lesiones hiperintensas en T2 con supresión grasa o STIR. B) Las flechas indican otro tipo de compromiso muscular, nodular, conocido como imágenes de “hombre atigrado” (tiger man), hiperintensas en T2, hipointenso en T1 e hiperintenso tras el contraste con gadolinio. C) En el corte sagital de antebrazo se observa un T2 Stir hiperintenso, con hipertrofia muscular del extensor de los dedos. D) En el corte coronal de miembros inferiores se observa infiltración de las fibras musculares hiperintenso en STIR, imágenes de “hombre atigrado” (tiger man). E) Compromiso subcutáneo con patrón reticular y área nodular, señalada con una flecha. F) En RMN de tibia distal se observa en T1 lesión hipointensa conocida como cortical fantasma. G) T2 con hiperintensidad de tejidos blandos adyacentes. H) Corte de muñeca donde se observa un T2 axial con saturación grasa con hiperintensidad y engrosamiento de la vaina del tendón extensor y del extensor ulnar, la misma imagen se muestra hipointensa en T1. I) RMN vertebral T2 hiperintenso, T1 hipointenso e hipercapatación luego del contraste. J) RMI vertebral T1 con gadolinio con hipercapatación vertebral (flechas azules), con colapso vertebral y refuerzo meníngeo (flecha roja e imágenes a la derecha). K) Hiperintensidad a nivel de médula espinal. L) Compromiso del quiasma óptico con engrosamiento e hiperintensidad. M) Compromiso de SNC, del parénquima cerebral y de meninges. N) Compromiso periorbicular con engrosamiento de los músculos extraoculares y compromiso de silla turca.

Figura 19: Imágenes en RMN.





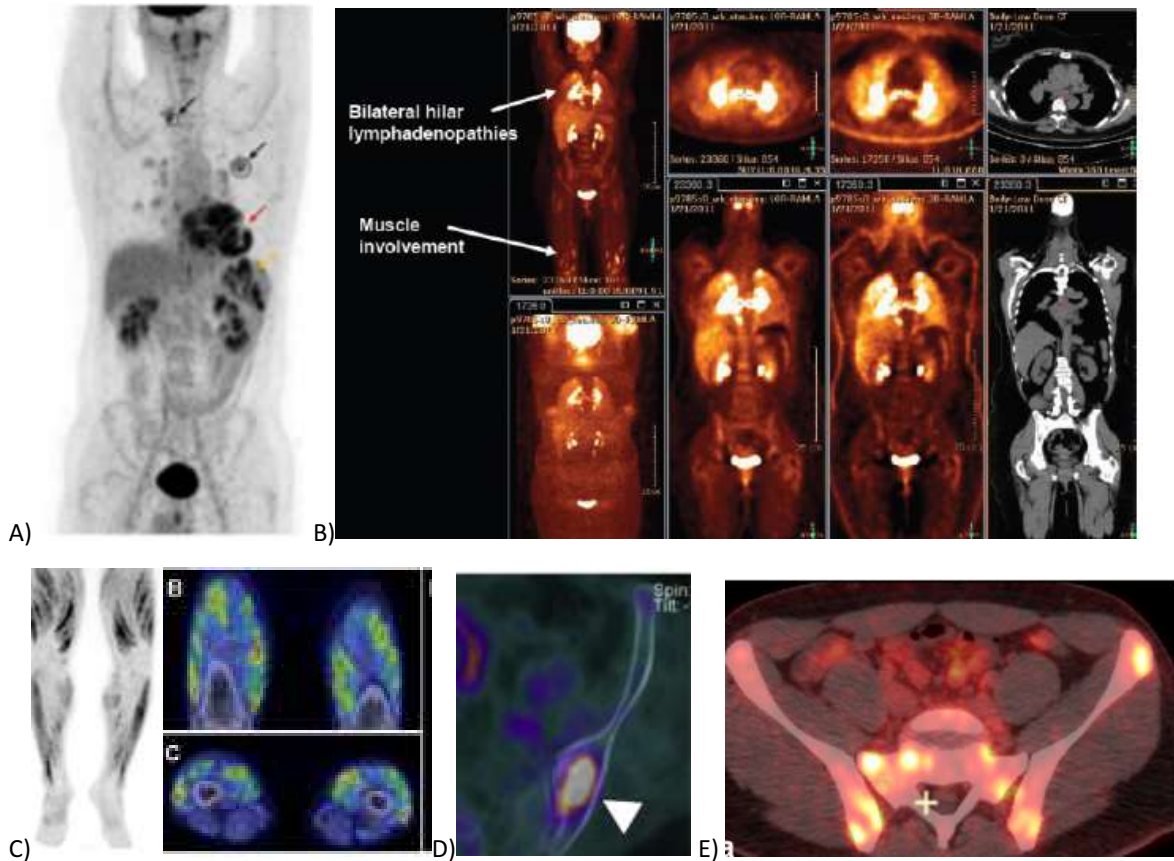
Fuente: Bechman et al, Soni et al, Aptel et al, Ahmed Ghassem et al, Nozaki et al, Yamamoto et al (1,41,42,49,68,88,90,91).

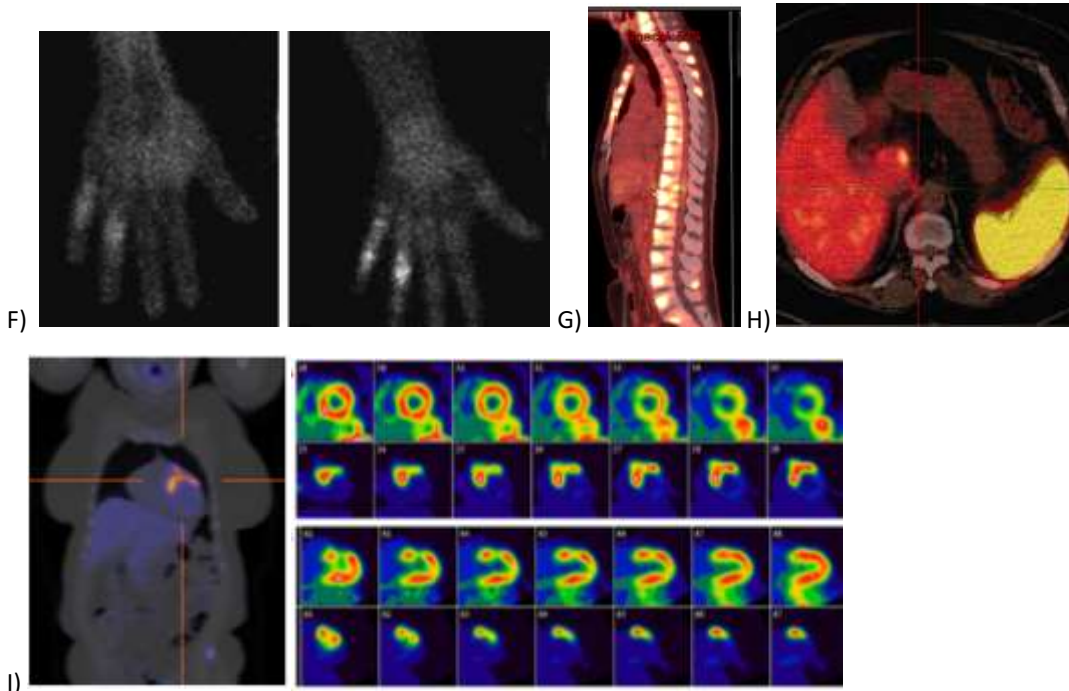
7.6 Medicina nuclear: Tomografía por emisión de positrones PET/SCAN con 18-f-FDG-PET (fluorine-18 Fluorodeoxyglucose):

Se considera de valor diagnóstico para la detección de lesiones inflamatorias ocultas. Presenta especial importancia en la sarcoidosis cardíaca junto con la RMN (1,10,71,86,92).

En la *Figura 20* se ilustran ejemplos de PET/SCAN de pacientes con sarcoidosis y sus hallazgos: A) PET de cuerpo entero, se marcan con flechas áreas de hipercaptación, correspondiente a adenomegalias y bazo. B) Hipercaptación a nivel pulmonar hilar bilateral y muscular en miembros inferiores, como en RMN. C) Si la infiltración es difusa, la imagen se describe como hombre atigrado (tiger man). D) Hipercaptación a nivel sacroilíaco, generando sacroileítis. E) Compromiso nodular pélvico y sacro, con hipercaptación. F) Hipercaptación en falanges. G) Hipercaptación en columna vertebral, compromiso óseo. H) Hipercaptación máxima a nivel esplénico. I) Hipercaptación cardíaca y en cada fase de sístole y diástole.

Figura 20: Medicina nuclear: PET/SCAN de cuerpo entero y en distintas localizaciones.



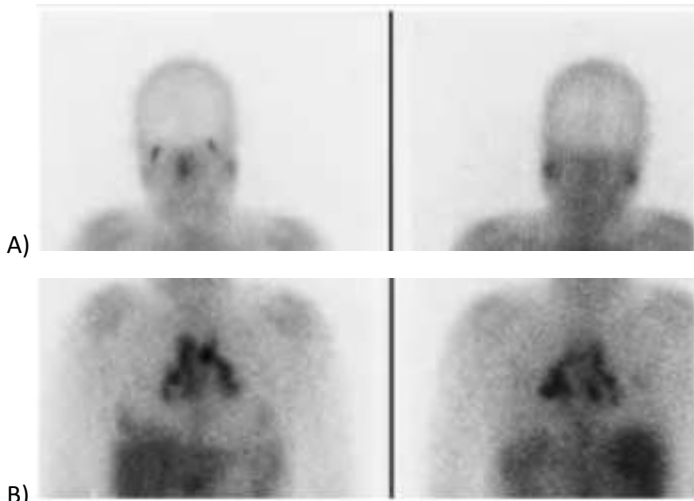


Fuente: Bechman et al, Grunewald et al, Youseff et al, Demaría et al, Dong et al (1,10,71,86,92).

7.7 Gammagrafía con galio-67:

Existen dos patrones característicos con galio-67, la hipercaptación bilateral simétrica de las glándulas salivales y lagrimales conocido como “signo del panda” y la hipercaptación en la región mediastinal con compromiso parahiliar, intrahiliar, paratraqueal y pretraqueal conocido como “signo de lambda”. La presencia de estas alteraciones es altamente específica de sarcoidosis, no obstante, por su baja sensibilidad y pobre disponibilidad no es un examen utilizado de forma común en la práctica clínica. *Figura 21: A) “Signo del panda”. B) “Signo de lambda” (3,93).*

Figura 21: Gammagrafía con galio-67.

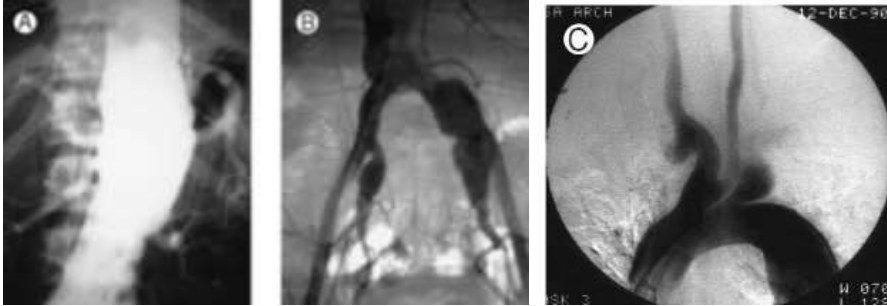


Fuente: Fraile et al (93).

7.8 Arteriografía.

Si bien es una presentación poco frecuente dentro del abanico de sarcoidosis, cuando se sospecha compromiso vascular, como vasculitis de mediano y gran vaso con compromiso granulomatoso, la arteriografía es de utilidad (45). La *Figura 22* muestra hallazgos posibles: A) aneurisma abdominal. B) aneurisma de aorta distal e ilíacas. C) Oclusión de arterias subclavias izquierda y derecha.

Figura 22: Arteriografía.



Fuente: Fernandes et al (45).

7.9 Pruebas de función respiratoria.

Evalúan la severidad del compromiso respiratorio. Característicamente revelan un patrón restrictivo, con capacidad funcional deteriorada en la espirometría, asociado a una reducción de la difusión de Co2 (DLCO). Cuando la sarcoidosis es endobronquial, se observa un patrón obstructivo (1,94). Se detallan los posibles patrones en la *Figura 23*.

Figura 23: Patrones espirométricos.

Patrón	FVC	FEV ₁	FEV ₁ -FVC	FEF _{25-75%}
NORMAL	>80%	>80%	>70	>60%
PATRÓN OBSTRUCTIVO	>80% NORMAL	<80% DISMINUIDO	<70 DISMINUIDO	<60% DISMINUIDO
PATRÓN MIXTO	<80% DISMINUIDO	<80% DISMINUIDO	<70 DISMINUIDO	<60% DISMINUIDO
PATRÓN RESTRICTIVO	<80% DISMINUIDO	<80% DISMINUIDO	>70 NORMAL O DISMINUIDO	>60% NORMAL O DISMINUIDO
VÍA AEREA PEQUEÑA	> 80% NORMAL	>80% NORMAL	>70 NORMAL	<60% DISMINUIDO

Fuente: Segado Soriano et al (94).

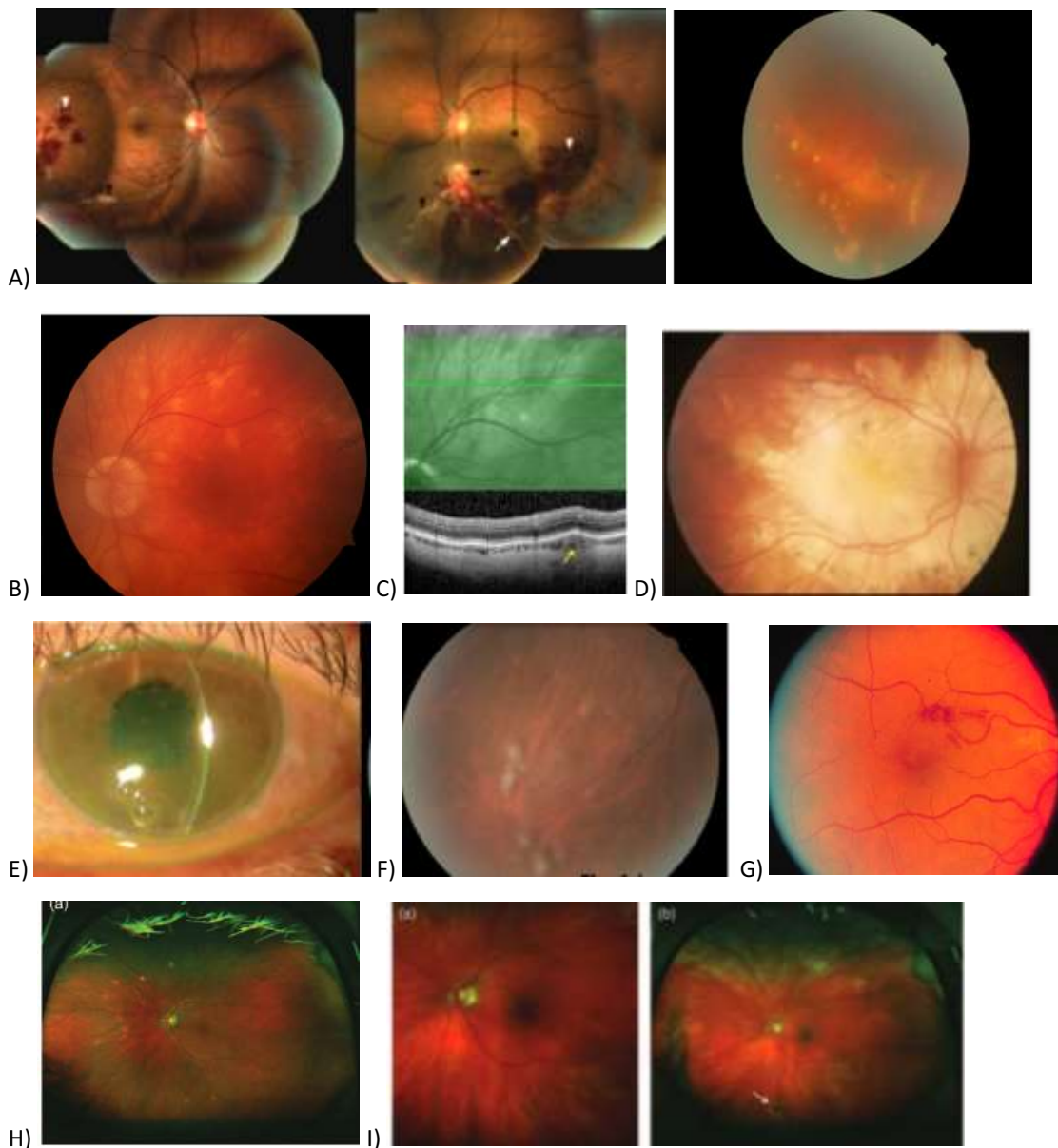
7.10 Lavado Bronco alveolar (BAL).

