

CASO CLÍNICO

Sarcoidosis: síndrome de Löfgren

Sarcoidosis: Löfgren's syndrome

Karen Paucar¹, Manuel Del Solar², Francisco Bravo³, Martín Salomón⁴, Lucie Puell⁴, Karina Feria⁴, César Ramos⁴, Patricia Giglio⁴

RESUMEN

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica, inmunológica y de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes. Todos los tejidos pueden verse afectados, pero el órgano que se daña con más frecuencia es el pulmón, seguido de los ganglios linfáticos, piel, ojos, aparato locomotor y sistema nervioso. Habitualmente tiene un curso agudo o subagudo que suele remitir, pero puede ser crónico, progresivo y dejar graves secuelas. El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, radiológicos e histológicos, junto con la exclusión de otras afecciones granulomatosas. El síndrome de Löfgren es una presentación aguda de sarcoidosis, caracterizada por la presencia de artritis, artralgia, eritema nodoso y linfadenopatías. Se presenta el caso de una paciente joven con clínica compatible con síndrome de Löfgren.

Palabras clave: Sarcoidosis, Granulomas no caseificantes, Síndrome de Löfgren.

SUMMARY

Sarcoidosis is a systemic and immunologic disease of unknown etiology, characterized by the presence of noncaseating granulomas. Any tissue can be affected, but the lung is the most frequently compromised organ, followed by lymph nodes, skin, eyes, musculoskeletal and nervous system. Usually it has an acute or subacute course that heals itself, but it may also have a chronic and progressive course, causing serious consequences. Diagnosis is based on the combination of clinical, radiological and histological studies, along with the exclusion of other granulomatous diseases. Löfgren's syndrome is an acute presentation of sarcoidosis, characterized by the presence of arthritis, arthralgia, erythema nodosum and lymphadenopathy.

Keywords: Sarcoidosis, Noncaseating granulomas, Löfgren's syndrome.

INTRODUCCIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria y multisistémica, caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes en varios órganos. Se presenta en adultos jóvenes, con una prevalencia mayor en individuos de raza negra (35.5 por 100 000 habitantes) comparada con la prevalencia en raza caucásica (10.9 por 100 000 habitantes)¹.

La patogénesis parece ser el resultado de la combinación de factores genéticos, ambientales e inmunológicos. Afecta preferentemente a pulmones, ganglios linfáticos, ojos y piel. En 25% de los casos se presenta en forma de

nódulos subcutáneos, placas, máculas, pápulas y eritema nodoso (forma de presentación cutánea más usual). Puede presentarse de forma crónica, subaguda o aguda (20-25% de casos). La presentación aguda, tiene dos formas: el síndrome de Heerfordt-Waldestrom, con fiebre, parotiditis, uveítis anterior y parálisis del nervio facial; y el síndrome de Löfgren, caracterizado por la triada de artralgias/artritis, eritema nodoso y adenopatías hiliares. El síndrome de Löfgren está genéticamente asociado con HLA B8 y DR3; se presenta de preferencia en los meses de primavera e invierno y se caracteriza por una evolución benigna, con un 90% de casos de autolimitación en el primer año².

¹ Residente de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

² Médico dermatólogo jefe del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

³ Médico dermatopatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

⁴ Médico dermatólogo asistente del Servicio de Dermatología. Hospital Cayetano Heredia. Lima-Perú.

Correspondencia: Karen Paucar a karenleotwin@hotmail.com

Describimos el caso de una paciente que presentó síndrome de Löfgren, cursando al inicio de la enfermedad con la triada de artralgias/artritis, eritema nodoso y adenopatías hilares, para posteriormente presentar pápulas color piel en zonas de rodillas y muñecas, donde se encontraron granulomas no caseificantes.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 26 años de edad, natural de Ucayali-Pucallpa, procedente de Trujillo, sin antecedentes patológicos de importancia, quien inicia cuadro clínico seis meses antes de la consulta con fatiga, mialgias, artralgias, disnea leve y nódulos subcutáneos dolorosos en cara anterior de miembros inferiores. Acude a un médico particular quien le indica AINEs. Seis semanas antes del ingreso presenta nódulos cervicales, epitrocleares, axilares e inguinales bilaterales que aumentan de tamaño, no dolorosos; tres semanas después, por exacerbación de síntomas, acude a nuestro nosocomio.

