

Naturaleza: Revisión.

Área: Enfermedades autoinmunes sistémicas.

Enfermedad autoinmune: Sarcoidosis.

Recibido 14/01/2019

Aceptado 25/02/2019

# Sarcoidosis

## Sarcoidosis

Soledad Retamozo, Pilar Brito-Zerón, Roberto Pérez-Álvarez, Mario Oscar Achad, Lucio Pallarés, Eduardo Cuestas, Manuel Ramos-Casals.

**Soledad Retamozo**  
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET). Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Córdoba, Argentina.

**Pilar Brito-Zerón**  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Departamento de Medicina Interna, Hospital CIMA-Sanitas, Barcelona. Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic, Barcelona, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémica (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

**Roberto Pérez-Álvarez**  
Departamento de Medicina Interna, Hospital Alvaro Cunqueiro, Vigo, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

**Mario Oscar Achad**  
Clínica Médica, Instituto Modelo de Cardiología Privado S.R.L. Córdoba, Argentina. Cátedra de Medicina Interna, Hospital San Roque, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina.

**Lucio Pallarés**  
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Departamento de Medicina Interna, Hospital de Son Espases, Palma de Mallorca, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

**Eduardo Cuestas**  
Servicio de Pediatría y Neonatología, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba (IUCBC), Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET), Córdoba, Argentina.

**Manuel Ramos-Casals**  
Grupo de Investigación del Síndrome de Sjögren (AGAUR), Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, CELLEX-IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, ICMID, Hospital Clínic, Barcelona, España. Grupo de Estudio SarcoGEAS-SEMI, Grupo de estudio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS), Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

Los autores manifiestan no tener conflicto de intereses

### CORRESPONDENCIA:

**Dra. Soledad Retamozo**  
Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Córdoba, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (INICSA-UNC-CONICET). Sagrada Familia 359. 5000 Córdoba. Prov. de Córdoba, Argentina. [soletretamozo@hotmail.com](mailto:soletretamozo@hotmail.com)

### Resumen

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por el desarrollo de granulomas epitelioides no caseificantes. Los pulmones son los órganos más afectados (>90 % de los casos), seguidos de los ganglios linfáticos, la piel y los ojos. Esta revisión resume las principales manifestaciones clínicas y las opciones actuales de farmacoterapia. Los glucocorticoides son la primera línea de tratamiento para la sarcoidosis. Para los pacientes con las formas más severas de sarcoidosis (que necesitarán glucocorticoides durante largos períodos de tiempo) y para aquellos que son intolerantes o resistentes al tratamiento, se utilizan medicamentos inmunosupresores como agentes ahorradores de glucocorticoides. El manejo de la sarcoidosis extratorácica debe adaptarse al órgano u órgano específico involucrado; sin embargo, hay datos limitados de ensayos controlados para guiar el tratamiento de estos pacientes. La aparición de terapias biológicas ha aumentado el arsenal terapéutico disponible para tratar la sarcoidosis, siendo los agentes anti-TNF monoclonales los más prometedores, pero su uso todavía está limitado por la falta de licencias y costos.

**Palabras claves:** sarcoidosis, tratamiento, glucocorticoides, metotrexato, azatioprina, leflunomida, infliximab, adalimumab.

### Abstract

*Sarcoidosis is a systemic disease of unknown etiology characterized by the development of non-caseating epithelioid granulomas. The lungs are the most commonly involved organ (>90% of cases), followed by the lymph nodes, the skin, and the eyes. Areas covered: This review summarizes current pharmacotherapy options and future directions for the development of new therapies. Glucocorticoids are the first-line therapy for sarcoidosis. For patients with the most severe forms of sarcoidosis (who will need glucocorticoids for long periods) and for those intolerant or refractory, immunosuppressive drugs are used as sparing agents. The management of extrathoracic sarcoidosis must be tailored to the specific organ or organs involved; however, there is limited data from controlled trials to guide the treatment of these patients. The emergence of biological therapies has increased the therapeutic armamentarium available to treat sarcoidosis, with monoclonal anti-TNF agents being the most promising, but their use is still limited by a lack of licensing and costs.*

**Keywords:** Sarcoidosis, therapy, glucocorticoids, methotrexate, azathioprine, leflunomide, infliximab, adalimumab.

## INTRODUCCIÓN

La primera descripción de una posible Sarcoidosis se atribuye a Hutchinson y Bernier en 1877 quienes describieron dos pacientes con lesiones cutáneas denominadas psoriasis papilar livedoide y lupus pernio. Diez años más tarde, Boek describió con más precisión la anatomía patológica de lesiones similares en otro paciente con adenopatías periféricas y compromiso de la mucosa nasal, acuñando el término de "lesiones sarcoides benignas múltiples de la piel". En 1934, Shaumann, reagrupó todos los casos descritos con el nombre de linfogranulomatosis benigna. No obstante, fue el año 1953, cuando Löfgren describió la enfermedad con más precisión., en pacientes que presentaban un eritema nodoso en la forma de inicio, y se asociaba con fiebre, artralgias y adenopatías bilaterales. En la formación de los granulomas, y en su evolución a fibrosis, se han implicado una gran cantidad de factores etiopatogénicos, incluyendo genéticos e infecciosos; la relación con las micobacterias siempre se ha considerado controvertida.

## EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad ocurre tanto en hombres como en mujeres, con un ligero predominio en mujeres (1), y la mayoría de los pacientes tienen entre 20 y 50 años de edad; sin embargo, en Europa y Japón, se produce un segundo pico de incidencia en mujeres menores de 50 años (2). La sarcoidosis es una enfermedad rara, pero ocurre en todo el mundo, con grandes variaciones étnicas y geográficas en la prevalencia e incidencia. La prevalencia estimada en Europa es de alrededor de 10 casos por cada 100.000 habitantes, y es significativamente mayor en países del norte (21-85 casos en Irlanda, 64 casos en Suecia) (3) y en cohortes multiétnicas de Londres, con indios occidentales, irlandeses y asiáticos que tienen una mayor prevalencia que los pacientes nacidos en el Reino Unido (4). En España, casi una cuarta parte de los casos se diagnostican en personas no nacidas en España (5). En los EE. UU., la sarcoidosis es más común en los afroamericanos, con tasas de prevalencia de hasta 140 casos por cada 100.000 habitantes (6,7). Con respecto al género, la incidencia de sarcoidosis es mayor en mujeres, tanto negras como africanas, americano y blanco (3,8). Las diferencias en la prevalencia y el fenotipo entre grupos étnicos también están influenciadas por factores socioeconómicos (3).

## CLÍNICA

### Síntomas y signos

La clínica respiratoria es la predominante en la enfermedad, siendo la tos y la disnea las manifestaciones más frecuentes (11). Dentro de los síntomas generales, los dolores musculoesqueléticos y la fatiga son de las manifestaciones más frecuentes, de muy difícil manejo (12). Las manifestaciones cutáneas son frecuentes. Dentro de las lesiones inespecíficas, el eritema nodoso suele ser una de las lesiones objetivadas

con más frecuencia, generalmente en la cara anterior de las piernas y rodillas. Se trata de lesiones nodulares de aspecto rojizo y con una superficie brillante. Suelen ser calientes al tacto y dolorosas a la palpación (10). El lupus pernio suele objetivarse en las partes acras bien de la nariz, orejas, dedos o mejillas. Son lesiones en forma de placas mal definidas, cuyo tamaño puede ser variable y a veces pueden adoptar una forma nodular de aspecto violáceo. La nariz en silla de montar está causada por la destrucción del tabique nasal y huesos nasales dando lugar a una deformidad nasal, la denominada "nariz en silla de montar". La sarcoidosis cicatricial, objetivada sobre todo en las zonas de heridas quirúrgicas, traumatismos o punción, suele adoptar un aspecto de cicatriz queloide de aspecto violáceo. Si bien la sarcoidosis puede afectar todas las estructuras oculares, la uveítis anterior granulomatosa suele ser una de las alteraciones más frecuentes descritas, La uveítis posterior suele ser otro hallazgo frecuente en los pacientes con sarcoidosis. Puede manifestarse en forma de una coroidoretinitis o periflebitis, las cuales en el examen del fondo de ojo configuran una imagen clásica característica denominada taches de bougie. Otra de las alteraciones oculares descritas en la sarcoidosis es la queratoconjuntivitis sicca, cuando se hallan comprometidas las glándulas lagrimales. En la exploración física podemos objetivar una hepatoesplenomegalia sin signos de hipertensión portal, junto con adenopatías periféricas. La afección ósea. Suele describirse en el 5-15 % de los casos. En la mayoría de las veces suelen tratarse de lesiones óseas asintomáticas, aunque algunas veces pueden ocasionar dolor, tumefacción y deformidades. Entre las zonas óseas más frecuentes descritas, se hallan los huesos de las manos y los pies, pero también se han descrito lesiones en el cráneo, vértebras y resto del esqueleto.

Existen presentaciones clínicas fenotípicas específicas de la enfermedad, como son el síndrome de Löfgren (eritema nodoso, adenopatías hiliares, afectación articular y fiebre) y el síndrome de Heerfordt (uveítis asociada a fiebre, parotiditis y parálisis facial periférica).

### Órganos afectados

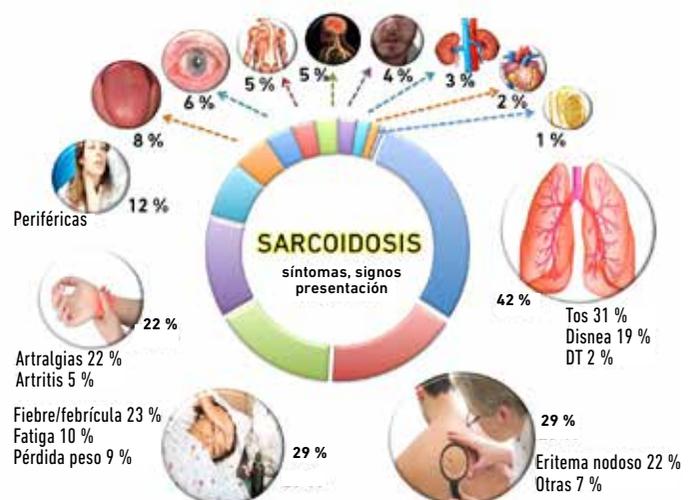


Figura 1. Frecuencia aproximada de los principales signos y síntomas.

## 1) Afectación torácica

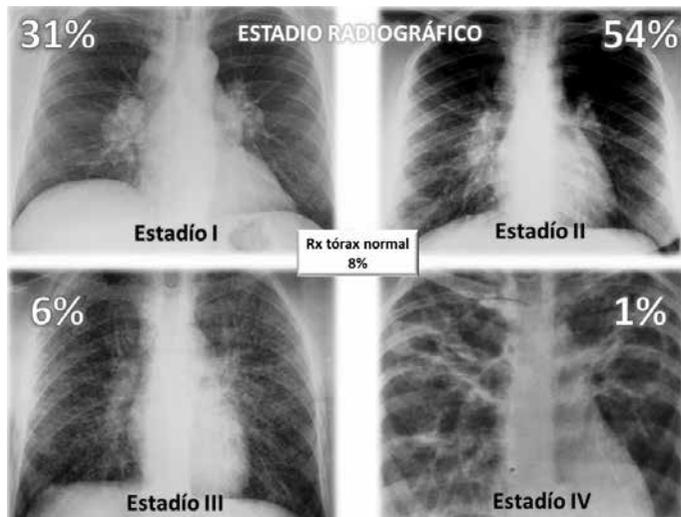


Figura 2. Estadios radiológicos de la sarcoidosis (clasificación de Schall)