En sarcoidosis el BAL es útil para descartar infecciones y malignidad como diagnóstico alternativo, pero también es utilizado para apoyar el diagnóstico granulomatoso. Se encuentra linfocitosis (30-50% de linfocitos) con disminución del número de CD8, y aumento de CD4, radio (>3.5), con aumento de LT activados e IgG (1).

7.11 Estudios oftalmológicos.

Existen múltiples estudios oftalmológicos que pueden evaluar el compromiso ocular por sarcoidosis. Los más comunes y habituales en la práctica diaria son el fondo de ojo, la lámpara de hendidura y la tomografía de coherencia óptica (OCT). A continuación, se detallan algunos de los hallazgos más sugestivos de esta entidad, *Figura 24*: A) Fondo de ojo con granulomas, hemorragias intrarretinianas y compromiso perivascular, clásicamente conocido como “goteo en vela derretida”. B) Fondo de ojo con coroiditis multifocal, con múltiples lesiones retineales redondeadas, cremosas. C) Tomografía de coherencia óptica que muestra lesiones granulomatosas. D) Atrofia coriorretinal por sarcoidosis de larga evolución. E) Exámen con lámpara de hendidura que muestra una uveítis anterior granulomatosa. F) Periflebitis con exudados perivenosos en gota de cera derretida (o vela derretida) y bolas de nieve en periferia inferior. G) vasculitis retiniana. H) Fondo de ojo con fluoresceína. I) Angiografía con fluoresceína (48,55,58,95,96).

Figura 24: Hallazgos oftalmológicos.

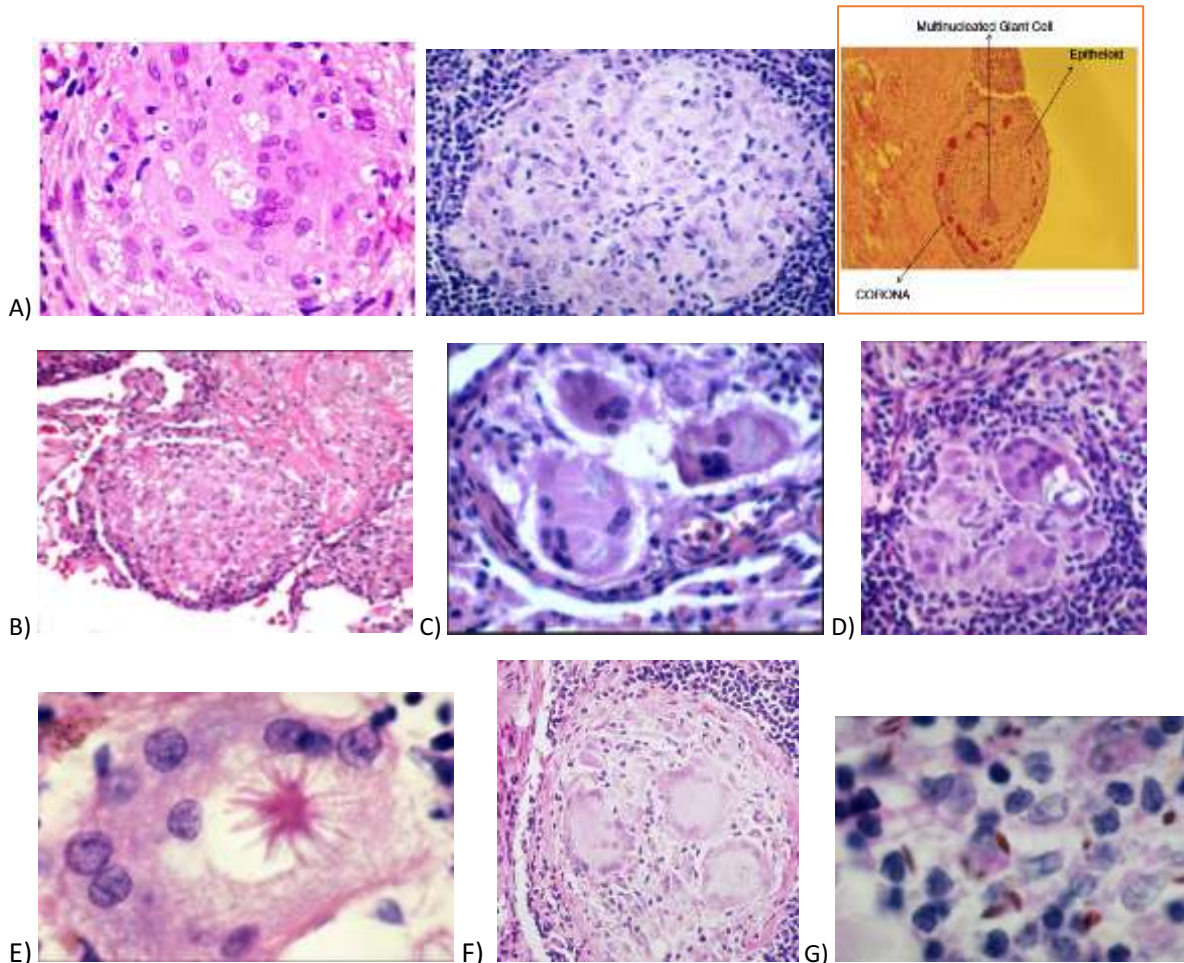


Fuente: Raevis et al, Pasadhika et al, , Ma et al, Yang et al (48,55,58,94,95).

7.12 Histología.

El diagnóstico definitivo proviene de la biopsia de ganglios o pulmonar en más del 90% de los casos, si bien clásicamente se ha expuesto que la histología no es necesaria en algunas circunstancias particulares como el síndrome de Löfgren y de Heerfordt. Si las lesiones no son accesibles, se indica la broncoscopia con toma de biopsia. La biopsia sinovial con hallazgos de granulomas no necrotizantes (no caseosos) es sugestivo, pero no siempre es diagnóstico. La presencia de granulomas puede aparecer en otras enfermedades (descrito en diagnóstico diferenciales). La presencia de granulomas no caseosos con patrón estrellado (asteroid bodies or star shape inclusion) apoya fuertemente el diagnóstico de sarcoidosis. También pueden observarse inclusiones (no específicos de sarcoidosis) como los cuerpos de Schaumann, Hamazaki-Wesenberg, cristales birrefringentes, entre otros. La *Figura 25* muestra la histología de un granuloma por sarcoidosis: A) Granuloma característico no necrotizante constituido por macrófagos, células gigantes multinucleadas y células epitelioides formando una corona, se observan LT CD4 en la periferia. B) En este granuloma se observa un anillo inferior periférico de LT CD8 supresores y LB escasos. C) Cristales de oxalato de calcio y de carbonato de calcio incluidos dentro de las células gigantes. D) Anillo concéntrico calcificado o cuerpo de Schaumann en el citoplasma de una célula gigante. E) Patrón estrellado o asteroid bodies, inclusiones con numerosas irradiaciones presentes en el citoplasma de las células gigantes. F) Fibrosis del granuloma, desde la periferia hacia el centro. G) Cuerpos de Hamazaki-Wesenberg, son lisosomas gigantes y cuerpos residuales dentro de las células gigantes. (1,97–99).

Figura 25: Histología de un granuloma por sarcoidosis.



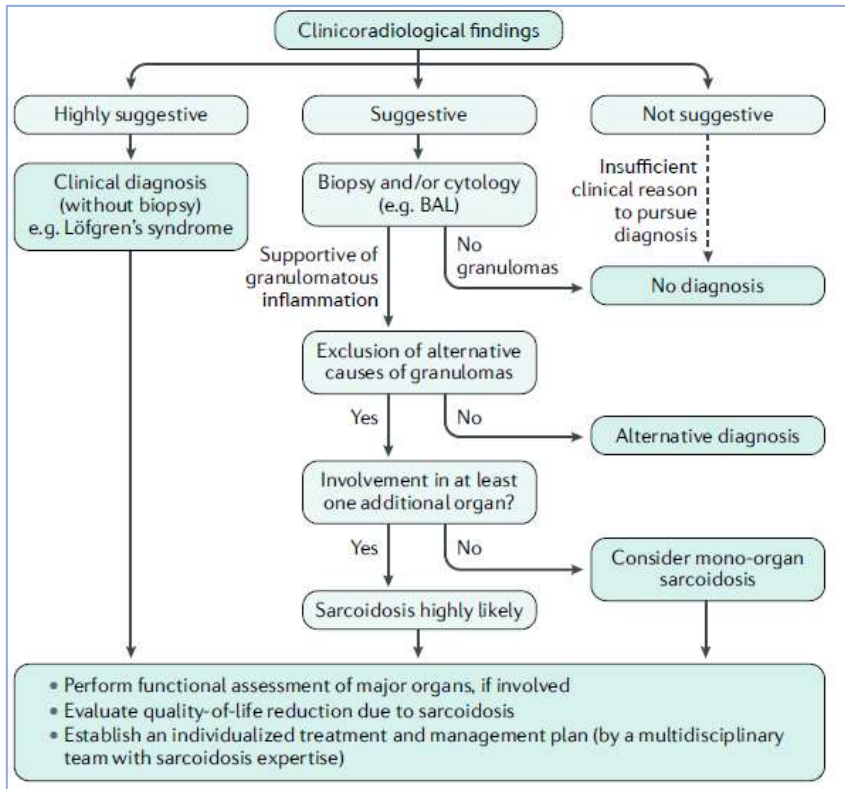
Fuente: Bechman et al. Dr. Yale Rosen (www.flickr.com) (1,97).

8. Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad es desafiante. Para esto se requiere de tres condiciones: un cuadro clínico compatible, histología con presencia de granulomas sin necrosis de caseificación (idealmente en dos o más órganos) y la exclusión de otras enfermedades con clínica o histología similar. En general, el abordaje suele ser multidisciplinario, jerarquizando el rol del reumatólogo por ser una enfermedad sistémica (ya que más de un órgano suele estar involucrado) que requiere inmunosupresión. En los casos en los que solo un órgano está afectado, como en el lupus pernio o la sarcoidosis cardíaca, el diagnóstico puede ser aún más desafiante. Por su parte, a lo largo del tiempo pueden verse afectados nuevos sitios, por lo que un seguimiento estrecho es necesario (3,10,100)

En primera instancia se debe definir el tipo de afectación del paciente y evaluar si se está ante la presencia de un síndrome de Löfgren o de Heerfordt, entidades que permitirían el diagnóstico sin necesidad de realizar biopsia. Otras situaciones en las cuales podría prescindirse de la biopsia son la presencia de adenopatías hiliares bilaterales y el signo de Lambda y Panda en el rastreo con galio-67 (101,102). Si la clínica es sugestiva, se buscará la confirmación histológica y/o citológica (por ejemplo, a través del lavado bronco alveolar) dando prioridad a las lesiones sospechosas de fácil acceso y en caso de no ser posible, se definirá la biopsia de adenopatías mediastinal o hiliares (3,10,101,102). Si no existen lesiones susceptibles, puede ser de utilidad realizar una biopsia a ciegas en ciertos tejidos como conjuntivas (55 % de positividad aproximadamente) (82,103), glándula salival (20-58 %) (104), ganglio linfático escaleno (74-80 %) e hígado (50-60 %). Se ha propuesto el siguiente algoritmo para el diagnóstico de sarcoidosis (10). *Figura 26.* La *Tabla 9* detalla los estudios iniciales en un paciente con sospecha de sarcoidosis (12).

Figura 26: Algoritmo diagnóstico de sarcoidosis.



Fuente: Grunewald J et al. Nature 2019 (10).

Tabla 9: Evaluación inicial de un paciente con sospecha de sarcoidosis.

1. History (occupational and environmental exposure, symptoms)
2. Physical examination
3. Chest radiograph (and HRCT lung) ^a
4. Pulmonary function tests: spirometry and DL _{CO} ; Six minute walk with oximetry
5. Peripheral blood counts: White blood cells, red blood cells, platelets
6. Serum chemistries: calcium, liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase), creatinine, BUN
7. 25OH vitamin D and 1,25OH vitamin D
8. Urinalysis (and 24 hr urine for creatinine and calcium) ^a
9. Electrocardiogram (and echocardiogram) ^a
10. Ophthalmologic examination (slit lamp, fundoscopic, tonometric)
11. Tuberculin skin test or IGRA

^aMany experts recommend HRCT scan of lung, 24 h urine calcium, and an echocardiogram as part of the initial evaluation especially in patients with poor prognostic signs.
BUN, blood urea nitrogen; DL_{CO}, diffusing capacity of the lung for CO; HRCT, high-resolution computed tomography; IGRA, interferon gamma release assay.

Fuente: West et al (12).

Judson et al propusieron una clasificación de la severidad del compromiso extrapulmonar, conocido como ePOST (extrapulmonary physicianorgan severity tool), evaluando cada sitio afectado con puntajes de 0 (no afectado) hasta 6 (muy severo) (105).

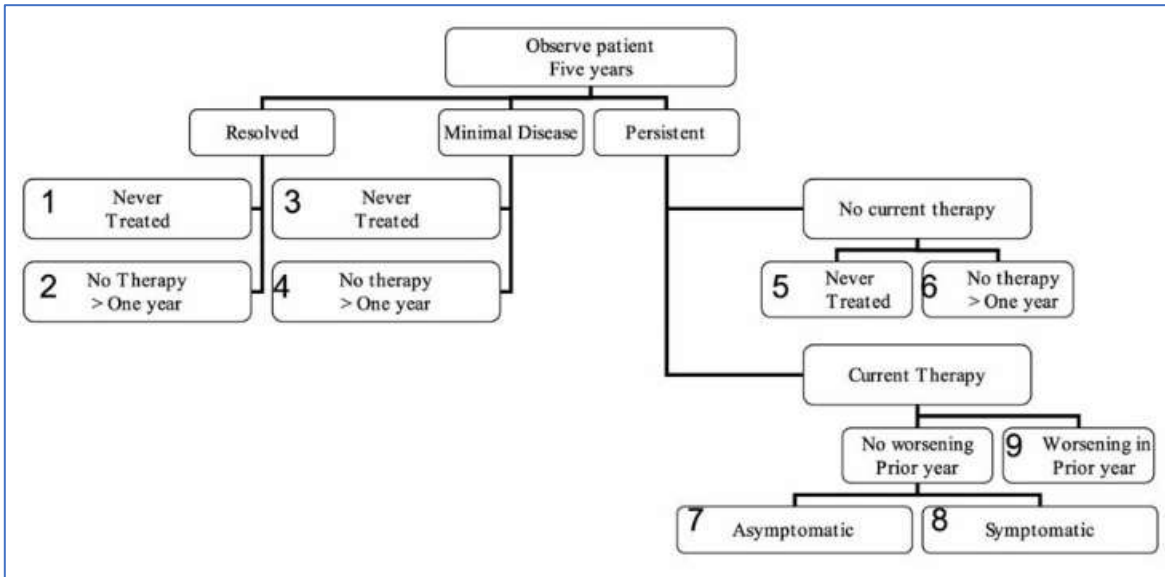
Otra herramienta para evaluar severidad es el Score de Wasfi que incorpora todo el espectro sistémico de la sarcoidosis. A continuación se detalla la fórmula, con DLCO y sin DLCO, ya que no todos los centros disponen de ella, *Figura 27* (106):

Figura 27: Score de severidad Wasfi.