Al examen preferencial se observaba paciente con pápulas color piel en rodillas, muñecas y glúteos (**Fotografías 1 y 2**). Entre los exámenes auxiliares el hemograma y los perfiles bioquímico, hepático y renal se encontraban dentro de límites normales.



Fotografía 1. Pápulas color piel en rodillas y muñecas.



Fotografía 2. Con mayor detalle presencia de pápulas color piel en rodilla.

En la radiografía de tórax se evidenciaron opacidades micronodulares y nodulares en ambos campos pulmonares, con áreas de confluencia en las porciones medias e hilios enmascarados por opacidades de contorno lobulado que sugerían adenopatías (**Fotografía 3**). Los exámenes de BK en esputo fueron negativos en dos muestras; el PPD (reacción de Mantoux) dio 0mm a los tres días; en la tomografía espiral multicorte (TEM) de tórax con contraste se observó un patrón micronodular difuso en ambos pulmones, con tendencia a confluir en el segmento tres derecho y asociado a conglomerado de adenopatías mediastinales e hilares bilaterales (**Fotografía 4**). Todos estos hallazgos fueron compatibles con el diagnóstico de TBC miliar, por lo que se realizó un aspirado bronco-alveolar para cultivo con resultado negativo en dos muestras.

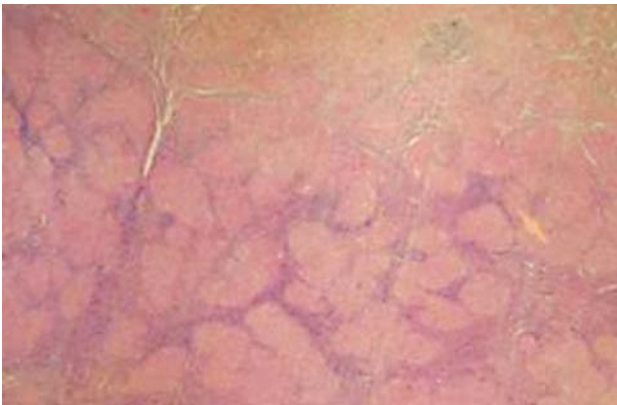


Fotografía 3. Radiografía de tórax con opacidades nodulares en tercio medio de ambos hemitórax.

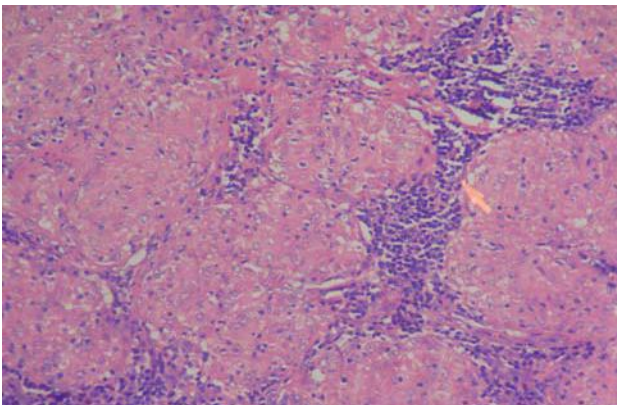


Fotografía 4. TEM de pulmones con patrón micronodular difuso en ambos hemitórax.