Los principales órganos afectados son el pulmón y los ganglios mediastínicos. La afectación torácica es la más frecuente y en más del 90 % de los pacientes hay alteraciones radiológicas en algún momento de la evolución de la enfermedad (13). No obstante, la radiografía de tórax puede ser normal en presencia de enfermedad parenquimatosa demostrada histológicamente. En pacientes asintomáticos, las alteraciones de la radiografía de tórax pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Los estadios radiológicos de la sarcoidosis torácica (clasificación de Schall) se resumen de la siguiente manera:

Estadio	Descripción radiológica
Estadio 0	Rx tórax normal
Estadio I	Adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha
Estadio II	Adenopatías hiliares con infiltrados pulmonares
Estadio III	Infiltrados pulmonares sin adenopatías
Estadio IV	Fibrosis pulmonar (retracción hilar, bullas, quistes, enfisema o hipertensión pulmonar)

## 2) Afectación sistémica o extratorácica (Figura 3)

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica que puede afectar a cualquier órgano o sistema. Las principales afectaciones extratorácicas fueron definidas y estandarizadas por el grupo internacional WASO. En todos los casos no deben existir otras causas que puedan explicar los hallazgos clínicos / analíticos / radiológicos (14).

Principales manifestaciones de la sarcoidosis órgano por órgano (WASOG classification):

### 1. Sarcoidosis cutánea

- ☞ Eritema nodoso (15).
- ☞ Lupus pernio.
- ☞ Pápulas-nódulos inflamatorias en cicatriz-tatuajes.

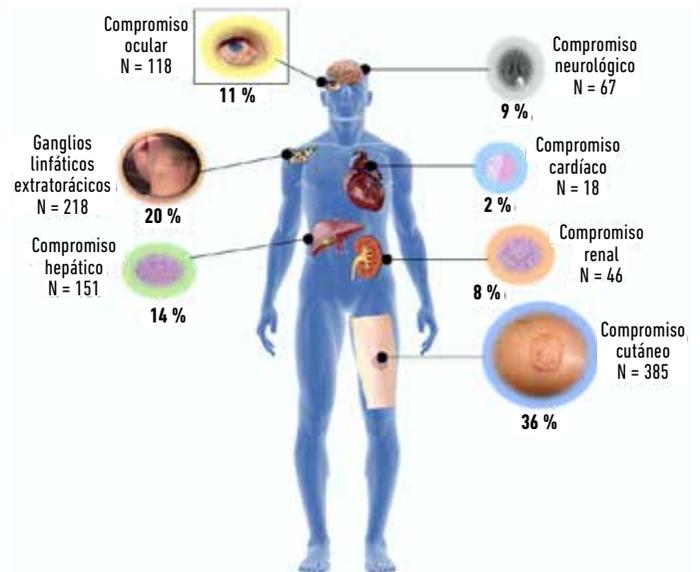


Figura 3. Frecuencia de afectación de los principales órganos.

- ☞ Lesiones eritematosas o violáceas.

### 2. Sarcoidosis adenopática extratorácica

- ☞ Ganglios palpables múltiples cervicales/epitrocleares sin síntomas B.
- ☞ Ganglios patológicos internos (>2 cm) en al menos 2 territorios distintos sin síntomas B.

### 3. Sarcoidosis ocular

- ☞ Uveítis (16).
- ☞ Neuritis óptica.
- ☞ Alteración exploración oftalmológica (precipitados grasa carnero, nodulosis iris, pars planitis, collar de perlas, bolas de nieve).
- ☞ Inflamación glándulas lacrimales.
- ☞ Retinitis.
- ☞ Escleritis.

### 4. Sarcoidosis hepática

- ☞ Niveles elevados de enzimas hepáticas x3.
- ☞ Hepatomegalia demostrada por pruebas de imagen.
- ☞ Nódulos hepáticos en prueba de imagen (17).

### 5. Sarcoidosis esplénica

- ☞ Nódulos esplénicos de baja atenuación en TAC.
- ☞ Nódulos esplénicos hipercaptantes en gammagrafía/PET.

### 6. Sarcoidosis salival

- ☞ Patrón gammagráfico de captación ("signo del panda").
- ☞ Captación en PET.
- ☞ Parotidomegalia.
- ☞ Crecimiento de otras glándulas salivares.

### 7. Sarcoidosis oral

- ☞ Granulomatosis ORL demostrada por visión directa.
- ☞ Afectación ORL compatible en cualquier prueba de imagen incluyendo PET (18).

### 8. Sarcoidosis articular/ósea

- ✎ Hallazgos típicos radiográficos (patrón trabecular, osteólisis, quistes).
- ✎ Dactilitis.
- ✎ Tenosinovitis nodular.
- ✎ Captación ósea gammagráfica/PET.

### 9. Sarcoidosis muscular

- ✎ Afectación muscular por RM.
- ✎ Captación muscular gammagráfica.
- ✎ Masas musculares palpables.
- ✎ Elevación de enzimas (CK/aldolasa).

### 10. Sarcoidosis renal

- ✎ Insuficiencia renal que responde a tratamiento.
- ✎ Biopsia positiva.

### 11. Metabolismo calcio/vit d

- ✎ Hipercalcemia.
- ✎ Nefrolitiasis cálcica.
- ✎ Hiper calciuria.

### 12. Neurosarcoidosis

- ✎ Enfermedad granulomatosa del SNC afectando meninges, cerebro, sistema ventricular, nervios craneales, pituitaria, medula espinal, vasos cerebrales y/o raíces medulares RM cerebral compatible con neurosarcoidosis.
- ✎ Inflamación en LCR (aumento de proteínas y/o células).
- ✎ Diabetes insípida no atribuible a otras causas.
- ✎ Neuropatía periférica no atribuible a otras causas (18).