$\begin{aligned} \text{Severity score} &= 11.47 + 3.51 (C) + 2.27 (N) \\ &+ 1.41 (IS) - 0.033 (DL_{CO} \%) \\ &- 0.047 (FEV_1/FVC) + 1.23 (AA) \\ &- 0.027 (FVC \% \text{ predicted}) + 0.52 (Skin) \end{aligned}$ <p>where C = 1 if there is cardiac involvement, 0 if not; N = 1 if there is neurologic involvement, 0 if not; IS = 1 if receiving noncorticosteroid immunosuppression therapy, 0 if not; AA = 1 if the subject was African American, 0 if not; and skin = 1 if there was skin involvement, 0 if not.</p>	$\begin{aligned} \text{Severity score} &= 11.46 + 3.9 (C) + 2.56 (N) \\ &+ 1.56 (IS) - 0.051 (FVC \% \text{ predicted}) \\ &+ 1.75 (AA) - 0.054 (FEV_1/FVC) \end{aligned}$ <p>with variables C, N, IS and AA defined as above.</p>
---	--

La Task Force de WASOG definió criterios de Clinical Outcomes Score (COS) de la siguiente manera: Los pacientes se dividieron en categorías, mínima actividad (como menos del 25% de máxima actividad, definición arbitraria) y enfermedad persistente crónica a cinco años. Por ejemplo, un paciente con patología pulmonar, tendría que mejorar sus estudios un 75% para pasar a categoría de mínima actividad. Posteriormente se clasifica de acuerdo al tratamiento: nunca tratado, no tratado en el último año, en tratamiento en el último año. Para los pacientes en tratamiento, se subclasifica como asintomático, sintomático o empeorando. Esto da como resultado 9 clasificaciones posibles, definidas a continuación en la *Figura 28* (107).

Figura 28: Clinical Outcomes Score (COS)



Fuente: Baughman et al (107).

La Asociación Mundial de Sarcoidosis y otras Enfermedades Granulomatosas o WASOG (World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders) desarrolló el Organ Assessment Instrument, como herramienta de evaluación de la “probabilidad” de presentar sarcoidosis, actualizando el estudio ACCESS original, como instrumento para guiar el proceso diagnóstico. La probabilidad se clasifica como altamente probable, probable, posible y no definible o sin consenso. Se utilizó la metodología Delphi (108). Se detalla a continuación en la *Tabla 10*.

Utilizando la siguiente herramienta, en 2018 se desarrolló el Score Diagnóstico de Sarcoidosis o SDS (Sarcoidosis Diagnostic Score), el cual consta de un brazo clínico y otro histológico. Provee de puntos de corte con una sensibilidad y especificidad conocida. De este modo, un puntaje de 6 o más en la rama de biopsia resulta en una sensibilidad del 99,3 % y una especificidad del 100 %; y un puntaje de 3 en la rama clínica tiene una sensibilidad del 94,2 % y especificidad del 88,8 %, que cambia a 76,9 % y 98,6 %, respectivamente, si el punto de corte se modifica a 4. Si bien estos hallazgos aún no han sido validados por otros grupos, podrían permitir una aproximación diagnóstica útil (3,24).

Tabla 10: Organ Assessment Instrument. Probabilidad de presentar sarcoidosis (WASOG).

ÓRGANO	ALTAMENTE PROBABLE	PROBABLE	POSIBLE	NO DEFINIBLE O SIN CONSENSO
PULMÓN	Adenopatía hilar bilateral, nódulos perilinfáticos en TAC, adenopatía hilar o mediastinal simétrica en TAC, ensanchamiento mediastinal o hilar con PET o Gallium-67	Rx con infiltrados difusos y fibrosis en lóbulo superior. TAC con engrosamiento peri bronquial. BAL con alveolitis linfocítica y aumento CD4/CD8. PET/Gallium-67 con hipercaptación difusa del parénquima. Aspiración con aguja transbronquial con agregados linfoides o células gigantes.	Infiltrados localizados, pruebas funcionales respiratorias con patrón obstructivo.	Pruebas funcionales respiratorias con patrón restrictivo o disminución aislada de la capacidad ventilatoria.
PIEL	Lupus pernio	Nódulos subcutáneos o placas, pápulas inflamatorias en relación a cicatriz o tatuaje, lesiones anulares eritematosas-violáceas, lesiones maculares o papulares eritemato-violáceas alrededor de ojos, nariz y boca.	Lesiones atípicas: ulcerativas, eritrodérmicas, alopecias, ictiosiformes.	Pápulas o placas verrucosas, máculas hipo o hiperpigmentadas.
HÍGADO		Hepatomegalia en estudios por imágenes, nódulos hepáticos.		Hepatomegalia en el examen físico. Fosfatasa alcalina aumentada más de tres veces.
OJO	Uveítis, neuritis óptica, precipitados queráticos en grasa de carnero, pars planitis (bolas de nieve o collar de perlas)	Aumento del tamaño de glándulas lagrimales, nódulos con malla trabecular, retinitis, escleritis, lesiones corioretinales periféricas múltiples, nodularidad anexial, imagen en gotas de vela derretida.	Catarata, glaucoma, ojo rojo.	Pérdida de visión, ojo doloroso, edema macular cístico.
BAZO GLÁNDULA SALIVAL	Signo de panda, PET positivo en parótidas	Esplenomegalia, nódulos en TAC, PET o gallium-67. Parotiditis simétrica, aumento de glándulas salivales	Boca seca	
VÍAS AÉREAS SUPERIORES		Cambios granulomatosis en laringoscopia directa, estudios de imágenes consistentes (erosiones sinusales, mucoperióticas, engrosamiento, PET positivo).	Sinusitis crónica	Epistaxis, anosmia con congestión sinusal crónica.
CALCIO-VIT D	Hipercalcemia y/o hipercalciuria más PTH normal, Vit D normal, aumentada o baja.	Nefrolitiasis con cálculos cálcicos más PTH normal, con vitamina D normal, aumentada o baja.	Nefrolitiasis, sin análisis del cálculo.	
HUESOS Y ARTICULACIONES	Patrón trabecular, osteólisis, quistes, lesiones en sacabocados en radiografía.	Dactilitis, tenosinovitis nodular. Imagen positiva en PET, RMN, gallium-67.	Artralgias	Artritis inespecífica.
MÉDULA ÓSEA MÚSCULO	Captación difusa en PET	Mialgias con imagen positiva en RMI y gallium-67. Nódulos palpables.	Mialgias	Leucopenia, anemia, trombocitopenia. Enzimas musculares aumentadas.
GANGLIOS LINFÁTICOS EXTRATORÁDICOS RIÑÓN		Adenomegalias múltiples palpables cervicales, epitrocleares, sin síntomas B. Adenomegalias en al menos dos sitios extratorácicos en imágenes. Falla renal con respuesta al tratamiento en paciente sin otro factor de riesgo		Adenomegalias periféricas múltiples con síntomas B.
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Síndrome clínico consistente con inflamación granulomatosa de meninges, cerebro, sistema ventricular, nervios craneales, médula más RMN compatible con neurosarcoidosis (realce anormal luego del gadolinio o líquido cefalorraquídeo que demuestre inflamación).	Parálisis facial aislada con RMN negativa. Síndrome clínico consistente con inflamación granulomatosa (descrito antes) sin RMN.	Falla renal con otros factores de riesgo Convulsiones o deterioro cognitivo con RMN negativa.	TAC con realce renal anormal. Neuropatía periférica de grandes fibras (incluidas polineuropatías desmielinizantes y mononeuritis múltiple Parálisis de nervio craneal distinto al facial con RMN negativa. Pleocitosis en LCR. Glucosa disminuida en LCR.
CARDÍACA		Bloqueo aurícula ventricular con respuesta al tratamiento. Fracción de eyección disminuida, en ausencia de otros factores de riesgo. Taquicardia ventricular espontánea o inducible sin otros factores de riesgo. Bloqueo de rama 2 o 3. PET con captación parcheada. Captación con gallium. Defectos de perfusión en SPECT.	Arritmias y disminución de la fracción de eyección en presencia de factores de riesgo.	Extrasístoles, bloqueo de rama, falla ventricular, arritmias, fibrosis intersticial monocítica.
OTROS		Imagen positiva		

9. Diagnósticos diferenciales (DD)

Debido a que la sarcoidosis es una patología polifacética, su clínica puede simular la de otras enfermedades más frecuentes, tanto por su signo sintomatología como por su histología. En la *tabla 12* de resumen algunos de los diagnósticos diferenciales más relevantes, ya sea por las manifestaciones clínicas o por la formación de granulomas.

Tabla 12: Diagnósticos diferenciales.

Patologías autoinmunes no granulomatosas	Síndrome de Sjogren Lupus eritematoso sistémico Artritis psoriática Artritis reumatoidea Espondiloartropatías Gota Esclerosis sistémica Enfermedad por IgG4 Miopatías inflamatorias Uveítis Síndrome de Vogt Koyanagi Harada Inmunodeficiencia común variable
Patologías autoinmunes granulomatosas	Granulomatosis con poliangeiitis (Wegener) Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg Strauss) Arteritis de células gigantes Hepatitis granulomatosa Enfermedad de Crohn Cirrosis biliar primaria
Infecciones productoras de granulomas	Tuberculosis Micobacterias atípicas Sífilis Lepra Enfermedad de Lyme Brucelosis Histoplasmosis y otras micosis profundas Enfermedad por arañazo de gato
Tumores y enfermedades linfoproliferativas	Linfoma de Hodgkin y no-Nodgkin Sarcomas Metástasis Síndrome de Kikuchi Síndrome de Castleman
Exposición a tóxicos y drogas productoras de granulomas	Beriliosis Neumoconiosis (talco, aluminio, otros) Neumonitis por hipersensibilidad Drogas productoras de sarcoidosis like (ya descritas)

Fuente: Bechman et al, Korsten et al, Shah et al, Shinichiro et al (1,17,98,109).

Como se observa, las enfermedades granulomatosas presentan una amplia variabilidad, por lo que es importante conocer los diferentes patrones de inflamación granulomatosa y las etiologías asociados a ellos, detallados en la *Tabla 13* (98). Por su parte la histología de los granulomas también varía de acuerdo a la patología de base, se describen dichas diferencias en la *Tabla 14* (110).

Tabla 13: Patrones de inflamación granulomatosa

Pattern of Inflammation	Associated Etiology
Foreign Body Necrotizing Granulomas	Talc, starch, suture, hyaluronic acid (and other injectable fillers) Infectious: <i>Coccidioides immitis/C. posadasii</i> , <i>Cryptococcus neoformans/C. gattii</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Blastomyces dermatitidis</i> , <i>Aspergillus</i> spp., Mucorales, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , Non-tuberculous mycobacteria, <i>Brucella</i> spp., <i>Nocardia</i> spp., <i>Yersinia</i> spp., <i>Bartonella henselae</i> , <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , xanthogranulomatous pyelonephritis*
Non-Necrotizing Granulomas	Autoimmune: Rheumatoid nodule, granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, granulomatosis with polyangiitis Infectious[†]: <i>Candida albicans</i> (hepatosplenic candidiasis), <i>C. immitis/C. posadasii</i> , <i>Coxiella burnetii</i> , cytomegalovirus, <i>M. tuberculosis</i> , non-tuberculous mycobacteria including <i>M. leprae</i> (tubercloid forms), <i>Schistosoma</i> spp., <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Rickettsia</i> spp., <i>Salmonella typhi</i> , hepatitis A & C virus, Autoimmune: Sarcoidosis, Churg Strauss, giant cell arteritis, systemic lupus erythematosus, Crohn disease, primary biliary cirrhosis, orofacial granulomatosis, rosacea, granuloma annulare Toxic: actinic granuloma, berylliosis, zirconium, hot tub lung Drug: Bacillus Calmette-Guérin, Non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, methotrexate Other: Lymphoid interstitial pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, chronic lymphocytic leukemia
Suppurative Granulomas	Infectious: <i>Actinomyces</i> spp., <i>Dirofilaria</i> spp., <i>Acanthamoeba</i> spp., <i>Balamuthia mandrillaris</i> , <i>B. henselae</i> , <i>B. dermatitidis</i> , <i>Brucella</i> spp., <i>Chlamydia trachomatis</i> (serotypes L1, L2, L3 causing lymphogranuloma venereum), dematiaceous fungi causing chromoblastomycosis and phaeohyphomycosis, non-tuberculous mycobacteria, <i>Francisella tularensis</i> , <i>Prototheca</i> spp., <i>Sporothrix schenckii</i> , <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> , <i>Yersinia</i> spp., <i>Enterobius vermicularis</i>
Histiocytic response, no granulomas	Infectious: <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , non-tuberculous mycobacteria including <i>M. leprae</i> (lepromatous forms), <i>H. capsulatum</i> , <i>Leishmania</i> spp., <i>Rhodococcus</i> spp. (with malakoplakia) Other: Langerhans cell histiocytosis, granulomatous mycosis fungoides, juvenile xanthogranuloma, reticulohistiocytoma, Rosai Dorfman, pineal germinoma, seminoma/dysgerminoma, dendritic cell sarcoma, Erdheim-Chester disease, hemophagocytic lymphohistiocytosis, histiocytic sarcoma, interdigitating cell sarcoma, Langerhans cell sarcoma

Entities may appear as well formed granulomas or histiocytic response. Can present as necrotizing or non-necrotizing.

Fuente: Shah et al (98).

Tabla 14: Comparación histológica de diferentes entidades granulomatosas.

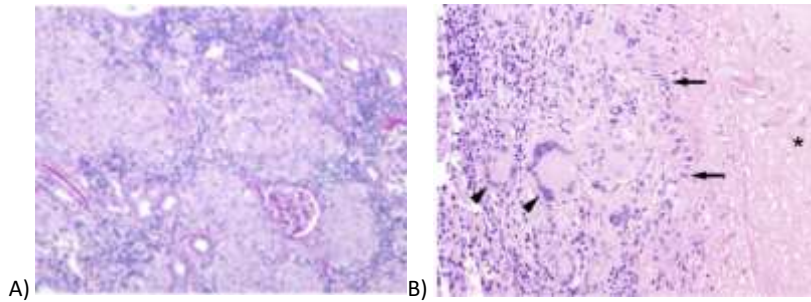
Features	Sarcoid granuloma	Necrosis	Schaumann bodies	Interstitial cellular inflammation	Cavities	Vasculitis	Mediastinal adenopathy
Sarcoidosis	+	—	+++	±	±—	±	+
Tuberculosis	+	++ Caseation	±—	±	+	±	+ (Primary)
Extrinsic allergic alveolitis	+ (Acute stage)	—	±	++	—	++	—
Beryllium disease (chronic)	+	±	++	++	—	—	—
Wegener's granulomatosis	±	++ Infarction	—	++ Giant cell	++	++	Rare
Lymphomatoid granulomatosis	±	++	—	++ Immature	±	±	Rare
Bronchocentric granulomatosis	+	+	—	Eosinophil	±	±	Rare
Necrotic sarcoidal granulomatosis	+	++	—	++ Mature	+	++	±
Churg-Strauss granulomatosis	++	++	—	++ Mature	—	++	Rare

Fuente: James et al (110).