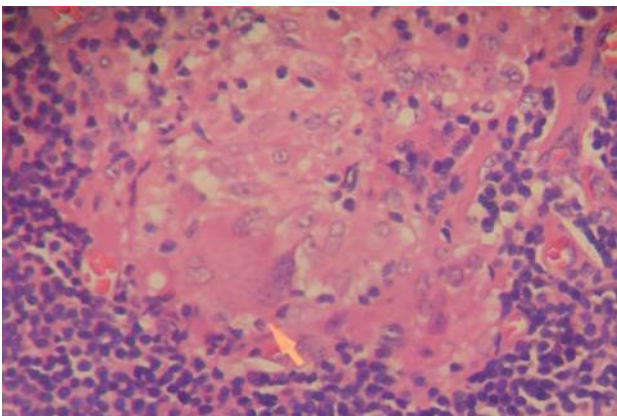
En el estudio anatómo-patológico de ganglio linfático de región crural se reportaron ganglios hipertróficos reemplazados en su totalidad por granulomas de tamaño pequeño e intermedio, epiteloideos, de tipo sarcoideo con células gigantes multinucleadas, sin necrosis (**Fotografías 5 y 6**). El escaso estroma restante estaba compuesto por linfocitos y células plasmáticas (**Fotografía 7**). El examen con la coloración BAAR fue negativo.



Fotografía 5. Ganglio linfático con granulomas sarcoideos. HE 4X.

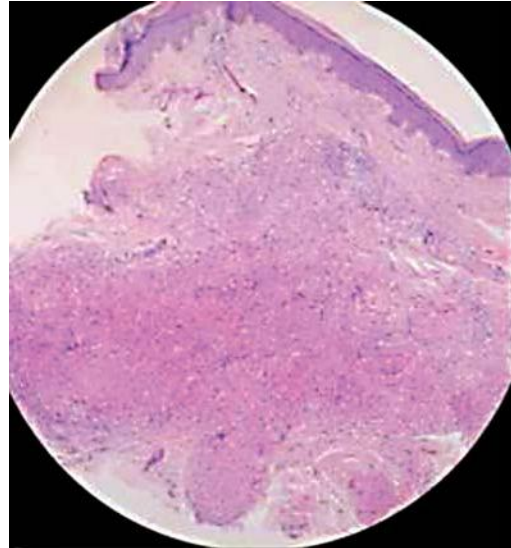


Fotografía 6. A mayor aumento se observa granulomas con células epiteloideas, sin necrosis. HE 10X.

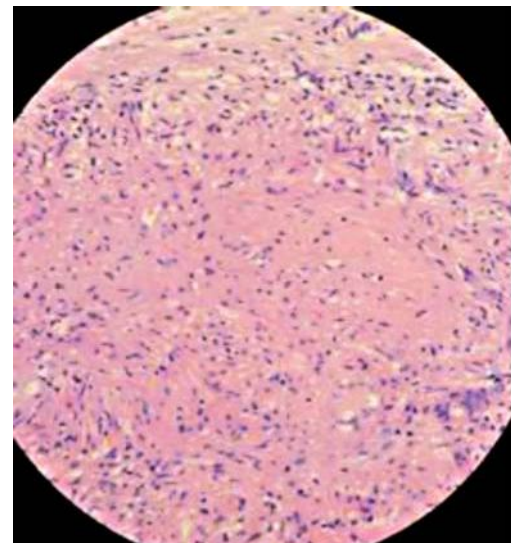


Fotografía 7. Se observa en ganglio linfático granuloma sarcoideo, rodeado de linfocitos y células plasmáticas. HE 40X.

Finalmente en la biopsia de piel también se encontró reacción granulomatosa sarcoidea, liquenoide (**Fotografías 8 y 9**).



Fotografía 8. Epidermis normal con reacción granulomatosa en dermis media y profunda. HE 4X.



Fotografía 9. Granulomas sarcoideos sin áreas de necrosis. HE 10X.

DISCUSIÓN

Se sugiere que la sarcoidosis ocurre como consecuencia de la exposición a uno o más agentes ambientales que interactúan con factores genéticos. Los estudios de inmunopatogénesis de sarcoidosis han demostrado la acumulación de células T oligoclonales en los sitios de formación del granuloma, lo que sugiere la acción antigénica

específica mediada por células inmunes¹. Las características clínicas y patológicas de la sarcoidosis se asemejan a otros trastornos antígeno-inducidos y otras enfermedades granulomatosas metal-inducidas como la enfermedad crónica por berilio, así como a neumonitis por hipersensibilidad debido a la inhalación de antígenos orgánicos e inorgánicos y de enfermedades del pulmón granulomatosas antígeno-inducidas por hongos y micobacterias². El amiloide sérico puede jugar un rol importante en la respuesta inmune innata en la sarcoidosis crónica³.