### 13. Sarcoidosis cardíaca

- ✎ Miocardiopatía que responde a tratamiento.
- ✎ Bloqueo AV que responde a tratamiento.
- ✎ Reducción fracción eyección VI sin otras causas.
- ✎ BAV de II o III grado.
- ✎ Captación parcheada cardíaca en PET.
- ✎ RM cardíaca compatible.
- ✎ Captación gammagráfica cardíaca patológica (19).

### 14. Médula ósea

- ✎ Captación difusa PET.
- ✎ Anemia (Hb < 10g/dL) de causa no explicada.
- ✎ Leucopenia (<4000) de causa no explicada.
- ✎ Plaquetopenia (<100,000) de causa no explicada.

## DIAGNÓSTICO

### Sospecha clínica

Las principales manifestaciones de sospecha clínica para el diagnóstico de sarcoidosis incluyen la presencia de eritema nudoso y/o afectación periarticular de tobillos, síntomas respiratorios (tos y/o disnea y/o dolor torácico), poliadenopatías, hepatomegalia, esplenomegalia, síndrome constitucional o febril prolongado, lesiones cutáneas de aspecto granulomatoso como lupus pernio, sarcoidosis cicatricial o

maculopápulas, nódulos y placas, uveítis anterior (especialmente granulomatosa) y/o posterior, meningitis crónica aséptica, parálisis facial periférica, parotidomegalia crónica o recurrente o litiasis cálcica recidivante con hiper calciuria con/sin hiper calcemia.

### Pruebas diagnósticas

El estudio básico debe incluir la historia clínica (incluyendo historia ocupacional y ambiental), examen físico, examen oftalmológico, analítica general (incluyendo calcio), sedimento de orina, enzima convertidora de angiotensina, electrocardiograma, radiografía de tórax (TAC pulmonar siempre que sea posible) y funcionalismo pulmonar completo (espirometría, volúmenes y difusión)

### Histopatología

El papel de la histopatología en el diagnóstico de la sarcoidosis es la identificación de los granulomas en muestras de tejido, junto a la realización de los estudios complementarios necesarios para excluir otras causas de granulomas (infecciones por micobacterias, hongos y parásitos, la enfermedad crónica del berilio y otras neumoconiosis, la neumonitis por hipersensibilidad y la granulomatosis de Wegener). Los granulomas de la sarcoidosis son lesiones inespecíficas que, por sí solas y en ausencia de un agente etiológico identificable, no son diagnósticos de sarcoidosis ni de ninguna otra enfermedad específica. No todas las enfermedades que presentan granulomas no necrosantes de etiología indeterminada son sarcoidosis. Los granulomas de la sarcoidosis pueden presentar una cantidad mínima de necrosis focal (en casos con mayor grado de necrosis, se debe sospechar una etiología infecciosa u otra etiología). El diagnóstico debe basarse cuando los hallazgos clínicos y radiológicos compatibles son respaldados por la demostración de granulomas no necrosantes negativos a microorganismos.

### Inmunología

La sarcoidosis es una enfermedad en la que los marcadores inmunológicos no juegan un papel diagnóstico clave. Desafortunadamente, actualmente no existe un biomarcador confiable para definir la gravedad de la enfermedad y su pronóstico.

### Criterios clasificatorios

No existen unos criterios clasificatorios internacionalmente estandarizados para realizar el diagnóstico de la enfermedad. En la práctica clínica se suelen utilizar las recomendaciones de la American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) (20), que basan el diagnóstico de la sarcoidosis en la existencia de hallazgos clínicos y/o radiológicos compatibles con sarcoidosis de acuerdo a la clasificación WASOG, una biopsia de tejido

con evidencia histológica de granulomas no caseificantes, y la ausencia de otras causas de enfermedad granulomatosa. La mayoría de expertos permiten la inclusión de un cierto porcentaje de pacientes sin estudio histopatológico debido a imposibilidad de realizar la biopsia (negativa del paciente, biopsia blanca o complicada, accesibilidad compleja del órgano afecto, etc.).

## Índices de actividad

Diversos estudios han identificado diversos factores pronósticos que incluyen el perfil epidemiológico (edad al diagnóstico >40 años, etnia afroamericana), respiratorio (sarcoidosis pulmonar progresiva, insuficiencia respiratoria) y especialmente determinadas presentaciones extratorácicas (neurosarcoidosis, afectación miocárdica, hipercalcemia refractaria, nefrocalcinosis, lupus pernio, uveítis crónica, lesiones óseas quísticas). Es muy importante la valoración de enfermedades concomitantes que incrementan de forma significativa la morbilidad y mortalidad del paciente con sarcoidosis.

## Diagnóstico diferencial

La presencia de numerosas enfermedades concomitantes en el momento del diagnóstico será considerada como criterio de exclusión (WASOG).

### Enfermedades concomitantes

#### 1. Infecciones

- ✎ Bacterias: *Brucella*, *Yersinia*, *Tularemia*, *Chlamydia trachomatis*, *Bartonella*, *Mycoplasma*, *Tropheryma whipplei*, *Helicobacter pylori*, *Rickettsias*, Lúes.
- ✎ Micobacterias: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, micobacterias atípicas (*Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*).
- ✎ Virus: Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr.
- ✎ Hongos: Aspergilosis, criptococosis, histoplasmosis, coccidiomicosis.
- ✎ Protozoos: *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma*, *Leishmania*.
- ✎ Parásitos: Esquistosoma, *Toxocara*.

#### 2. Granulomas por cuerpo extraño

- ✎ Astillas de madera, pigmentos de tatuaje.

#### 3. Granulomas por agentes químicos

- ✎ Beriliosis, silicosis, talcosis.

#### 4. Granulomas por fármacos

- ✎ Sulfonamidas, fenilbutazona, halotano, nitrofurantoína.

#### 5. Neoplasias:

- ✎ Linfomas, seminomas, disgerminomas, pinealomas, metástasis de carcinoma.

#### 6. Otras enfermedades pulmonares

- ✎ Alveolitis alérgica extrínseca.
- ✎ Neumonía intersticial crónica.