Con respecto a los tipos de granulomas, se pueden diferenciar fundamentalmente como necrotizantes y no necrotizantes. La clasificación de los granulomas también se divide como caseosos o no caseosos (necrotizantes o no necrotizantes respectivamente). El término caseoso hace referencia a la apariencia de queso fundido de las células necróticas (cheeselike gross appearance) Otras formas son los granulomas por cuerpo extraño, supurativos y pseudogranulomas por respuesta histiocítica (111). La Figura 29 diferencia los dos tipos principales: A) Granuloma no necrotizante producido por sarcoidosis. B) Granuloma necrotizante caseoso, en el cual se observa el anillo periférico de células epitelioides rodeando un centro con necrosis caseosa central.

Si bien típicamente, la histología de la sarcoidosis revela granulomas epitelioides no necrotizantes (no caseosos), en los casos agudos puede detectarse un pequeño centro con necrosis fibrinoide, pero que se diferencia del caseum por mostrar un patrón reticulado con la tinción argéntica. La incidencia de estas pequeñas áreas de necrosis fibrinoide se ha reportado entre 6-35%, generalmente con síntomas agudos como fiebre, artralgias y eritema nodoso (109).

Figura 29: Tipos de granulomas



Fuente: Rosen et al (111)

En el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta causas infecciosas, especialmente tuberculosis, por ser una enfermedad común en nuestro medio y que produce lesiones granulomatosas, así como micobacterias atípicas. Otras infecciones a tener en cuenta incluyen micosis como histoplasmosis y micosis profundas, que también generan granulomas. Dichos granulomas presentan de manera distintiva necrosis con caseificación. Usualmente el diagnóstico diferencial con estas entidades requiere un enfoque clínico y laboratorial multidimensional donde el hallazgo histológico debe ser evaluado mediante tinción y cultivo para descartar causas infecciosas (3,13,97,112).

Diversas patologías autoinmunes deben diferenciarse de sarcoidosis. En ocasiones, la sarcoidosis se ha reportado en asociación con otras autoinmunes tales como el Sjogren, espondilitis anquilosante, esclerodermia, lupus, entre otras, constituyendo un desafío diagnóstico.

Las patologías autoinmunes granulomatosas son un grupo importante dentro del diagnóstico diferencial. Las vasculitis asociadas a anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA), sobre todo la granulomatosis con poliangeítis, son un diagnóstico diferencial obligado, ya que inducen formación de granulomas y clínica con compromiso pulmonar, de vías aéreas superior, ocular y de otros órganos, pudiendo ser similar a la sarcoidosis. Además de características particulares clínicas (por ejemplo, compromiso renal, frecuente en este tipo de vasculitis) y de laboratorio (positividad de los ANCA en más del 90% de los casos sistémicos, principalmente si involucran pulmón y riñón, y en un 75% si está limitada y no compromete dichos órganos (109)), en la histología se encontrará necrosis sin caseificación y signos de vasculitis necrotizante. Se han reportado casos de asociación entre ambas entidades (67). En el caso de la granulomatosis eosinofílica con poliangeítis, un laboratorio con marcado aumento de eosinófilos en sangre y BAL, acompañado de ANCA y clínica sugerente orientará el diagnóstico. En la biopsia se observará una inflamación granulomatosa necrotizante, con marcada infiltración por eosinófilos, con vasculitis necrotizante (3,13,31,38,97,112).

Por otro lado, dentro de los diagnósticos diferenciales, están aquellas enfermedades no granulomatosas, pero con clínica que puede solaparse. El síndrome del Sjögren es un diagnóstico diferencial importante. El aumento del tamaño de las parótidas y el compromiso de otras glándulas salivales y lagrimales puede también estar presente en sarcoidosis, al igual que los síntomas sicca. En el Sjogren hay autoinmunidad de las glándulas exocrinas, produciendo síntomas como boca seca y ojos secos, positividad de los ENA RO y LA y, con frecuencia, hipocomplementemia. Por su parte, la presencia concomitante de uveítis inclinará hacia sarcoidosis. La biopsia de glándula salival confirmará el diagnóstico y mostrará predominio de CD4+ en Sjögren. Sin embargo, se han descrito la coexistencia de ambas enfermedades, como en la serie de casos de Ramos-Casals (3,13,97,112).

La enfermedad por IgG4 es una patología multisistémica, caracterizada por el compromiso fibroinflamatorio, no granulomatoso de múltiples órganos: retroperitoneo, glándulas salivares, páncreas, ganglios, cerebro, piel,

grandes vasos, entre otros. Manifestado como pancreatitis, colangitis esclerosante, nefritis intersticial, prostatitis, neumonía y aumento de las glándulas salivares. En ocasiones, la clínica puede solaparse entre ambas entidades, siendo la biopsia el gold standard para diferenciarlas. En la histología se observarán infiltrados linfocitarios, con fibrosis estoriforme, flebitis obliterante y aumento de del índice IGg4/IgG en sangre (17). Hay reportes en la literatura de pancreatitis por IgG4, con compromiso granulomatoso en ganglios mediastinales y pulmón, donde se plantea la coexistencia de ambas. Se ha propuesto la gammagrafía con galio-67 como herramienta útil en el diagnóstico diferencial, mediante la captación en páncreas, glándulas submandibulares (especialmente si es asimétrica) en enfermedad por IgG4, mientras en la sarcoidosis este predomina en glándulas lacrimales, adenopatías supraclaviculares, mediastinales y el tejido muscular (3,13,97,112).

Con respecto al lupus eritematoso sistémico (LES), la clínica de presentación puede ser similar, si esta incluye adenomegalias, síntomas constitucionales, alopecia y lesiones cutáneas, entre una gran variedad de otros síntomas y signos. Dentro de las lesiones cutáneas, es menester diferenciar el lupus pernicio, las lesiones discoides y otras inespecíficas que pueden simular LES. En la biopsia de LES cutáneo se observará con frecuencia dermatitis de interfase (17). El laboratorio inmunológico (FAN, ENA, complemento, Anti ADN), otros estudios complementarios y la histología orientarán el diagnóstico. Algunas lesiones cutáneas de sarcoidosis pueden simular dermatomiositis o esclerodermia, principalmente morfea y cutánea localizada, así como también lesiones ubicadas en orejas que simulan policondritis (65). En ocasiones, las patologías autoinmunes antes mencionadas, se han reportado como enfermedades conjuntas con sarcoidosis (113).

En el caso de que la sarcoidosis afecte el aparato musculoesquelético, las lesiones destructivas articulares, así como la presencia de dactilitis, compromiso ungueal, tenosinovitis, entesitis, entre otras, deben plantear diagnóstico diferencial con la artritis reumatoidea, la artritis psoriásica, gota y espondiloartritis. Si se observan las lesiones musculo esquelética con detenimiento, se encontrarán claras diferencias con estas entidades. Además, el laboratorio inmunológico (por ejemplo, factor reumatoideo, Anti-CCP, ácido úrico, HLA-B27) y los antecedentes del paciente (por ejemplo, presencia de psoriasis), guiarán el diagnóstico. Sin embargo, se han reportado FR y FAN positivos en pacientes con sarcoidosis. En el caso de la sacroileítis, si no se encuentra dentro del cuadro clínico característico de una espondiloartritis, el diagnóstico puede ser desafiante. Los métodos complementarios de imágenes y llegado el caso, la biopsia, pueden ser necesarios. Otra manifestación musculoesquelética es el compromiso muscular, que en su forma aguda simula otras miopatías inflamatorias. Si, además, el compromiso es pulmonar, se ha descrito un subdiagnóstico de sarcoidosis en pacientes con síndrome anti sintetasa. El panel de anticuerpos anti sintetasa, así como los estudios de imágenes pulmonares ayudarán al diagnóstico (114).

Finalmente, cuando el compromiso es ocular, principalmente con uveítis, los diagnósticos diferenciales son amplios y extensos. Una correcta evaluación oftalmológica y reumatológica podrán orientar el diagnóstico.

La inmunodeficiencia común variable es otro diagnóstico a tener en cuenta, pues la enfermedad pulmonar granulomatosa con infiltración linfocítica asociada a la inmunodeficiencia común variable puede ser incorrectamente diagnosticada como sarcoidosis. Se trata de una enfermedad sistémica, con linfadenopatías, esplenomegalia, granulomatosis extra e intrapulmonar, con necrosis sin caseificación. En este caso, la hipogammaglobulinemia y la región gamma plana en la electroforesis de proteínas orientan el diagnóstico. Por último, los hallazgos pulmonares difieren de manera importante a pesar de las similitudes en la biopsia, siendo más frecuente la presencia de vía superior y las adenopatías en sarcoidosis (3,13,97,112).

Por su parte, el RS3PE también debe ser diferenciado de sarcoidosis, cuando se presenta como pitting edema de las extremidades y puffy hands and toes (23).

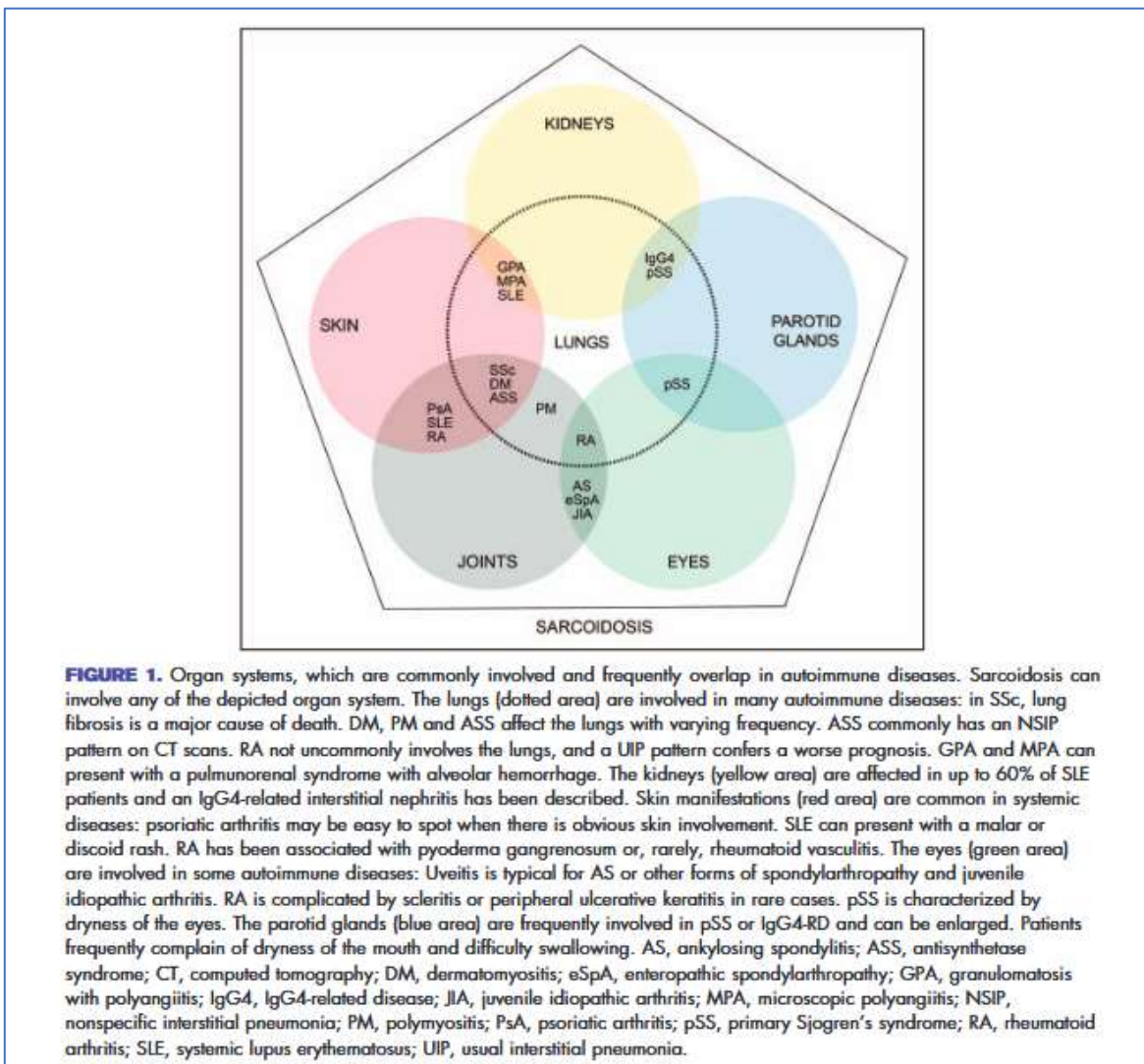
El eritema nodoso es una paniculitis septal, que se presenta en una variedad de enfermedades autoinmunes e infecciosas. Con gran frecuencia se ha reportado asociada a sarcoidosis (115).

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

Cuando la sarcoidosis está localizada en SNC, es importante de diagnóstico diferencial con múltiples patologías infecciosas, neoplásicas y autoinmunes, entre ellas cabe destacar las vasculitis primarias de SNC. En principio el gold estándar es la biopsia, si es que la localización es accesible. La angiografía también puede ser un método útil. En cuanto a la RMN, la neurosarcoidosis se observó con mayor frecuencia con compromiso de médula espinal, meninges y nervios. Otra localización frecuente de la sarcoidosis es a nivel de la silla turca. La presencia de anticuerpos específicos de vasculitis de SNC también ayuda al diagnóstico (116).

En la *Figura 30* se ilustran sistemas de órganos comúnmente afectados por enfermedades autoinmunes, muchas veces solapándose. La sarcoidosis puede involucrar cualquiera de estos órganos, por lo tanto, el reumatólogo adquiere un rol preponderante en el abordaje de estos pacientes (17).

Figura 30: Órganos involucrados en sarcoidosis y en enfermedades autoinmunes reumatológicas.



Fuente: Korsten et al (17).

En la *Tabla 15*, se detallan estudios complementarios para el diagnóstico diferencial de sarcoidosis y otras enfermedades autoinmunes.

Tabla 15: Estudios complementarios para el DD.

Laboratory tests
Complete blood count, liver enzymes, creatinine, blood urea nitrogen, uric acid, calcium, albumin, creatine kinase, C-reactive protein, protein electrophoresis
ACE, soluble interleukin-2 receptor
Urinalysis (proteinuria, hematuria, hypercalciuria)
RF, ACPA, ANA/(ENA), ANCA, IgG4
25-OH-vitamin D3, 1,25-OH-vitamin D3
Imaging tests
Chest X-ray
Abdominal ultrasound
CT of the chest
Optional: abdominal CT, PET scan, salivary gland ultrasound, nailfold capillaroscopy, CR/MRI of sacroiliac joints, hands, musculoskeletal ultrasound of affected joints
Other tests
Pulmonary function tests
EKG
Bronchoalveolar lavage
Biopsy of affected organs
Mediastinal lymph nodes
Extrapulmonary lymph nodes
Parotid glands
Skin lesions (other than erythema nodosum)
Liver
Kidney

ACE, angiotensin converting enzyme; ACPA, anticitrullinated peptide antibodies; ANA, antinuclear antibodies; ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibodies; CR, conventional radiography; CT, computed tomography; ENA, extractable nuclear antigens; RF, rheumatoid factor.

Fuente: Korsten et al (17).

Finalmente, cuando la sarcoidosis coexiste con otra enfermedad autoinmune, se conoce como síndrome de Overlap. La prevalencia exacta no se conoce. La evidencia proviene de series de casos, reportes de casos y estudios de casos y controles. Sin embargo, esta evidencia es importante para el reumatólogo para estar atento a que ambas entidades pueden ocurrir concomitantemente. Un estudio reciente de casos y controles se observó que un 17,6% de los pacientes con sarcoidosis tenían asociada otra enfermedad autoinmune. De ese total, 11,6% presentaron tiroiditis autoinmune, 1, 54% síndrome de Sjogren y 3,64% espondilitis anquilosante. Otras entidades reportadas fueron esclerodermia, artritis reumatoidea, espondiloartritis en general, artritis psoriática, entre otras (17).

10. Tratamiento

Los tratamientos inmunosupresores son múltiples, de uso habitual en reumatología. El tratamiento se basa en contemplar la extensión, severidad y actividad de la enfermedad y en el impacto en la calidad de vida del paciente (1,117).