Debido a que la sarcoidosis con más frecuencia afecta la piel, los ojos y los pulmones, se presume que la causa se encuentre en el aire, reportándose asociación con insecticidas⁴.

Las micobacterias y propionibacterias, han sido identificados como posibles agentes causales, la tuberculosis producida por micobacterias que producen proteínas catalasa-peroxidasa fueron identificadas en aproximadamente 50% de muestras de tejidos con sarcoidosis, en un estudio realizado en el 2005⁴.

La teoría que prevalece sostiene que la sarcoidosis se desarrolla en huéspedes predispuestos genéticamente a una respuesta inmune mediada por células, quienes reaccionan a uno o más antígenos no identificados⁵.

La formación del granuloma puede ser dividida en cuatro estadios: iniciación, acumulación, fase efectora y resolución⁶. Durante la iniciación los macrófagos y monocitos son las primeras células en ser reclutadas; los antígenos son internalizados por los macrófagos, los que procesan y presentan péptidos a los linfocitos T CD4 vía complejo mayor de histocompatibilidad clase II⁷.

Las interacciones entre macrófagos y células T son esenciales para la activación de estas últimas y la iniciación y desarrollo de granulomas. Las moléculas co-estimuladoras CD80, CD83 y HLA-DR juegan un rol importante en la interface entre células presentadoras de antígenos y células T. Siguiendo al reclutamiento las células T y macrófagos liberan mediadores que además amplifican la respuesta Th1, lo que lleva a una mayor proliferación y reclutamiento. Durante la fase final (resolución), hay un incremento en la producción de citoquinas generadas por macrófagos favoreciendo la fibrosis (como el factor de crecimiento transformante)⁸.

Los macrófagos activados del tejido epitelial se asemejan a las células (de ahí el término granuloma epiteloide), estas células se convierten en fuentes primarias para la producción de enzima convertidora de angiotensina (ECA)⁴.

El diagnóstico de sarcoidosis sigue siendo inespecífico y se basa en datos clínicos, imágenes, histología y exclusión de cuadros mimetizantes, que incluyen infecciones, neoplasias y vasculitis.

Clínica y laboratorialmente el síndrome de Löfgren difiere de la forma crónica de sarcoidosis. La ECA suele ser mayor en los casos de sarcoidosis crónica, pero su valor no

difiere entre las formas clínicamente estables y progresivas. En el síndrome de Löfgren esta elevación es significativamente más baja e incluso puede ser normal, sin ser su valor un factor predictivo de la enfermedad, probablemente debido a variantes polimórficas de ECA que se pueden presentar. Algunos estudios también han demostrado que el valor de la proteína C reactiva (PCR) se encuentra elevado en el síndrome de Löfgren, en comparación con la sarcoidosis crónica y progresiva, llevando a la especulación sobre un posible efecto protector de la PCR⁹.

En la evaluación de la función pulmonar la sarcoidosis puede ser clasificada de acuerdo a las alteraciones encontradas en la radiografía de tórax de la siguiente manera¹⁰:

- Estadio 0 : ningún cambio.
- Estadio I : adenopatías hiliares/mediastínicas presentes.
- Estadio II : adenopatías hiliares/mediastínicas e infiltrados intersticiales difusos.
- Estadio III : infiltrados intersticiales difusos, sin adenopatías.
- Estadio IV : cambios avanzados en el parénquima tipo "panal de abeja".