#### 7. Granulomatosis idiopáticas (gastrointestinales, hepáticas, renales)

#### 8. Enfermedades órgano-específicas

- ✎ Cirrosis biliar primaria.
- ✎ Enfermedad inflamatoria intestinal.

#### 9. Enfermedades sistémicas

- ✎ Histiocitosis X.
- ✎ Artritis reumatoide.

#### 10. Vasculitis

- ✎ Granulomatosis con poliangeítis.
- ✎ Arteritis de células gigantes.

## TRATAMIENTO

No todos los pacientes con sarcoidosis requieren tratamiento sistémico. La decisión de tratar la sarcoidosis se suele basar en la afectación grave o progresiva de órganos vitales junto con el deterioro de la calidad de vida del paciente.

Existen tres líneas de tratamiento para la sarcoidosis grave. El tratamiento de primera línea continúa siendo los corticosteroides (9). El uso de antimetabolitos como el metotrexato y la azatioprina suelen reservarse para pacientes intolerantes a los corticosteroides (terapia de segunda línea). El tratamiento de tercera línea con los anticuerpos anti-TNF y otros agentes es para aquellos pacientes que no pueden ser controlados por la terapia de primera y segunda línea (21).

### Glucocorticoides

Los glucocorticoides (GC) son el tratamiento de primera línea para la sarcoidosis. La efectividad de los GC se demostró de manera convincente en estudios no controlados en el siglo XX (22), y todos los documentos de consenso publicados hasta ahora aceptan a los GC como la terapia de primera línea. Sin embargo, ningún estudio ha evaluado la dosis y duración del tratamiento más adecuadas, que a menudo se eligen de acuerdo con el órgano predominantemente involucrado y la gravedad de la presentación clínica. El tratamiento de inducción recomendado para la sarcoidosis pulmonar consiste en prednisona 20-40 mg diarios durante 6 a 12 semanas (23), mientras que en algunas presentaciones potencialmente mortales que involucran el sistema nervioso central (SNC), el corazón, los riñones o los ojos, la dosis inicial puede alcanzar 1 mg/kg por día (24). El consenso basado en el método Delphi hizo hincapié en que una dosis de mantenimiento >10 mg de prednisona equivalente diaria era inaceptable y requeriría agentes inmunosupresores (23). Dado que no hay ninguna evidencia sólida sobre esto, se sugiere mejorías significativas después de más de

2 años de tratamiento continuado con GC (22), y teniendo en cuenta los efectos secundarios, a menudo se recomienda un máximo de 12 meses de terapia de mantenimiento para prevenir las recaídas (24).

### Agentes inmunosupresores

Existe un consenso de que el inicio de agentes inmunosupresores concomitantes junto con los GC como terapia de inducción no se recomienda rutinariamente (23). En pacientes con las formas más graves de sarcoidosis, que necesitarán GC durante largos períodos de tiempo (y, por lo tanto, tienen un mayor riesgo de toxicidad por GC), y en aquellos que son intolerantes o refractarios a los GC, los agentes inmunosupresores se utilizan como agentes ahorradores de GC con el objetivo de reducir el uso crónico de corticosteroides a la dosis de mantenimiento aceptada de <10 mg/día lo más rápido posible (25). Se recomienda no disminuir los GC 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 sola; incluso una dosis de 1-2 mg/d puede marcar la diferencia entre un control efectivo y no efectivo a largo plazo (26).

### 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 (27). 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 (23) pero, como opción de tratamiento de primera línea (ya sea en combinación con GC o como monoterapia), se recomendó solo para situaciones excepcionales (27). Las recomendaciones específicas (27) incluyen una dosis inicial que varía de 5 a 15 mg por semana y la prescripción concomitante de ácido fólico (al menos 5 mg por semana o 1 mg por día). La evidencia científica sobre el uso de metotrexato en la sarcoidosis, basada en los resultados de 10 estudios (un ensayo clínico aleatorizado (ECA), uno prospectivo, un caso-control y 7 estudios retrospectivos), incluyeron 413 pacientes (28-37). Las poblaciones de estudio consistieron principalmente en pacientes refractarios y/o intolerantes a los GC (n=9) con presentaciones clínicas no seleccionadas (n=8, uno en niños); los otros dos estudios incluyeron pacientes con sarcoidosis pulmonar y

musculoesquelética, respectivamente. La dosis semanal de metotrexato utilizada osciló entre 7,5 y 15 mg/semana. Siete estudios (28,29, 33-37) evaluaron una respuesta terapéutica global e informaron que el metotrexato fue efectivo en 90/162 pacientes (55%), con una amplia variabilidad entre los estudios que osciló entre el 23% (29) y el 100% (34,37); la eficacia fue significativamente mayor en los estudios que utilizaron metotrexato en combinación con GC (69/87, 79%) en comparación con aquellos en los que se usó metotrexato en monoterapia (21/75, 28%). Un pequeño ECA con 24 pacientes (32) encontró un efecto significativo del metotrexato en el resultado primario (reducción de la dosis de GC), un resultado también informado por 3 estudios no controlados (30,33,37).

### Azatioprina

Tres estudios no controlados, incluyeron 76 pacientes, evaluaron específicamente el uso de azatioprina en la sarcoidosis (dos estudios evaluaron específicamente la sarcoidosis pulmonar) (30,38,39). La dosis de azatioprina osciló entre 100 y 150 mg/d. Los dos pequeños estudios retrospectivos informaron una eficacia global de 15/20 (75%). Un estudio de control de casos (30) 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, aunque se encontró una mejoría menor en pacientes tratados con azatioprina ( $p=0,049$ ). La dosis diaria de prednisona disminuyó en una media de 6 mg por año en ambos brazos de tratamiento. Los dos grupos no estaban equilibrados, con una frecuencia significativamente mayor de pacientes no blancos y valores más altos de DLCO en el grupo tratado con metotrexato. 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. Toxicidad (40).