Los pacientes con buen pronóstico y con compromiso orgánico limitado (Síndrome de Löfgren, enfermedad pulmonar estadio 0,1 y 2, lesiones cutáneas leves), pueden ser observados por 3-6 meses sin inmunosupresión o con dosis bajas de corticoides, dado que pueden remitir espontáneamente. Aquellos con enfermedad progresiva, compromiso orgánico severo o que interfiere con la calidad de vida deben iniciar con corticoideoterapia más tratamiento inmunosupresor concomitante (ahorradores de corticoides), con el fin de evitar efectos adversos de los corticoides a largo plazo, intolerancia y para lograr el control de la enfermedad (12). En sarcoidosis, clásicamente se denomina tratamiento de *primera línea* al tratamiento con glucocorticoides, de *segunda línea*, al tratamiento con Metotrexate, Leflunomida, Hidroxicloroquina, Azatioprina, Micofenolato y Ciclofosfamida, y *tercera línea* al uso de fármacos biológicos y sintéticos (118–120).

Wijsenbeek and Culver en 2015 detallaron las principales indicaciones de tratamiento. Posteriormente, en 2020 Jammal et al actualizaron las indicaciones de tratamiento, las cuales se describen en la *Tabla 16* (12,121).

Tabla 16: Principales indicaciones de tratamiento inmunosupresor.

1. Respiratorio:
• Enfermedad pulmonar con infiltrados o si las adenomegalias comprometen la función respiratoria
• Deterioro de la función respiratoria
• Compromiso del tracto respiratorio superior significativo
• Sarcoidosis laríngea y naso sinusal
2. Musculoesquelético:
• Inflamación articular o tendinoso
• Miopatía aguda o activa
• Lesiones óseas progresivas
3. Ocular:
• Uveítis posterior o intermedia
• Uveítis anterior refractaria a tratamiento tópico o con toxicidad al tratamiento tópico
• Dolor ocular, pérdida de visión, ojo rojo
4. Cutáneo:
• Lesiones desfigurantes o severas, ejemplo: lupus pernio
5. Hepático:
• Alteración en la síntesis hepática
• Hiperbilirrubinemia
• Aumento progresivo de transaminasas
• Hipertensión portal
6. Esplénico:
• Dolor o saciedad precoz debido a esplenomegalia
• Citopenias causadas por el hiperesplenismo
7. Cardíaco:
• Bloqueo de conducción de segundo o tercer grado
• Arritmias ventriculares
• Cardiomiopatía

• Arritmias supraventriculares o disfunción diastólica
• Cualquier otro compromiso cardíaco
8. Neurológico
• Compromiso medular o de SNC
• Neuropatía periférica
• Parálisis craneal del VII par, meningitis aséptica leve
• Cualquier otro compromiso neurológico
9. Hematológico
• Citopenias
10. Endocrinológico
• Hipercalcemia
• Hiper calciuria
• Nefrolitiasis
• Sarcoidosis pituitaria
11. Renal
• Cualquier compromiso renal

10.1 Drogas disponibles en el tratamiento de la sarcoidosis.

Glucocorticoides (GC):

Es la primera línea de tratamiento, suprime las citoquinas pro inflamatorias y células involucradas en la formación del granuloma. Reducen la transcripción de genes de citocinas tales como el TNF- α , moléculas de adhesión, receptores, etc.

En la sarcoidosis pulmonar, están recomendados para el inicio del tratamiento y cuando hay actividad de la enfermedad. Si hay evolución a fibrosis, ya no se recomienda. En el caso del compromiso pulmonar, puede ser vía oral o inhalada si hay síntomas respiratorios. Posteriormente se indican ahorradores de corticoides (117).

Las dosis recomendadas son 0.3-0.6 mg/kg (20-40 mg/día) por 4-6 semanas. Si los parámetros de enfermedad están estables, disminuir dosis paulatinamente durante 4-8 semanas a 0.2-0.4 mg/kg (10-20 mg/día). Si no hay mejoría, continuar con la dosis inicial por 4-6 semanas más. Dosis mayores y 1 mg/kg sólo están indicadas ante falla respiratoria aguda, deterioro cardíaco o neurológico, ocular o de vía aérea superior agudo (120,121)..

No hay criterios establecidos para la terapia de mantenimiento. Basado en la experiencia clínica y recomendaciones de expertos, un mantenimiento con 0.25-0.5 mg/kg (10-20 mg), previene recaídas. Se ha recomendado por períodos de 6-8 meses hasta 1 año, siendo posible posteriormente, en la mayoría de los casos, suspenderlos. Un tercio de los pacientes que abandonan el tratamiento recaen y requieren otro tratamiento. Una minoría necesitará corticoides a largo plazo para controlar los síntomas (120,121).

Se recomienda no disminuir los corticoides durante al menos 1 mes después de la adición del agente inmunosupresor, que a menudo toma varios meses para alcanzar la máxima eficacia terapéutica, debido a la alta tasa de recaídas asociadas con el excesivo descenso de los GC. Es mucho menos probable que la interrupción completa de los GC tenga éxito al alcanzar una dosis de mantenimiento muy baja, ya que los agentes inmunosupresores normalmente no son suficientes para controlar la sarcoidosis si esta es severa. Incluso dosis pequeñas de 1-2 mg/d puede marcar la diferencia entre un control efectivo y no efectivo a largo plazo (120,121).

El síndrome de Löfgren es un proceso autolimitado, siendo en muchos casos suficiente el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o corticoides a dosis bajas. Para el compromiso musculoesquelético, los corticoides son el tratamiento inicial de elección, siendo suficientes dosis de 10-20 mg o menores en la mayoría de los casos. En los casos de miositis, las dosis suelen ser similares a las miopatías inflamatorias. Los corticoides son efectivos para miositis agudas, con menor eficacia si es crónica. Cuanto antes se instaure el tratamiento menores secuelas fibróticas habrá. Sin embargo, se han reportado altas tasas de recaídas. En el caso de lesiones nodulares, se han reportado alivio de los síntomas con triamcinolona intralesional (1,31).

Metotrexato:

El metotrexato es un agente terapéutico fundamental para enfermedades como la artritis reumatoide y es el agente inmunosupresor más estudiado para el tratamiento de la sarcoidosis. La acción antiinflamatoria del metotrexato se ha asociado con la liberación de adenosina que provoca su efecto a través de los receptores A2A de adenosina siguiendo otros mecanismos distintos a los informados para los GC. Es el primer fármaco modificador de la enfermedad (DMARD) recomendado en casos severos, que se requieran largos períodos de corticoides y en aquellos refractarios a la corticoideoterapia sola. La evidencia deriva de estudios randomizados doble ciego y de varios ensayos clínicos open label. Múltiples series de casos y reportes de casos se describen en la literatura (121,122). En un estudio que comparó MTX y Azatioprina, se evidenció similar eficacia, con mayores efectos adversos con AZA (118,119,122). También se informó que la eficacia fue significativamente mayor en los estudios que utilizaron metotrexato en combinación con GC (79%) (120).

La dosis de inicio es 15 mg/semanales acompañada de ácido fólico, con posibilidad de aumento hasta 25 mg/semana. En 2013, WASOG publicó la recomendación formal de su uso como primera elección en el tratamiento de segunda línea, luego de la corticoideoterapia o asociada a ésta (118,119). En un reciente consenso basado en la metodología Delphi, los expertos en sarcoidosis, consideraron al metotrexato como el agente inmunosupresor preferido para agregar a los GC en pacientes que necesitarán GC durante largos períodos de tiempo, o que son intolerantes o refractarios a los GC (120).

Azatioprina:

Si bien la evidencia proviene en su mayoría de estudios no randomizados, algunos de hace más de veinte años, se indica como segunda línea, en conjunto con corticoides, tras la ineficacia o efecto adverso del metotrexato.

Tres estudios no controlados, evaluaron específicamente el uso de azatioprina en la sarcoidosis (dos estudios evaluaron específicamente la sarcoidosis pulmonar). La dosis de azatioprina osciló entre 100 y 150 mg/d. Dos pequeños estudios retrospectivos informaron una eficacia global del 75%. Un estudio de control de casos comparó metotrexato y azatioprina y no encontró diferencias significativas para ninguno de los resultados terapéuticos pulmonares (mejoría en los valores de FEV1, CVF y DLCO) excepto para DLCO después de 1 año de seguimiento. La dosis diaria de prednisona logró ser disminuida. Los efectos adversos gastrointestinales, erupción cutánea, fiebre y malestar son los síntomas más comunes reportados por los pacientes. Sin embargo, debido a su toxicidad hepática limitada y generalmente reversible, la azatioprina es una alternativa útil al metotrexato. Los recuentos sanguíneos completos y las pruebas de hígado en suero deben controlarse regularmente para detectar toxicidad drogas (120). Vorselaars et publicó un estudio donde comparó AZA con MTX, observando similar eficacia pero con aumentos de los efectos adversos con AZA. En un estudio reciente de 2021, MTX registró aproximadamente un 40% menos de efectos adversos que AZA, pero con similar eficacia (1,118,121,123). La dosis en este último estudio fu de 2mg/kg/day (12).

Leflunomida:

Indicada como alternativa al MTX o en combinación. Se ha reportado igual eficacia entre ambos con un perfil de seguridad similar, en estudios pequeños no controlados. Un estudio retrospectivo mostró eficacia en el compromiso ocular, cutáneo y pulmonar en dosis de 20 mg/día, si bien la mejoría a nivel pulmonar fue sutil.

Baughman et al. reportaron una mejoría en el 75 % de los pacientes al igual que Sahoo et al. en la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) (120). Los efectos secundarios más comunes reportados en estos estudios fueron gastrointestinales, cutáneos, alopecia, anemia y neuropatía periférica. Debido a que la leflunomida tiene una vida media prolongada de más de 30 días, los pacientes que desarrollaron toxicidad grave debieron considerar tratamiento con colestiramina (121,124).

Micofenolato:

Tiene indicación como espaciador de corticoides, si los fármacos anteriores no fueron eficaces, presentaron efectos adversos o estaban contraindicados. Sin embargo, de acuerdo a la literatura, no tendría mayor eficacia en aquellos pacientes refractarios a los tratamientos previos (125). El primer reporte fue en 1998 utilizado en uveítis por sarcoidosis publicado en el Lancet. Se ha reportado eficacia en la neurosarcoidosis (126) y en la sarcoidosis renal, principalmente cuando la función renal está deteriorada, también a nivel hematológico y gastrointestinal (74,118). También se ha reportado útil en sarcoidosis cutánea. A nivel pulmonar, en pacientes refractarios al tratamiento anterior, la evidencia aun es poco clara, no encontrándose una mejoría significativa en las pruebas pulmonares. Todos los estudios informaron una reducción significativa en la dosis de GC. La dosis varía entre 1,5 y 2 g/día de acuerdo a la tolerancia. Los efectos secundarios reportados con mayor frecuencia en los estudios fueron hiperglucemia, hipercolesterolemia y efectos secundarios gastrointestinales, como diarrea y vómitos. La supresión de la médula ósea y la disfunción hepática pueden ocurrir y los conteos de células sanguíneas y las enzimas hepáticas deben ser monitoreados. En estudios informados en pacientes con sarcoidosis, los principales efectos secundarios fueron las infecciones y la leucopenia (1,74,121,127).

Hidroxicloroquina:

Se ha utilizado satisfactoriamente en la sarcoidosis cutánea. La evidencia inicial proviene de un estudio randomizado que evidenció enlentecimiento de la progresión de la enfermedad (121). En una revisión posterior, se observó buena respuesta, si bien no los estudios incluidos no fueron comparativos. Se ha utilizado satisfactoriamente en la sarcoidosis cutánea (128). En algunos reportes de casos se observó mejoría de la hipercalcemia, hipercalciuria y progresión de lesiones óseas. En sarcoidosis modularía la respuesta inmune tras la inhibición de los receptores Toll like. La dosis recomendada es 5 mg/kg día o menor, para evitar las complicaciones oculares a largo plazo (1,31,121).

Ciclofosfamida:

Reportada como útil en casos seleccionados de sarcoidosis severa con riesgo de vida del paciente. Se ha reportado como opción en neurosarcoidosis refractaria a otras terapéuticas y en el compromiso neurooftalmológico. Se reportó el siguiente esquema: dosis inicial de 500 mg, con una segunda dosis de 750 mg y mantenimiento con 1 gr por cinco meses, con la posibilidad de realizar mantenimiento con drogas con menor toxicidad. Otros esquemas son los utilizados en nefritis lúpica, 1 gr mensual durante seis meses o 500 mg c/15 días por tres meses (120). Se observó un efecto significativo en la reducción de la dosis de GC. Evidencia reciente, detalla su uso en sarcoidosis cardíaca y su asociación con menor tasa de recaídas. Se han reportado como efectos adversos toxicidad hematológica, dermatológica, gastrointestinal y genitourinario, entre otros (129–132).

Apremilast:

Alguna eficacia parcial reportada en sarcoidosis cardíaca y cutánea a dosis de 20 mg dos veces al día. De presentar efectos adversos la dosis se redujo a 20 mg al día (1,61,133).

Pentoxifilina:

Alguna eficacia parcial en sarcoidosis cutánea (61,118).

Anti-TNF

Debido a que el TNF tiene un rol pivotal en la formación y mantenimiento del granuloma, los Anti-TNF se han utilizado como terapéutica. Las terapias dirigidas a los TNF incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF (Infliximab, Adalimumab, Golimumab), una proteína recombinante que fusiona el receptor del TNF con el extremo constante del anticuerpo IgG1 (Etanercept) y un fragmento Fab pegilado de anticuerpo monoclonal humanizado TNF- α (Certolizumab). La mayoría de la evidencia proviene de estudios no controlados, donde se evidencian buenos resultados como tercera línea de tratamiento. A pesar de la eficacia de los agentes anti-TNF en la sarcoidosis, estos agentes pueden, paradójicamente, desencadenar la sarcoidosis en otras enfermedades. En un estudio aleatorizado de sarcoidosis pulmonar, la mejoría no logró demostrar significancia (1,120).

Infliximab es el Anti-TNF más estudiado. Hay dos ECAs en sarcoidosis pulmonar, que mostraron mejoría en la capacidad funcional y en la progresión radiográfica, si bien el beneficio clínico a largo plazo no fue concluyente. También se reportó como beneficioso en numerosos estudios no controlados, tanto en sarcoidosis pulmonar como extrapulmonar si bien no pudo mantener la remisión más allá de los dos años, como por ejemplo a nivel cardiológico (70). El estudio francés STAT mostró eficacia en dos tercios de los pacientes con Infliximab, logrando disminuir o suspender corticoides. La dosis es de 3 mg/kg si el compromiso es solo pulmonar o 5 mg/kg si es multisistémico. La duración de la terapia no está clara (105,118,120,134–137).

Etanercept falló en demostrar eficacia, principalmente en sarcoidosis pulmonar y ocular, donde tuvo que suspenderse y cambiar de tratamiento por la evolución de la enfermedad. Paradójicamente, Etanercept fue vinculado al desarrollo de sarcoidosis con mayor frecuencia que el resto de los Anti-TNF, remitiendo los síntomas luego de su suspensión (1,118,138). La mayoría de los casos ocurrieron con Etanercept, si bien Adalimumab (ADA) e Infliximab (IFX) también fueron vinculados (139).

Adalimumab mostró eficacia en sarcoidosis extra pulmonar, principalmente a nivel ocular, en uveítis (140). Un estudio clínico aleatorizado mostró eficacia y seguridad en sarcoidosis cutánea (141). WASOG realizó la recomendación para el uso de Adalimumab en sarcoidosis pulmonar y extrapulmonar, así como de Infliximab. La dosis de Adalimumab reportada es de 40 mg cada quince días, y en algunos casos severos, se indicaron dosis de carga de 80 mg (118,121,142).