La sarcoidosis puede adoptar diferentes formas clínicas. La forma asintomática se diagnostica al practicar, por otros motivos, una radiografía de tórax. La forma aguda o subaguda suele cursar con fiebre, malestar, tos seca y disnea. Los pacientes tienen con frecuencia artralgias, artritis, eritema nodoso y uveítis anterior aguda. Los hallazgos radiológicos son las adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueales, que en la forma subaguda corresponden a los de la enfermedad intersticial pulmonar; menos frecuentes son la fibrosis y el derrame pleural. La forma crónica cursa con alteraciones endotorácicas similares a las de la forma subaguda de la enfermedad. Típicos de la sarcoidosis crónica son las placas, nódulos dérmicos, erosiones óseas, engrosamiento sinovial, tenosinovitis, alteraciones musculoesqueléticas y, en algunos casos, infiltración cerebral, cardíaca, renal y de nervios periféricos. La sarcoidosis es una enfermedad sistémica, por lo tanto las manifestaciones clínicas pueden ser generalizadas o limitarse a algún órgano¹⁰.

Los pacientes a menudo informan un retraso en el diagnóstico de sarcoidosis. Judson et al reportaron que el diagnóstico de sarcoidosis se realizó en la primera visita sólo en 15.3% de casos. La presencia de síntomas pulmonares fue asociada a un retraso en el diagnóstico, a menudo superior a seis meses¹¹.

El compromiso torácico ocurre en más del 90% de pacientes con sarcoidosis. El compromiso cutáneo ocurre en al menos 30% y a menudo se pasa por alto. La sarcoidosis cutánea se presenta en focos solitarios o agrupados, frecuentemente atribuida a otras causas, y tiene manifestaciones variables, por ejemplo maculo-papular, nodular, tipo psoriasis e hipomelanótica. Un examen minucioso de la piel está justificado, debido a que hallar

granulomas sarcoideos (lesiones específicas que contienen granulomas) tiene un valor diagnóstico de alto rendimiento. El eritema nodoso, ocurre frecuentemente en mujeres y representa un buen pronóstico durante la presentación aguda (lesiones inespecíficas y proceso reactivo). El compromiso ocular ocurre en cerca del 25% de pacientes, pudiendo preceder al diagnóstico actual por años o décadas. La sarcoidosis cardíaca es más común de lo que se considera clínicamente, llegando a ser informada en autopsias en 25% de pacientes. La neurosarcoidosis es detectada en autopsias en 25% de pacientes y puede ocurrir en ausencia aparente de enfermedad en otros lugares. La enfermedad neurológica precede al diagnóstico de sarcoidosis en 74% de pacientes con sarcoidosis y es la única manifestación en 10-17% de éstos. Depresión y enfermedad neuropsiquiátrica frecuentemente acompañan a la sarcoidosis pulmonar, la incidencia de depresión se reporta en cerca 13-66%. Por todo lo previamente mencionado es importante prestar atención a las comorbilidades y considerar un manejo multidisciplinario en los casos de sarcoidosis⁴.

Síndrome de Löfgren

En 1953 Löfgren estudió 212 pacientes adultos con linfadenopatía hiliar bilateral quienes fueron diagnosticados de sarcoidosis basándose en: tuberculosis inactiva y evidencia histopatológica de sarcoidosis, obtenida a través de técnicas de biopsia contemporáneas, en 47% de los casos. Löfgren demostró que el eritema nodoso estuvo presente al inicio de la enfermedad en 113 casos, en los cuales los síntomas articulares fueron comunes (89%), con dolor en articulaciones (20%) o dolor e inflamación (69%). La forma aguda de sarcoidosis con eritema nodoso, linfadenopatía hiliar bilateral y artritis o artralgia es particularmente frecuente en mujeres jóvenes de países nórdicos, no es común en raza negra¹².

El clásico síndrome de Löfgren es tipificado como un síndrome autolimitante, con linfadenopatía hiliar bilateral, asociado a eritema nodoso y síntomas articulares. En 1970, Caplan et al reportaron un grupo de pacientes con sarcoidosis con linfadenopatía hiliar bilateral e inflamación periarticular de los tobillos, no asociado a eritema nodoso, reconocida como una de sus variantes. El síndrome de Löfgren es considerado una condición autolimitada que generalmente se resuelve en tres meses, frecuentemente tienen dolor e inflamación en articulaciones, que requieren AINEs, los esteroides raramente son utilizados. A pesar de esto 8% de los pacientes tienen síntomas activos dos años después del diagnóstico y 6% tienen episodios de sarcoidosis recurrente 2-20 años después del diagnóstico. La severidad del síndrome también puede variar según la raza¹².