### Leflunomida

La leflunomida también se ha descrito como una alternativa al metotrexato en la sarcoidosis. Dos estudios retrospectivos han probado el uso de leflunomida en 108 pacientes (41,42). Con respecto a la afectación pulmonar, Baughman *et al.* (41) reportaron una mejoría en 12/16 (75%) pacientes, mientras que Sahoo *et al.* (42) informaron una mejoría significativa en la capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Con respecto a la sarcoidosis extratorácica, Sahoo *et al.* (42) reportaron mejoría en 37/54 (68%) pacientes, mientras que Baughman *et al.* (32) informaron mejoría en 23/28 (82%) pacientes con sarcoidosis ocular. Sahoo *et al.* (42) también

informaron una reducción significativa en la dosis de GC ( $p < 0,001$ ). Los efectos secundarios más comunes de la leflunomida son gastrointestinales, erupción cutánea, alopecia, anemia y neuropatía periférica. La leflunomida está contraindicada en el embarazo. Debido a que la leflunomida tiene una vida media prolongada de más de 30 días, los pacientes que desarrollan una toxicidad grave deben considerarse para el tratamiento con colestiramina.

## Micofenolato

Cuatro estudios retrospectivos no controlados han evaluado específicamente el uso de micofenolato en 64 pacientes con sarcoidosis (43–46). El estudio más grande, que incluyó 37 pacientes, no encontró una mejoría significativa en las pruebas pulmonares, mientras que se informó una buena respuesta en pacientes con neurosarcoidosis y uveítis. Todos los estudios informaron una reducción significativa en la dosis de GC. Los casos informados aislados se centran en el uso exitoso de micofenolato en las complicaciones extratorácicas graves, incluida la sarcoidosis renal, neurológica, de médula ósea y gastrointestinal. Los efectos secundarios más comunes del micofenolato son 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. El micofenolato está contraindicado en el embarazo (40). En estudios informados en pacientes con sarcoidosis, los principales efectos secundarios fueron las infecciones y la leucopenia.

## Ciclofosfamida

El nivel de evidencia científica reportada sobre el uso de ciclofosfamida en pacientes con sarcoidosis se limita a varios informes de casos aislados en pacientes complejos o que ponen en peligro la vida del paciente. En una serie de 7 pacientes con neurosarcoidosis, Doty *et al.* (47) informaron una respuesta terapéutica en 4 (57%) y un efecto significativo en la reducción de la dosis de GC. Informes aislados también han usado ciclofosfamida para tratar la sarcoidosis cardíaca. La dosis intravenosa habitual es de 500 mg administrados una vez cada 2 semanas durante 3 meses. La ciclofosfamida puede causar toxicidad en los sistemas hematológico, dermatológico, metabólico, gastrointestinal y genitourinario. La terapia con ciclofosfamida a largo plazo se asocia con cistitis hemorrágica y carcinoma de vejiga, y puede causar esterilidad tanto en hombres como en mujeres (40).

## Terapias biológicas

### Terapias anti-TNF

En los últimos 10 años, los agentes biológicos han surgido como un nuevo tipo de medicamento para el tratamiento de la sarcoidosis. Las terapias dirigidas a los anti-TNF fueron

los primeros productos biológicos utilizados en pacientes con sarcoidosis, siguiendo el razonamiento de que el TNF- $\alpha$  es secretado por los macrófagos en pacientes con sarcoidosis activa desempeñando un papel clave en el desarrollo del granuloma sarcoide (40,48). Las terapias dirigidas a los TNF incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra el TNF (infiximab, 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- $\alpha$  (certolizumab).

Los agentes anti-TNF tienen un perfil de seguridad muy específico, especialmente con respecto al aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis y otras infecciones micobacterianas (39). El riesgo se puede minimizar mediante la detección de tuberculosis latente mediante la prueba cutánea de tuberculina y, en pacientes que ya se encuentran en tratamiento inmunosupresor, utilizando M. tuberculosis-specific interferon gamma assays (IGRAs) (48).

También puede producirse una reacción alérgica al anticuerpo quimérico, infiximab, y esto puede reducirse mediante la administración conjunta del medicamento con metotrexato. Esto ocurre con menos frecuencia con anticuerpos anti-TNF totalmente humanizados como el adalimumab (40). A pesar de la eficacia de los agentes anti-TNF en la sarcoidosis, estos agentes pueden, paradójicamente, desencadenar la sarcoidosis en otras enfermedades (48).

Con respecto a la selección del agente biológico, la evidencia científica actual apunta claramente al uso preferido de anti-TNF monoclonales (infiximab y adalimumab) sobre etanercept y golimumab. Sin embargo, la dosis recomendada y la duración de la terapia no están claras. En un estudio, no hubo diferencias en la tasa de respuesta para 3 vs. 5 mg/kg. Sin embargo, la mayoría de los médicos usan 5 mg/kg, y el consenso de Delphi (49) sugiere una dosis de 5 mg/kg (83% de acuerdo) en un régimen de inducción en las semanas 0, 2 y 6 (acuerdo de 100%) y un régimen de mantenimiento cada 4–6 semanas (acuerdo 77%), sugiriendo al menos 6 meses para considerar la interrupción debido a la falta de efectividad (72% del acuerdo). La dosis de adalimumab es aún menos clara, y las recomendaciones Delphi fueron más heterogéneas, lo que hace que las posiciones consensuales sólidas sean difíciles (23). Con frecuencia, los pacientes reciben tratamiento durante al menos un año, pero no está claro cuándo debe producirse la interrupción, y la opinión general fue retirar gradualmente el fármaco aumentando el intervalo entre dosis (49), aunque no hay ensayos clínicos que apoyen este enfoque.