Una revisión reciente de 2019 incluyó 65 estudios (incluidos 5 ECAs, que incluyeron 1525 pacientes. Para Infliximab, se observó mejoría en la capacidad vital en sarcoidosis pulmonar. En sarcoidosis cutánea, tanto IFX como ADA mostraron mejoría de las lesiones cutáneas. En estudios no randomizados, IFX mostró mejorías superiores al 60% en sarcoidosis cutánea, ocular, neurológica y multisistémica. ADA fue particularmente efectivo para sarcoidosis ocular (121,143).

Otros:

Se ha reportado tratamientos con Ustekinumab y Golimumab sin evidencia de eficacia contra placebo en sarcoidosis pulmonar y cutánea. Rituximab fue utilizado en sarcoidosis pulmonar con resultados controvertidos, a dosis de 1 g c/15 días y repetir a los seis meses (12). En una serie reciente, Rituximab se reportó como efectivo como tercer línea de tratamiento en compromiso sistémico en aquellos refractarios a las terapias anteriores o que recibieron Anti-TNF (144). Casos aislados fueron reportados en el tratamiento de la sarcoidosis ocular, neurológica y cardíaca. Se han reportado casos de tratamiento con Certolizumab, Tocilizumab y Tofacitinib. Tocilizumab fue reportado como posible inductor de sarcoidosis en un reporte de caso (145). En 2020 se reportó un caso de sarcoidosis pulmonar tratado eficazmente con Baricitinib (146). En la literatura se describen siete casos de sarcoidosis cutánea, pulmonar, ocular y en otras localizaciones generalizadas que respondieron satisfactoriamente a Tofacitinib (147). Actualmente existen trials on going de dichos fármacos y de Abatacept, éste último sin reporte de casos al momento (121) Secukinumab se reportó eficaz en un caso de sarcoidosis inducida por Certolizumab (148).

10.2 Tratamiento según órgano afectado.

Pulmonar:

Un 90% o más desarrolla compromiso pulmonar en algún momento de la enfermedad, más de la mitad de ellos requerirá tratamiento. Los síntomas habituales son tos, dolor torácico y disnea. El examen físico es normal en más del 80%, incluso en estadios 1 y 2. Deben ser seguidos con pruebas funcionales. Para pacientes con síntomas que alteran la calidad de vida, los corticoides inhalatorios son de utilidad. Para los estadios pulmonar 3 y 4, con síntomas progresivos o con deterioro de las pruebas de función respiratoria, se iniciará tratamiento con corticoides 20-40 mg/día de prednisona o equivalentes (primera línea). Las recomendaciones de expertos sugieren esta dosis por 3 meses, luego disminuir a 10 mg/día hacia los seis meses. Aquellos con síntomas persistentes, que no toleran el descenso de corticoides o que presentan efectos adversos, requerirán otro inmunosupresor (segunda línea). Entre un 30-80% recae si no se le inicia una terapia de mantenimiento inmunosupresora. Las drogas iniciales son metotrexato, azatioprina, micofenolato. Puede tomar hasta seis meses en mostrar eficacia y un 66% será respondedor (12).

Si los anteriores no son suficientes para controlar los síntomas, hay progresión de la enfermedad o porque los síntomas son muy severos desde el inicio (disnea moderada a severa, capacidad vital forzada menor al 55%, infiltrado parenquimatoso 3 o 4, PET con captación, los Anti-TNF deben ser añadidos a la terapéutica ya instaurada. El más estudiado a nivel pulmonar fue el Infliximab, seguido por Adalimumab. Si la enfermedad es refractaria, se ha utilizado Rituximab. En el caso de presentar HTP, se han utilizado inhibidores de la fosfodiesterasa 5, prostanoides entre otros (12).

El seguimiento debe ser estrecho en los primeros tres meses. La respuesta al tratamiento a nivel pulmonar se define como una reducción de las anomalías radiográficas, aumento de 10-15% en la CVF y 20% en la DLCO, así como menor captación en PET (12).

En 2017, Korsten et al, definieron criterios de refractariedad en sarcoidosis pulmonar como aquellos casos con progresión de la enfermedad tras 3 meses de tratamiento con 10 mg de prednisona o equivalente y con necesidad de adhesión de otra droga por ineficacia, toxicidad o intolerancia (118). En 2020, Jammal et al actualizaron la definición de refractariedad, como aquellos que no logran remisión con prednisona 10 mg más un fármaco espaciador de segunda línea (MTX, AZA, Leflunomida, MMF) (121). Por su parte Baughman et al, definieron criterios de progresión en lo referente a sarcoidosis pulmonar: necesidad de aumento de la medicación para control de los síntomas, empeoramiento de las imágenes pulmonares y de las pruebas respiratorias funcionales, empeoramiento de la disnea. Dichos criterios podrían ser extrapolables a cada región anatómica, considerando las particulares de cada localización. En dichos casos, tratamientos de segunda línea (MTX, AZA, Leflunomida) y de tercera línea (biológicos y sintéticos) deben instaurarse. Nuevos tratamientos antifibróticos como el nintedanib y la pirfenidona, serían una opción en estadios fibróticos, pero más evidencia es aún necesaria para determinar la efectividad. En aquellos casos cronicados, una alta tasa de recaídas se ha reportado luego de la suspensión del tratamiento inmunosupresor, requiriendo su reinstauración (38,118,134).

Musculoesquelético:

Se utilizan múltiples tratamientos, dependiendo del tipo de compromiso y la severidad. En casos iniciales de artritis aguda donde se sospecha Löfgren, puede iniciarse con AINES. Si la clínica continúa o no es suficiente, los corticoides vía oral son de elección, variando las dosis, desde 5-20 mg/día según los autores. Si hay miopatía aguda, se indica prednisona 1 mg/kg/día. Como ahorrador de corticoides, se iniciará MTX de preferencia. En caso de respuesta insuficiente o compromiso severo, se iniciará fármacos biológicos. Aquellos con más evidencia son los Anti-TNF, en especial los más estudiados son ADA e IFX. Etanercept presentó efectos

contradictorios, siendo útil para el compromiso articular, pero no si hay compromiso en otras localizaciones, los estudios no fueron satisfactorios (26). Los anti-TNF son efectivos para las presentaciones con dactilitis, compromiso óseo y axial (50).

En líneas generales, en lo que respecta a sarcoidosis musculoesquelética no hay ECAs disponibles, pero en base a la experiencia de expertos y estudios no controlados, se sugiere corticoides de inicio, junto a DMARDs, progresando a AZA, MMF y fármacos biológicos si no hay respuesta favorable, por supuesto teniendo en cuenta el tipo de afectación (32).

Cardíaco:

La sarcoidosis cardíaca ocurre en un 5% de los pacientes y puede ser la primera manifestación. La afectación silente ocurre en un 25%. Cuando se detecta el tratamiento inicial es prednisona 40-60 mg/día por 2-3 meses. Un PET debe realizarse a los tres meses y si no hay captación, el corticoide puede disminuirse durante los siguientes tres meses, pero continuando por seis meses. Si continua o empeora la afectación a los 2-3 meses, se debe indicar otra droga. En esta afectación se ha utilizado metotrexato, azatioprina, ciclofosfamida e Infliximab con éxito. Si la presentación es severa se recomienda iniciar con ciclofosfamida o Infliximab más prednisona desde fases tempranas. No hay consenso sobre la mejor conducta en la sarcoidosis cardíaca asintomática, algunos autores sugieren control cada tres meses, mientras que otros sugieren iniciar inmunosupresión (12).

Neurológico:

Los pacientes que se presentan con parálisis facial deben iniciar prednisona 20-40 mg/día por 1-6 meses y disminuir cuando mejoren los síntomas. Si hay meningitis aséptica o compromiso más sutil de nervios periféricos el tratamiento puede ser más abreviado. Si el compromiso es más severo (compromiso del II y VIII par, masas compresivas, hidrocefalia, enfermedad parenquimatosa, de médula espinal, neuropatías periféricas con compromiso motor y sensitivo, la dosis es 1mg/kg/día por 4-6 semanas. Si hay mejoría, la dosis puede disminuirse en el lapso de seis meses. En estos casos también debe iniciarse inmunosupresión con otras drogas. Si los síntomas son moderados, se ha utilizado MTX y AZA, pero ante compromiso severo o no respuesta, se deberá utilizar ciclofosfamida o Anti-TNF lo antes posible. La hidroxyclorequina se ha utilizado como tratamiento coadyuvante. Si hay convulsiones, debe utilizarse antiepilépticos (12). Los anti-TNF se han reportado como efectivos en la neurosarcoidosis severa en múltiples artículos, si bien se observaron recaídas luego de la suspensión (149).

Ocular:

El objetivo es preservar la visión y evitar complicaciones. El inicio es con corticoides tópicos y orales, incorporando otra inmunosupresión en casos severos, progresivos o que requieran terapia prolongada. A nivel tópico lo más común es la prednisolona en gotas, pudiendo indicarse una vez al día hasta una vez por hora dependiendo de la inflamación en la cámara anterior. Para la posterior son insuficientes en la gran mayoría de los casos. Se utilizan también tratamientos tópicos ciclopépticos para aliviar el dolor por el espasmo ciliar y para prevenir sinequias (ciclopentolato 1% y atropina 1%). Otra terapéutica oftalmológica son las inyecciones intraoculares de corticoides, principalmente cuando el segmento posterior se encuentra afectado (triamcinolona, metilprednisolona). Existen implantes biodegradables liberadores de dexametasona (1,55,82,96,150).

El tratamiento sistémico se inicia cuando el compromiso es posterior o intermedio, bilateral, severo o insuficiente con tratamiento tópico. La dosis en casos agudos es 1 mg/kg/día y descenso progresivo tras la mejoría. También se realizan pulsos de metilprednisolona en caso de compromiso del nervio óptico o con riesgo de pérdida inminente de visión, continuando posteriormente con la vía oral. Los tratamientos más utilizados son metotrexate, micofenolato, azatioprina y ciclosporina. De no ser suficientes, el siguiente escalón

son fármacos biológicos Anti-TNF. Infliximab fue el fármaco más estudiado con buena respuesta, posteriormente Adalimumab también demostró buenos resultados. Golimumab solo fue utilizado en series de casos y Etanercept mostró efectos contradictorios, siendo el menos eficaz en esta área (1,55,82,96,150).

Adalimumab (ADA) mostró eficacia y seguridad en uveítis no infecciosas, entre ellas uveítis por sarcoidosis, en los estudios VISUAL 1, VISUAL 2 y VISUAL 3. ADA reduce a la mitad el riesgo de recurrencia y duplica el tiempo de falla de tratamiento en uveítis anteriores, intermedias, posteriores y panuveítis. En el VISUAL 1, 16 pacientes presentaron uveítis por sarcoidosis y en el VISUAL 2, 32 pacientes. En la semana 70, el 60% de los pacientes con uveítis activa alcanzaron la quiescencia, mientras que los que ya presentaban de antes enfermedad inactiva, el 74% permaneció inactivo sin necesidad de reinicio de corticoides (151–153).

En el caso del compromiso externo ocular, la hidroxicloroquina se reportó como efectiva para el tratamiento de mucosas. En casos de escleritis severas y refractarias, hay series de casos con Rituximab. Si hay compromiso de órbita, en ocasiones es necesaria la resección quirúrgica. Los tratamientos médicos siguen los mismos esquemas antedichos (55).

El estudio FOCUS detalló indicaciones para el inicio de tratamiento inmunosupresor no esteroide en los siguientes casos de uveítis en general, los cuales se consideran una buena guía para la uveítis por sarcoidosis, *Tabla 17* (150).

Tabla 17: Indicaciones de tratamiento sistémico en uveítis.

Ocular and anatomic
Onset and course as defined by SUN Working Group criteria
Acute disease that is sight threatening ^{24–26}
Chronic persistent inflammation ^{20,25,27–32}
Exudative retinal detachment ^{33,34}
Posterior and macular involvement ^{35–37}
Binocular sight-threatening disease ^{20,25,27,31,33,36}
Therapeutic
Regional failure to respond to: ^{20,24,27–31,33,35,36,38–42}
Periocular steroid injections ⁴²
Topical corticosteroids in JIA-associated uveitis ^{30,41}
Systemic failure ^{20,24,25,27–30,36,37,40–53}
Active uveitis while taking doses of 30 mg or 0.5 mg/kg prednisone per day or more ⁵⁴
Relapse of uveitis after reduction of the oral corticosteroid dose to less than 7 to 10 mg/day prednisone ^{54,49,55,56}
Steroid intolerance ^{20,24–26,28–30,34,36,40,44,47,48,51,57}
Need for steroid-sparing effect ^{20,25,28,29,31,34,35,39,41,48,49,51,55,56}
Severity (in adults) ^{20,24,25,28,29,33–36,39–42,55,57,58}
Visual acuity worse than 20/100 (18) ³⁴
Increase in vitreous haze of grade ≥ 2 ^{34,55}
Relapse of cystoid macular edema ⁵⁴
Disease that impacts quality of life ^{59,60}
Severity (in JIA) includes prognostic factors for visual loss, such as: ^{28,29,38,50,51,54,56–58,61–65}
Poorer presenting visual acuity
Posterior uveitis
Uveitic complications of glaucoma
Advanced cataract
Macular edema
Synechiae
Severe band keratopathy
Ocular hypotony
Rubeosis iridis

Fuente: Dick et al (150).

Matsou et al, detallaron diversas opciones terapéuticas para uveítis por sarcoidosis, de acuerdo a la localización de la inflamación y a la severidad. *Tabla 18* (154).

Tabla 18: Opciones terapéuticas en sarcoidosis ocular, resumen.

Corticosteroids	
Topical (eyedrops)	Prednisolone acetate 1% Prednisolone sodium phosphate 0.5% Difluprednate 0.05% Dexamethasone 0.1% Rimexolone 1% Hydrocortisone acetate 1% Loteprednol 0.2% and 0.5% Fluorometholone 0.1% and 0.25% Betamethasone 1%
Periocular	Triamcinolone acetonide (20–40 mg)
Intraocular (implants)	Dexamethasone implant (0.7 mg) Triamcinolone acetonide (1–4 mg) Fluocinolone acetonide (0.19 mg and 0.59 mg)
Immunosuppressives*	
Antimetabolites	Methotrexate 7.5–25 mg/week PO/SC/IM Azathioprine 1–4 mg/kg/day PO Mycophenolate mofetil 1–2 g/day PO Sulfasalazine Leflunomide 100 mg/day PO
Alkylating agents	Cyclophosphamide 1–3 mg/kg/day PO/IV Chlorambucil 0.1–0.2 mg/kg/day PO
Calcineurin inhibitors	Cyclosporine A 2.5–1 mg/kg/day PO Tacrolimus 0.15–0.3 mg/kg/day PO Sirolimus
Biologic agents	
Anti-TNF α	Infliximab (3–5 mg/kg loading, then 3–10 mg/kg every 4–8 weeks IV) Adalimumab (loading dose 80 mg, then 40 mg every 2 weeks SC) Golimumab (50 mg SC monthly)
Interleukin inhibitors	Certolizumab (50 mg SC monthly)
IL6-receptor antagonist	Toclizumab (4 mg/kg IV every 4 weeks)
IL1-receptor antagonist	Anakinra (100 mg/day SC)
IL2-receptor antagonist	Daclizumab (1–2 mg/kg doses IV in 4-week intervals)
Others	
Chimeric monoclonal antibody against CD20 on B-cell surface	Rituximab (1 g every 2 weeks IV)

Matsou et al (154).

Cutánea:

La terapia local generalmente incluye corticoides tópicos. Cuando las lesiones son progresivas, amplias o con compromiso estético, se indica corticoides vías orales. Las dosis recomendadas son entre 20-40 mg/día, con disminución progresiva según la evolución por seis semanas. La hidroxicloroquina se reportó como efectiva en casos cutáneos. También tiene indicación el metotrexato y la azatioprina. Algunos autores postulan a la

pentoxifilina (inhibidor del TNF) como opción en formas cutáneas. El siguiente escalón corresponde a fármacos Anti-TNF. Los que más estudios presentaron en formas cutáneas son el Adalimumab y el Infliximab (66).