No está claro si se debe usar infiximab y adalimumab como agentes ahorradores de GC o si pueden agregar una eficacia terapéutica adicional en pacientes refractarios a altas dosis de GC. Los informes sugieren que el infiximab puede ser efectivo en los casos en que las dosis convencionales de prednisona no han logrado controlar la enfermedad de la

piel o neurológica (50). Sin embargo, un análisis del mayor ECA no encontró diferencias entre el infliximab y el placebo en pacientes tratados con  $\geq 20$  mg de GC (51). Los futuros estudios controlados deben comparar la eficacia y el perfil de seguridad de infliximab frente a GC en pacientes sin tratamiento previo.

Además, ningún estudio ha comparado directamente el infliximab con el adalimumab. Crommelin *et al.* (52) informaron una tasa de eficacia del 39% en 18 pacientes que cambiaron de infliximab a adalimumab, mientras que Vallet *et al.* (53) informaron una tasa de eficacia similar en pacientes con uveítis refractaria de diferentes etiologías, incluida la sarcoidosis. Diversas pruebas confirman el uso preferencial de los agentes anti-TNF monoclonales sobre el etanercept, incluidos los resultados de los ECA y los estudios prospectivos, por la cantidad significativa de casos de sarcoidosis inducida por etanercept con respecto al infliximab (incluidos los casos graves de hipercalcemia, neurosarcoidosis, enfermedad renal y cardiaca), y por la eficacia histológicamente demostrada de infliximab para inducir la resolución de granulomas sarcoides debido a la desaparición de macrófagos probablemente causados por lisis celular o apoptosis (54).

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico de la sarcoidosis siempre debe abordarse como un proceso de múltiples etapas basado en una integración caso por caso de datos clínicos, radiológicos, histológicos y serológicos, ninguno de los cuales es patognomónico.

El tratamiento de la sarcoidosis aún no está totalmente estandarizado. Los pacientes con sarcoidosis pueden presentar escenarios clínicos muy heterogéneos que pueden no requerir tratamiento, manejo de síntomas a corto plazo, tratamiento crónico o intervenciones inmediatas en situaciones que amenazan la vida. El médico tratante debe decidir cuándo es necesaria la intervención y la duración de la terapia. El empeoramiento de los síntomas siempre requiere una evaluación cuidadosa para determinar la progresión de la enfermedad, las complicaciones del tratamiento y descartar otras enfermedades no relacionadas con la sarcoidosis (50). Se han publicado menos de 10 ECA en pacientes con sarcoidosis, la mayoría de los cuales pueden ayudar a las decisiones de tratamiento para la sarcoidosis pulmonar, pero muy pocos ensayos se han diseñado específicamente para evaluar el manejo terapéutico de la sarcoidosis extratorácica. La mayoría de los casos de sarcoidosis son agudos o autolimitados o tienen una excelente respuesta a los cursos cortos de GC; sin embargo, un porcentaje no bien establecido de pacientes puede presentar presentaciones que ponen en peligro la vida o son refractarios a la terapia estándar (55).

## BIBLIOGRAFÍA

- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, *et al.*. Google-Driven Search For Big Data In Autoimmune Geoepidemiology: Analysis Of 394,827 Patients With Systemic Autoimmune Diseases. *Autoimmun Rev.* 2015;14:670-9.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, *et al.*. Sarcoidosis. *Lancet.* 2014;383:1155-67.
- Dubrey S, Shah S, Hardman T, *et al.*. Sarcoidosis: The Links Between Epidemiology And Aetiology. *Postgrad Med J.* 2014;90:582-9.
- Mcnicol Mw, Luce Pj. Sarcoidosis In A Racially Mixed Community. *J R Coll Physicians.* 1985;19:179-183.
- Brito-Zerón P, Sellares J, Bosch X, *et al.*. Epidemiologic Patterns Of Disease Expression In Sarcoidosis: Age, Gender And Ethnicity-Related Differences. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:380-388.
- Henke Ce, Henke G, Elveback Lr, *et al.*. The Epidemiology Of Sarcoidosis In Rochester, Minnesota: A Population-Based Study Of Incidence And Survival. *Am J Epidemiol.* 1986;123:840-845.
- Baughman Rp, Field S, Costabel U, *et al.*. Sarcoidosis In America. Analysis Based On Health Care Use. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1244-1252.
- Dumas O, Abramovitz L, Wiley As, *et al.*. Epidemiology Of Sarcoidosis In A Prospective Cohort Study Of U.S. Women. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:67-71.
- Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema Nodosum - A Review Of An Uncommon Panniculitis. *Dermatol Online J.* 2014;20:22376.
- Dubrey S, Sharma R, Underwood R, *et al.*. Sarcoidosis Of The Cardio-Pulmonary Systems. *Clin Med (Lond).* 2016;16:34-41.
- Górski W, Piotrowski Wj. Fatigue Syndrome In Sarcoidosis. *Pneumonol Alergol Pol.* 2016;84:244-50.
- Nunes H, Brillat Py, Valeyre D, *et al.*. Imaging In Sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28:102-20.
- Rao DA, Dellaripa PF. Extrapulmonary manifestations of sarcoidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:277-97.
- Descamps V, Bouscarat F. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. *Ann Dermatol Venerol.* 2016;143:39-50.
- Pasadhika S, Rosenbaum Jt. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2015;36:669-83.
- Tadros M, Forouhar F, Wu Gy. Hepatic Sarcoidosis. *J Clin Transl Hepatol.* 2013;1:87-93.
- Badhey Ak, Kadakia S, Carrau Rl, *et al.*. Sarcoidosis Of The Head And Neck. *Head Neck Pathol.* 2015;9:260-8.
- Ibitoye Rt, Wilkins A, Scolding Nj. Neurosarcoidosis: A Clinical Approach To Diagnosis And Management. *J Neurol.* 2017;264:1023-1028.
- Hulten E, Aslam S, Osborne M, *et al.*. Cardiac Sarcoidosis-State Of The Art Review. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;6:50-63.
- Hunninghake Gw, Costabel U, Ando M, *et al.*. Ats/Ers/Wasog Statement On Sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association Of Sarcoidosis And Other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16:149-73.
- Brito-Zerón P, Pérez-Alvarez R, Pallarés L, *Et al.*; SarcoGEAS-Semi Study Group. Sarcoidosis: An Update On Current Pharmacotherapy Options And Future Directions. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17:2431-2448.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Jones PW. Corticosteroids for pulmonary sarcoidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2): Cd001114.
- Schutt AC, Bullington WM, Judson MA. Pharmacotherapy For Pulmonary Sarcoidosis: A Delphi Consensus Study. *Respir Med.* 2010;104:717-723.
- Valeyre D, Prasse A, Nunes H, *et al.*. Sarcoidosis. *Lancet (London, England).* 2014;383:1155-1167.
- Baughman RP, Grutters JC. New treatment strategies for pulmonary sarcoidosis: antimetabolites, biological drugs, and other treatment approaches. *Lancet Respir Med.* 2015;3:813-822.
- Moller DR. Negative clinical trials in sarcoidosis: failed therapies or flawed study design? *Eur Respir J.* 2014;44:1123-1126.
- Creemers JP, Drent M, Bast A, *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;19:545-561.