Renal:

Debido a que el compromiso renal no es común, no existen estudios controlados. La información proviene de reportes de casos y series pequeñas (74).

La hipercalcemia y la hipercalciuria pueden ser tratados con hidratación, corticoides, hidroxicloroquina, entre otros, de acuerdo a la severidad. La hipercalcemia promueve la deshidratación, requiriendo hidratación salina en hipercalcemia severas como terapia inicial. El tratamiento específico son los corticoides ya que disminuyen la actividad de los granulomas, bloquean la actividad de la alfa-1 hidroxilasa en los macrófagos y disminuyen la absorción de calcio. La mayoría de los autores recomiendan iniciar con 0,3-0,5 mg/kg/día, con mantenimiento posterior. Se sugirió 5-10 mg/día por 12 meses. Se sugiere iniciar hidroxicloroquina 400 mg/día. Una alternativa es el ketoconazole 600-800 mg/día ya que inhibe la producción de 1,25 dihidroxi-vitamina D. En la *Tabla 19*, se ilustra el algoritmo de tratamiento de la hipercalcemia e hipercalciuria en sarcoidosis (74).

En la nefritis intersticial el estándar terapéutico son los corticoides y AZA o MMF. También se han utilizado anti-TNF. En el caso de nefritis intersticial, los corticoides son de elección, pero no hay un protocolo estandarizado. Se postula dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día según la severidad de la enfermedad. La dosis inicial debe ser mantenida por 4 semanas, luego realizar descenso paulatino cada cuatro semanas. Como inmunosupresión se utiliza AZA 150 mg/día y MMF 2 gr/día, con duración de mantenimientos de 18-24 meses. La mayoría de los pacientes evolucionan bien sin secuelas. En casos refractarios se utilizaron Anti-TNF en reportes de casos. La *Tabla 20* ilustra los escalones terapéuticos posibles en la nefritis granulomatosa por sarcoidosis (74).

Una complicación de la sarcoidosis y su tratamiento es la osteoporosis. En casos de hipercalcemia, la ingesta de calcio debe limitarse, así como la incorporación de vitamina D. Algunos autores han recomendado que, si la falla renal es leve a moderada, se incorporen bifosfonatos para prevención de osteoporosis. Además, los BF tiene un efecto en la disminución de la hipercalcemia (74).

Tabla 19: Tratamiento de la hipercalcemia e hipercalciuria en sarcoidosis.

Hypercalcemia and hypercalciuria in sarcoidosis		
Intravenous saline hydration		
- Severe (> 3.5 mmol/l) or symptomatic hypercalcemia		
Standard of care: glucocorticoids		
- Starting dose: 0.3 – 0.5 mg/kg/d		
- Maintenance dose: 5 – 10 mg/d		
- Total duration of treatment: at least 12 months		
Alternatives		
- Chloroquine - Dose: 250 – 500 mg/d	- Hydroxychloroquine - Dose: 200 – 400 mg/d	- Ketoconazole - Dose: 600 – 800 mg/d
Preventive measures		
- Limit sunlight exposure		
- Low dietary intake of calcium, vitamin D and oxalate		
- Avoid thiazide use		

Fuente: Hilderson et al (74).

Tabla 20: Escalones terapéuticos en la nefritis intersticial por sarcoidosis.

Granulomatous interstitial nephritis in sarcoidosis	
Step 1: glucocorticoids	
<ul style="list-style-type: none"> - Starting dose: <ul style="list-style-type: none"> - Major organ impairment: oral prednisone 1 mg/kg/d <li style="text-align: center;">OR iv pulse methylprednisolone (3d), followed by oral prednisone 1 mg/kg/d - Milder disease: oral prednisone 0.5 mg/kg/d - Keep initial dose for 4 weeks, if renal function does not stabilize/improve continue to step 2 - After 4 weeks of treatment, reduce dose by 5 mg a week - Maintenance dose: 5 – 10 mg daily - Relapse: <ul style="list-style-type: none"> - Augment prednisone to the last dose that was effective and continue for 4 weeks - No improvement after 4 weeks: augment glucocorticoids to the starting dose and continue for 4 weeks - Subsequent tapering: more gradual - Total duration of treatment: 18 – 24 months 	
Step 2: add another immunosuppressive agent	
<ul style="list-style-type: none"> - Failure of glucocorticoids - Relative contraindication to glucocorticoids - Impossibility to taper the glucocorticoids 	
<ul style="list-style-type: none"> - Azathioprine - Dose: 2 mg/kg/d 	<ul style="list-style-type: none"> - Mycophenolate mofetil - Dose: 1 g, twice a day
<ul style="list-style-type: none"> - Subsequently reduce the glucocorticoids by 5 mg a week until a daily dose of 5 – 10 mg is reached 	
Step 3: add a TNF-alpha inhibitor: infliximab	
<ul style="list-style-type: none"> - Steroid-resistant sarcoidosis when at least one other immunosuppressive agent has been tried - Severe steroid toxicity - Dose: 3 – 5 mg/kg at week 0, 2 and 6 and every 6 to 8 weeks thereafter 	
Experimental therapy	
Thalidomide, pentoxifylline, rituximab,...	

Fuente: Hilderson et al (74).

Compromiso exocrino:

El síndrome de Heerfordt debe tratarse con corticoides a 1 mg/kg/día y luego descenso paulatino de dosis, hasta resolución del cuadro. Para el compromiso de otras glándulas o síntomas sicca, se recomienda añadir HXQ (78).

Compromiso gastrointestinal:

En el caso de compromiso hepático o esplénico, no todos los casos requieren tratamiento, depende de la clínica. Se sugiere iniciar con corticoides, respondiendo bien en la mayoría de los casos, agregando AZA y MMF principalmente y anti-TNF (155).

En una cohorte francesa se observó que cuando el compromiso es generalizado, como sarcoidosis del tracto gastrointestinal, se indicaron corticoides a dosis de 40 mg/día más hidroxicloroquina, MTX, AZA, MMF o ciclofosfamida. En todos los casos, se indicó inhibidor de bomba de protones, por la alta asociación de gastritis (156).

11. Bibliografía

1. Bechman K, Galloway J, Pouchot J. Sarcoidosis. Vol. 10, EULAR on-line course on Rheumatic Diseases Rheumatic Diseases. 2017. 26–67 p.
2. Cavallasca J, Musuruana J. Sarcoidosis: Presentación clínica y pronóstico. *Med (Buenos Aires)*. 2011;71(3):303–303.
3. Chavarriaga-Restrepo A, López-Amaya JE, Mesa-Navas MA, Velásquez-Franco CJ. Sarcoidosis: muchas caras, una enfermedad. Revisión narrativa de la literatura. *latreia*. 2019;32(3):191–203.
4. Peter C, Boeck M. *Society Pharmacopeia*. 2015;
5. The JS of, American Thoracic Society (ATS) the ER, Association S (ERS) and the W, Disorders of S and OG, And (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors, Committee by the EE. Statement on Sarcoidosis. *J Respir Crit Care Med [Internet]*. 1999;160(2):736–55. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99>
6. Costabel U, Hunninghake GW, Statement S. EDITORIAL ATS / ERS / WASOG statement on sarcoidosis. *Eur Respir J*. 1999;14(4):735–7.
7. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes [Internet]*. 2019;3(3):358–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.04.006>
8. Thomas KW, Hunninghake GW. *Sarcoidosis*. 2015;289(24).
9. Cozier YC. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: Challenges and future directions. *Eur Respir J [Internet]*. 2016;48(6):1545–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01819-2016>
10. Grunewald J, Grutters JC, Arkema E V., Saketkoo LA, Moller DR, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1).
11. Brito-Zerón P, Kostov B, Superville D, Baughman RP, Ramos-Casals M. Geoepidemiological big data approach to sarcoidosis: geographical and ethnic determinants. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(6):1052–64.
12. West SG. Current management of sarcoidosis I: Pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(3):243–8.
13. Yee AMF. Sarcoidosis: Rheumatology perspective. *Best Pract Res Clin Rheumatol [Internet]*. 2016;30(2):334–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2016.07.001>
14. Uslu S. Sacroiliitis in sarcoidosis mimicking ankylosing spondylitis. *Rheumatology*. 2020;1–2.
15. Ellis JC, Faber BG, Uri IF, Emerson JS. Early onset sarcoidosis (Blau syndrome): Erosive and often misdiagnosed. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2020;59(5):1179–80.
16. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, La Vecchia C, Gabrielli A, Wells AU, et al. Sarcoidosis and cancer risk: Systematic review and meta-analysis of observational studies systematic review and meta-analysis of observational studies. *Chest [Internet]*. 2015;147(3):778–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1475>
17. Korsten P, Tampe B, Konig MF, Nikiphorou E. Sarcoidosis and autoimmune diseases: Differences, similarities and overlaps. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(5):504–12.
18. Petursdottir D, Haraldsdottir SO, Bjarnadottir K, Jonsson T, Gislason T, Gudmundsson S, et al. Sarcoid arthropathy and the association with the human leukocyte antigen. the icelandic sarcoidosis study. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(5):711–6.
19. Spagnolo P, Schwartz DA. Genetic predisposition to sarcoidosis: Another brick in the wall. *Eur Respir J*. 2013;41(4):778–80.
20. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 1):1885–9.
21. Hena KM, Yip J, Jaber N, Goldfarb D, Fullam K, Cleven K, et al. Clinical Course of Sarcoidosis in World Trade Center-Exposed Firefighters. *Chest*. 2018;153(1):114–23.
22. Ando M, Goto A, Takeno Y, Yamasue M, Komiya K, Umeki K, et al. Significant elevation of the levels of B-cell activating factor (BAFF) in patients with sarcoidosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(10):2833–8.
23. Matsuda M, Sakurai K, Fushimi T, Yamamoto K, Rokuhara S, Hosaka N, et al. Sarcoidosis with high serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), showing RS3PE-like symptoms in extremities. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3):246–8.
24. Bickett AN, Lower EE, Baughman RP. Sarcoidosis Diagnostic Score: A Systematic Evaluation to Enhance the Diagnosis of Sarcoidosis. *Chest [Internet]*. 2018;154(5):1052–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.003>
25. Gerke AK, Tang F, Cozier YC, Lash MT, Schappert J, Phillips E, et al. A web-based registry for patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2017;34(1):26–34.
26. Cohen AA and MD. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2004;16:51–5.
27. Shimamura Y, Taniguchi Y, Yoshimatsu R, Kawase S, Yamagami T, Terada Y. Granulomatous periostitis and tracheal

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

- involvement in sarcoidosis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(1):102–102.
28. Baughman RP, Lower EE, Tami T. Upper airway.4: Sarcoidosis of the upper respiratory tract (SURT). *Thorax*. 2010;65(2):181–6.
 29. Bechman K, Christidis D, Walsh S, Birring SS, Galloway J. A review of the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(5):777–83.
 30. Misra DP. Arthritis in Sarcoidosis, a multicentre study. *Rheumatology*. 2018;57(3):109–10.
 31. Kobak S. Sarcoidosis: A rheumatologist’s perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2015;7(5):196–205.
 32. Sweiss NJ, Patterson K, Sawaqed R, Jabbar U, Korsten P, Hogarth K, et al. Rheumatologic manifestations of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(4):463–73.
 33. Et SB. A LOOK AT LÖFGREN SYNDROME: 80 CASES IN TWO UNIVERSITARY HOSPITALS. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl 2):1103.4-1104.
 34. H Visser, K Vos, E Zanelli, W Verduyn, GMThSchreuder, I Speyer, F C Breedveld JMW. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:499–504.
 35. Kiely PDW, Lloyd ME. Ankle arthritis - an important signpost in rheumatologic practice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(1):23–33.
 36. Ortiz V, Holgado S, Olivé A, Fité E. Achilles tendinitis as the presentation form of Lofgren’s syndrome. *Clin Rheumatol*. 2000;19(2):169–70.
 37. Chatham W. Rheumatic manifestations of systemic disease: Sarcoidosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):85–90.
 38. Pettersson T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Bailliere’s Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2000;14(3):461–76.
 39. Abhishek A, de Pablo P, Cader MZ, Buckley CD, Raza K, Filer A. Diagnostic outcomes associated with ankle synovitis in early inflammatory arthritis: A cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):533–8.
 40. Lima I, Ribeiro DS, Cesare A, Machado WG, Santiago MB. Typical Jaccoud’s arthropathy in a patient with sarcoidosis. *Rheumatol Int*. 2013;33(6):1615–7.
 41. Soni N, Bathla G, Pillenahalli Maheshwarappa R. Imaging findings in spinal sarcoidosis: a report of 18 cases and review of the current literature. *Neuroradiol J*. 2019;32(1):17–28.
 42. Aptel S, Lecocq-Teixeira S, Olivier P, Regent D, Gondim Teixeira P, Blum A. Multimodality evaluation of musculoskeletal sarcoidosis: Imaging findings and literature review. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2016;97(1):5–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.11.038>
 43. Akasbi Nessorine, Abourazzak Fatima Zahra HT. Musculoskeletal involvement in sarcoidosis. *J Bras Rheumatol*. 2014;40(2):175–82.
 44. Sparks JA, McSparron JI, Shah N, Aliabadi P, Paulson V, Fanta CH, et al. Osseous sarcoidosis: Clinical characteristics, treatment, and outcomes-Experience from a large, academic hospital. *Semin Arthritis Rheum [Internet]*. 2014;44(3):371–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.07.003>
 45. Fernandes SRM, Singsen BH, Hoffman GS. Sarcoidosis and systemic vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2000;30(1):33–46.
 46. De Kleijn WPE, De Vries J, Lower EE, Elfferich MDP, Baughman RP, Drent M. Fatigue in sarcoidosis: A systematic review. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15(5):499–506.
 47. Hinz A, Fleischer M, Brähler E, Wirtz H, Bosse-Henck A. Fatigue in patients with sarcoidosis, compared with the general population. *Gen Hosp Psychiatry [Internet]*. 2011;33(5):462–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.05.009>
 48. Thelier N, Assous N, Job-Deslandre C, Meyer O, Bardin T, Orcel P, et al. Osteoarticular involvement in a series of 100 patients with sarcoidosis referred to rheumatology departments. *J Rheumatol*. 2008;35(8):1622–8.
 49. Ahmed Ghassem M, El Maghraoui A, Djossou JH, Hamza T, Mounach A, Achemlal L. Bilateral swelling of the forearms revealing muscular sarcoidosis: a case-based review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(12):3869–73.
 50. Alawneh D, Al-Shyoukh A, Edrees A. TNF inhibitor treating osseous sarcoidosis and dactylitis: case and literature review. *Clin Rheumatol*. 2020;39(7):2219–22.
 51. Al CM-K et. Sarcoidosis ósea: una manifestación inusual. *Rev Colomb Reumatol*. 2020;1(1):1–11.
 52. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–16.
 53. Meneses CF, Egües CA, Uriarte M, Errazquin N, Valero Jaimes A, Maíz O, et al. Categorización diagnóstica según los criterios del First International Workshop on Ocular Sarcoidosis (FIWOS) en una serie de 11 pacientes. *Reumatol Clin*. 2017;13(1):25–9.
 54. Mochizuki M, Smith JR, Takase H, Kaburaki T, Acharya NR, Rao NA. Revised criteria of International Workshop on Ocular