28. Goljan-Geremek A, Bednarek M, Franczuk M, *et al.*. Methotrexate as a single agent for treating pulmonary sarcoidosis: a single centre real-life prospective study. *Pneumonol Alergol Pol.* 2014;82:518-533.
29. Isshiki T, Yamaguchi T, Yamada Y, *et al.*. Usefulness of low-dose methotrexate monotherapy for treating sarcoidosis. *Intern Med.* 2013;52:2727-2732.
30. Vorselaars ADM, Wuyts WA, Vorselaars VMM, *et al.*. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest.* 2013;144:805-812.
31. Vucinic VM. What is the future of methotrexate in sarcoidosis? A study and review. *Curr Opin Pulm Med.* 2002;8:470-476.
32. Baughman RP, Winget DB, Lower EE. Methotrexate is steroid sparing in acute sarcoidosis: results of a double blind, randomized trial. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2000;17:60-66.
33. Gedalia A, Molina JF, Ellis GSJ, Galen W, Moore C, Espinoza LR. Low-dose methotrexate therapy for childhood sarcoidosis. *J Pediatr.* 1997;130:25-29.
34. Pia G, Pascalis L, Aresu G, Rosetti L, Ledda MA. Evaluation of the efficacy and toxicity of the cyclosporine A-flucortolone-methotrexate combination in the treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 1996;13:146-152.
35. Lower EE, Baughman RP. Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med.* 1995;155:846-851.
36. Lower EE, Baughman RP. The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci.* 1990;299:153-157.
37. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol.* 1995;34:642-644.
38. Muller-Quernheim J, Kienast K, Held M, Pfeifer S, Costabel U. Tratamiento de la sarcoidosis crónica con un régimen de azatioprina / prednisona. *Eur Respir J.* 1999;14: 1117-1122.
39. Lewis SJ, Ainslie GM, Bateman ED. Eficacia de la azatioprina como tratamiento de segunda línea en la sarcoidosis pulmonar. *Sarcoidosis, Vasculo, Pulmón difuso Desactivado J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Otro trastorno granulomatoso.* 1999;16: 87-92.
40. Beegle SH, Barba K, Gobunsuy R, Judson MA. Current and emerging pharmacological treatments for sarcoidosis: a review. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:325-338.
41. Baughman RP, Lower EE. Leflunomide for chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG / World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2004;21:43-48.
42. Sahoo DH, Bandyopadhyay D, Xu M, *et al.*. Effectiveness and safety of leflunomide for pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2011;38:1145-1150.
43. Hamzeh N, Voelker A, Forssen A, *et al.*. Efficacy of mycophenolate mofetil in sarcoidosis. *Respir Med.* 2014;108: 1663-1669.
44. Brill A-K, Ott SR, Geiser T. Effect and safety of mycophenolate mofetil in chronic pulmonary sarcoidosis: a retrospective study. *Respiration.* 2013;86: 376-383.
45. Androdias G, Maillet D, Maignier R, *et al.*. Mycophenolate mofetil may be effective in CNS sarcoidosis but not in sarcoid myopathy. *Neurology.* 2011;76: 1168-1172.
46. Bhat P, Cervantes-Castaneda RA, Doctor PP, Anzaar F, Foster CS. Mycophenolate mofetil therapy for sarcoidosis-associated uveitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2009;17: 185-190.
47. Doty JD, Mazur JE, Judson MA. Treatment of corticosteroid-resistant neurosarcoidosis with a short-course cyclophosphamide regimen. *Chest.* 2003;124: 2023-2026.
48. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis-proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clin Pulm Med.* 2016;23:67-75.
49. Drent M, Cremers JP, Jansen TL, Baughman RP. Practical eminence and experience-based recommendations for use of TNF-alpha inhibitors in sarcoidosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus lung Dis Off J WASOG/World Assoc Sarcoidosis Other Granulomatous Disord.* 2014;31:91-107.
50. Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2014;35:391-406.
51. Baughman RP, Drent M, Kavuru M, *et al.*. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:795-802.
52. Crommelin HA, van der Burg LM, Vorselaars ADM, *et al.*. Efficacy of adalimumab in sarcoidosis patients who developed intolerance to infliximab. *Respir Med.* 2016;115:72-77.
53. Vallet H, Seve P, Biard L, *et al.*. Infliximab Versus Adalimumab in the Treatment of Refractory Inflammatory Uveitis: A Multicenter Study From the French Uveitis Network. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1522-1530.
54. Milman N, Andersen CB, Baslund B, Loft A, Iversen M. Does tumour necrosis factor-alpha inhibitor infliximab induce histological resolution of pulmonary sarcoid granulomas? *Clin Respir J.* 2007;1:106-113.
55. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016;12:817-825.