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

- Sarcoidosis (IWOS) for the diagnosis of ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(10):1418–22.
55. T PS and J. Ocular sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015;36669–683(4):669–683.
56. Turk MA, Hayworth JL, Nevskaya T, Pope JE. Ocular Manifestations in Rheumatoid Arthritis, Connective Tissue Disease, and Vasculitis: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2021;48(1):25–34.
57. Fard AM, Pourafkari L, Nader ND. Millet-seed conjunctival nodules. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016;55(11):1986.
58. Raevis JJ, Antonova N, Agemy S. Ocular involvement in sarcoidosis. *J Rheumatol*. 2018;45(4):580.
59. Kindt A, Byg K-E, Wied J, Ellingsen T, Davidsen JR, Grauslund J. Altered retinal oxygen metabolism in patients with combined ocular and central nervous system sarcoidosis. *Rheumatology*. 2020;1–6.
60. Mavrikakis I, Rootman J. Diverse Clinical Presentations of Orbital Sarcoid. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(5):769–76.
61. Robert P. Baughman, MD; Marc A. Judson, MD; Rebecca Ingledue B et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Chronic Cutaneous Sarcoidosis. *Arch Dermatol JAMA*. 2012;148(2):262–4.
62. Saygin D, Karunamurthy A, English J, Aggarwal R. Tattoo reaction as a presenting manifestation of systemic sarcoidosis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2019;58(5):927.
63. Ando M, Miyazaki E, Hatano Y, Nishio S, Torigoe C, Yamasue M, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a clinical analysis of nine patients. *Clin Rheumatol [Internet]*. 2016;35(9):2277–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3356-0>
64. Dalle Vedove C, Colato C, Girolomoni G. Subcutaneous sarcoidosis: Report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2011;30(8):1123–8.
65. Burov EA, Kantor GR, Isaac M. Morpheaform sarcoidosis: Report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39(2 II):345–8.
66. Tchernev G. Cutaneous Sarcoidosis: The ???Great Imitator??? *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(6):375–82.
67. Kuttikat A, Saeed T, Chopra B, Chopra S, Chakravarty K. Nasal Wegener’s and skin sarcoid - A rare combination of two granulomatous diseases. *Clin Rheumatol*. 2006;25(6):895–7.
68. Nozaki K, Judson MA. Neurosarcoidosis: Clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Press Medicale [Internet]*. 2012;41(6 PART 2):e331–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2011.12.017>
69. Skali H, Schulman AR, Dorbala S. 18F-FDG PET/CT for the assessment of myocardial sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15(4).
70. Uthman I, Touma Z, Khoury M. Cardiac sarcoidosis responding to monotherapy with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(11):2001–3.
71. Dong W, Qiu B, Liu H, He L. Undiagnosed renal sarcoidosis in a patient with chronic interstitial nephritis. *Clin Rheumatol*. 2017;36(11):2619–22.
72. Fuss M, Pepersack T, Gillet C, Karmali R, Corvilain J. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol*. 1992;11(1):28–36.
73. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The Nephrologist’s Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):856–70.
74. Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: Is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(10):1841–7.
75. Dulai PS, Rothstein RI. Disseminated sarcoidosis presenting as granulomatous gastritis: A clinical review of the gastrointestinal and hepatic manifestations of sarcoidosis. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(5):367–74.
76. Gupta D, Rao VM, Aggarwal AN, Garewal G, Jindal SK. Haematological abnormalities in patients of sarcoidosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2002;44(4):233–6.
77. Vourexakis Z, Dulguerov P, Bouayed S, Burkhardt K, Landis BN. Sarcoidosis of the submandibular gland: A systematic review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg [Internet]*. 2010;31(6):424–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2009.08.001>
78. Dua A, Manadan A. Heerfordt’s Syndrome, or Uveoparotid Fever. *N Engl J Med*. 2013;369(5):458–458.
79. L. B. P. G, J. B, K.C. W. The diagnostic value of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2017;195:4760. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617709256%0Ahttp://dx.doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2017.B104>
80. Patompong Ungprasert et al. Diagnostic Utility of Angiotensin Converting Enzyme in Sarcoidosis: A Population-Based Study. *Lung*. 2016;194(1):91–5.
81. d’Alessandro M, Bergantini L, Perrone A, Cameli M, Prasse A, et al. Serial investigation of Angiotensin-Converting Enzyme in sarcoidosis patients treated with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2020;78(March):58–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.006>

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

82. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol*. 2005;20(3):177–82.
83. Judson MA. The Clinical Features of Sarcoidosis: A Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(1):63–78.
84. Correia FASC, Marchini GS, Torricelli FC, Danilovic A, Vicentini FC, Srougi M, et al. Renal manifestations of sarcoidosis: From accurate diagnosis to specific treatment. *Int Braz J Urol*. 2020;46(1):15–25.
85. McCabe P, Wig S. Galaxy sign in alveolar sarcoidosis: An unusual radiological presentation of Lofgren’s syndrome. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(12):2128.
86. Youssef G, Beanlands RSB, Birnie DH, Nery PB. Cardiac sarcoidosis: Applications of imaging in diagnosis and directing treatment. *Heart*. 2011;97(24):2078–87.
87. Alemdaroglu E, Ertürk A, Eroglu AG. A sarcoidosis patient with hand involvement and large pulmonary lymph nodes: Results of 1-year treatment with methotrexate. *Clin Rheumatol*. 2013;32(SUPPL. 1):71–3.
88. Won KY, Park SY, Lee SH. Subcutaneous sarcoidosis mimicking cellulitis. *J Rheumatol*. 2016;43(3):674–5.
89. Kurmann R, Mankad S V., Mankad R. Echocardiography in Sarcoidosis. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11).
90. Sanz Sanz J. Papel de la RMN en el diagnóstico y evolución de las espondiloartritis. *Reumatol Clin*. 2012;8(SUPPL.1):37–41.
91. Yamamoto S, Mukai T, Fujita S, Nishimura H, Morita Y. A tiger man: a case of muscular sarcoidosis. *Rheumatology*. 2020;2020.
92. Demaria L, Borie R, Benali K, Piekarski E, Goossens J, Palazzo E, et al. F-FDG PET / CT in bone sarcoidosis : an observational study. 2020;
93. Característicos G, Milà M, Fraile YM. ESTUDIOS ISOTÓPICOS EN PATOLOGÍA. 2007;8:213–23.
94. Soriano AS, Rivera JCB. Enfermedades intersticiales difusas del pulmón. Sarcoidosis, eosinofilia, histiocitosis X, microlitiasis alveolar, linfangioleiomiomatosis. *Sarcoidosis*. (5).
95. Ma SP, Rogers SL, Hall AJ, Hodgson L, Brennan J, Stawell RJ, et al. Sarcoidosis-related Uveitis: Clinical Presentation, Disease Course, and Rates of Systemic Disease Progression After Uveitis Diagnosis. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2019;198:30–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.09.013>
96. Yang SJ, Salek S, Rosenbaum JT. Ocular sarcoidosis: New diagnostic modalities and treatment. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(5):458–67.
97. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2014;13(4–5):383–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.035>
98. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopathologic review of granulomatous inflammation. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* [Internet]. 2017;7:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jctube.2017.02.001>
99. Birnbaum AD, Oh FS, Chakrabarti A, Tessler HH, Goldstein DA. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(4):409–13.
100. Valeyre D, Bernaudin JF, Uzunhan Y, Kambouchner M, Brillet PY, Soussan M, et al. Clinical presentation of sarcoidosis and diagnostic work-up. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(3):336–51.
101. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA, Prystowsky S. Sarcoidosis: A comprehensive review and update for the dermatologist: Part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2012;66(5):699.e1–699.e18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.11.965>
102. Govender P, Berman JS. The Diagnosis of Sarcoidosis. *Clin Chest Med* [Internet]. 2015;36(4):585–602. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2015.08.003>
103. Ekren PK, Mogulkoc N, Toreyin ZN, Egrilmez S, Veral A, Akalin T, et al. Conjunctival biopsy as a first choice to confirm a diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2016;33(3):196–200.
104. Blaise P, Fardeau C, Chapelon C, Bodaghi B, Le Hoang P. Minor salivary gland biopsy in diagnosing ocular sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(12):1731–4.
105. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, Judson MA, Costabel U, Du Bois R, et al. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(7):795–802.
106. Wasfi YS, Rose CS, Murphy JR, Silveira LJ, Grutters JC, Inoue Y, et al. A new tool to assess sarcoidosis severity. *Chest*. 2006;129(5):1234–45.
107. Baughman RP, Nagai S, Balter M, Costabel U, Drent M, Du Bois R, et al. Defining the clinical outcome status (COS) in sarcoidosis: Results of WASOG Task Force. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2011;28(1):56–64.
108. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2014;31(1):19–27.
109. Ohshimo S, Guzman J, Costabel U, Bonella F. Differential diagnosis of granulomatous lung disease: Clues and pitfalls. *Eur*

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

- Respir Rev [Internet]. 2017;26(145):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0012-2017>
110. James DG. A clinicopathological classification of granulomatous disorders. *Postgrad Med J*. 2000;76(898):457–65.
 111. Rosen Y. Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28(1):36–52.
 112. Torralba KD, Quismorio FP. Sarcoidosis and the rheumatologist. *Curr Opin Rheumatol*. 2009;21(1):62–70.
 113. Migita K, Udono M, Kinoshita A, Osumi M, Ito M, Miyashita T, et al. Lupus erythematosus and sarcoidosis. *Clin Rheumatol*. 2005;24(3):312–3.
 114. Couture P, Brillet P, Varin S, Goff B Le, Meyer A, Jouneau S, et al. Outcome Sarcoidosis in Patients with Antisynthetase Syndrome : Presentation and Outcome. 2018;
 115. Psychos DN, Voulgari P V., Skopouli FN, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Erythema nodosum: The underlying conditions. *Clin Rheumatol*. 2000;19(3):212–6.
 116. Saygin D, Jones S, Sundaram P, Calabrese LH, Messner W, Tavee JO, et al. Differentiation between neurosarcoidosis and primary central nervous system vasculitis based on demographic, cerebrospinal and imaging features. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(2):135–8.
 117. Baughman RP, Nunes H. Therapy for sarcoidosis: Evidence-based recommendations. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(1):95–103.
 118. Peter Korsten, Katharina Strohmayer, Robert P. Baughman and NJS. Refractory pulmonary sarcoidosis – proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med [Internet]*. 2016;23(2):67–75. Available from: <file:///C:/Users/Carla%0ACarolina/Desktop/Artigos%0Apara%0AAcrescentar%0Ana%0Aqualificação/The%0Aimpact%0Aof%0Abirth%0Aweight%0Aon%0ACardiovascular%0Adisease%0ARisk%0Ain>
 119. Cremers JP, Drent M, Bast A, Shigemitsu H, Baughman RP, Valeyre D, et al. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: Integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(5):545–61.
 120. Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Álvarez, Mario Oscar Achad, Lucio Pallarés, Eduardo Cuestas MR-C. Sarcoidosis. *Autoinmunidad, Buenos Aires*. 2019;4(9):2–10.
 121. El Jammal T, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Valeyre D, Sève P. Refractory sarcoidosis: A review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020;16:323–45.
 122. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, Zanen P, Deneer VHM, Veltkamp M, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest [Internet]*. 2013;144(3):805–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-1728>
 123. Rossides M, Kullberg S, Di Giuseppe D, Eklund A, Grunewald J, Askling J, et al. Infection risk in sarcoidosis patients treated with methotrexate compared to azathioprine: A retrospective ‘target trial’ emulated with Swedish real-world data. *Respirology*. 2021;
 124. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, Pearson K, Parambil JG, Lazar CA, et al. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2011;38(5):1145–50.
 125. Hamzeh N, Voelker A, Forssén A, Gottschall EB, Rose C, Mroz P, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med [Internet]*. 2014;108(11):1663–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.09.013>
 126. Androdias G, Maillat D, Marignier R, Pinède L, Confavreux C, Broussolle C, et al. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology*. 2011;76(13):1168–72.
 127. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A, Nousari HC. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol*. 2003;148(1):147–8.
 128. Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs*. 2008;68(10):1361–83.
 129. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of Corticosteroid-Resistant Neurosarcoidosis with a Short-Course Cyclophosphamide Regimen. *Chest [Internet]*. 2003;124(5):2023–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.5.2023>
 130. Frohman LP. Treatment of neuro-ophthalmic sarcoidosis. *J Neuro-Ophthalmology*. 2015;35(1):65–72.
 131. Cacoub P, Chapelon-Abric C, Resche-Rigon M, Saadoun D, Desbois AC, Biard L. Cardiac sarcoidosis: A long term follow up study. *PLoS One [Internet]*. 2020;15(9 September):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0238391>
 132.) José A Pérez-Molina IM. Chagas disease. *Lancet*. 2018;391:82–94.
 133. Nassim D, Alajmi A, Jfri A, Pehr K. Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):1–5.
 134. Baughman RP, Judson MA. Relapses of sarcoidosis: What are they and can we predict who will get them? *Eur Respir J*.

“Sarcoidosis, una entidad polifacética. Perspectiva desde la reumatología”. Monografía.

- 2014;43(2):337–9.
135. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, Flavin S, Lo KH, Kavuru MS, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: Results from a randomised trial. *Eur Respir J*. 2008;31(6):1189–96.
 136. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrie C, Maucourt-Boulch D, Marquet A, Pérard L, et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017;47(2):288–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.005>
 137. Croft AP, Situnayake D, Khair O, Giovanni G, Carruthers D, Sivaguru A, et al. Refractory multisystem sarcoidosis responding to infliximab therapy. *Clin Rheumatol*. 2012;31(6):1013–8.
 138. Proffitt SW and R. Anti-TNF induces sarcoidosis: a peculiar paradox. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(3):109–10.
 139. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology*. 2009;48(8):883–6.
 140. Erckens RJ, Mostard RLM, Wijnen PAHM, Schouten JS, Drent M. Adalimumab successful in sarcoidosis patients with refractory chronic non-infectious uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(5):713–20.
 141. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, Torosky C, Smith M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2013;68(5):765–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.056>
 142. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of tnf- α inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2014;31(2):91–107.
 143. Adler BL, Wang CJ, Bui TL, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(6):1093–104.
 144. Lower EE, Sturdivant M, Grate L, Baughman RP. Use of third-line therapies in advanced sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(5):834–40.
 145. Nutz A, Pernet C, Combe B, Cohen JD. Sarcoidosis induced by Tocilizumab: A paradoxical event? *J Rheumatol*. 2013;40(10):1773–4.
 146. Scheinberg M, Maluf F, Wagner J. Steroid-resistant sarcoidosis treated with baricitinib. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1259–60.
 147. L. Sejournet, L. Kodjikian, L. Grange, P. Grumet, Y. Jamilloux PS. Clinical and Experimental Rheumatology. *Resolut Ocul mediastinal sarcoidosis after Janus kinase Inhib Ther concomitant Rheum arthritis*. 2021;56(1):225–6.
 148. Toussiro E. Safety of the use of anti-IL17A treatment in a patient with certolizumab-induced sarcoidosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;45(4):344–5.
 149. Riancho-Zarrabeitia L, Delgado-Alvarado M, Riancho J, Oterino A, Sedano MJ, Rueda-Gotor J, et al. Anti-TNF- α therapy in the management of severe neurosarcoidosis: A report of five cases from a single centre and literature review. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):275–84.
 150. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brézin AP, Chee SP, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis: Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) Initiative. *Ophthalmology*. 2018;125(5):757–73.
 151. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med*. 2016;375(10):932–43.
 152. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388(10050):1183–92.
 153. Suhler EB, Adán A, Brézin AP, Fortin E, Goto H, Jaffe GJ, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Noninfectious Uveitis in an Ongoing Open-Label Study: VISUAL III. *Ophthalmology* [Internet]. 2018;125(7):1075–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.039>
 154. Matsou A, Tsaousis KT. Management of chronic ocular sarcoidosis: Challenges and solutions. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:519–32.
 155. Sedki M, Fonseca N, Santiago P, Diaz L, Garcia-Buitrago M, Mirsaeidi M, et al. Hepatic Sarcoidosis: Natural History and Management Implications. *Front Med*. 2019;6(October):1–8.
 156. Ghrenassia E, Mekinian A, Chapelon-Albric C, Levy P, Cosnes J, Sève P, et al. Digestive-tract sarcoidosis French nationwide case-control study of 25 cases. *Med (United States)*. 2016;95(29):1–7.