Múltiples enfermedades pueden simular la clínica e histología de la sarcoidosis. El diagnóstico diferencial depende

del cuadro clínico, que fundamentalmente incluye las adenopatías mediastínicas (tuberculosis, linfoma y metástasis) y las enfermedades que afectan al intersticio pulmonar (tuberculosis, neoplasias, alveolitis alérgica extrínseca, neumoconiosis y enfermedades intersticiales idiopáticas). La realización de algunas exploraciones complementarias se ha justificado por su utilidad para descartar estas enfermedades, potencialmente graves. La demostración de adenopatías hiliares bilaterales en pacientes asintomáticos con exploración física normal o con eritema nodoso o uveítis debería ser considerada como sarcoidosis, sin precisar confirmación histológica, en países donde no es prevalente la tuberculosis. Hallazgos atípicos como adenopatías unilaterales, derrame pleural o picos febriles persistentes deben hacer sospechar otras enfermedades, en dicho caso se recomienda la práctica de las pruebas de imagen y documentación histológica¹⁰.

El diagnóstico de sarcoidosis se establece por una clínica compatible, presentación radiológica y evidencia histopatológica de granulomas no-caseificantes en biopsia (sin organismos o partículas). En todos los casos debería realizarse biopsia en el órgano más accesible, como piel o ganglios linfáticos. La broncoscopia con biopsia transbronquial otorga un diagnóstico en 85% de casos y es útil en linfadenopatía hiliar estadio I⁴.

La necesidad de un estudio histológico en el estadio radiológico I con presencia de síntomas mínimos y una TAC pulmonar sin alteraciones parenquimatosas, depende de la prevalencia local de cuadros infecciosos por micobacterias mimetizantes. En países con elevada prevalencia de tuberculosis es mandatorio un estudio histológico de ganglios hiliares/mediastínicos¹³.

A pesar de los nuevos enfoques en la obtención de material para estudio histológico, como aspiración transbronquial por aguja, la mediastinoscopia sigue siendo la prueba de oro, a pesar de las posibles morbilidades asociadas. Los ganglios linfáticos superficiales, también puede ser biopsiados. Cuando las lesiones de eritema nodoso no presentan granulomas se puede sospechar de un proceso reactivo¹³.

La actividad en la sarcoidosis se define como la formación continua de granulomas. Sin embargo, la sarcoidosis activa puede tener poca repercusión clínica y no implica la administración de tratamiento si el grado de disfunción orgánica no lo requiere¹⁰.

En la mayoría de los pacientes remite de forma espontánea o mediante tratamiento con glucocorticoides, sin dejar secuelas o sólo disfunciones leves. En el 10-20% de los casos la enfermedad evoluciona hacia fibrosis pulmonar con hipertensión pulmonar, lesiones cutáneas deformantes, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal por nefrocalcinosis, alteraciones visuales o hipertensión portal. La mortalidad es inferior al 5% en la mayoría de series. El síndrome de Löfgren es la forma de sarcoidosis con mejor

pronóstico. En un estudio que incluyó a 155 pacientes con sarcoidosis, el 96% de los pacientes con eritema nodoso no tenía actividad a los dos años del diagnóstico, mientras que en el grupo sin eritema nodoso sólo el 44% no presentaba actividad¹⁴.

La recaída es frecuente durante la reducción del tratamiento con glucocorticoides, especialmente cuando la duración del tratamiento es inferior a un año. La recidiva después de la remisión espontánea es rara¹⁴.

En el tratamiento el uso de glucocorticoides mejora la clínica y la función pulmonar, sin embargo no se ha confirmado que modifiquen la evolución de la enfermedad a largo plazo¹⁵. La pauta habitual es administrar 0.5mg/kg/día de prednisona para la sarcoidosis pulmonar y 1mg/kg/día para la extrapulmonar, seguida de una disminución lenta y progresiva. En general no es necesario tratar los síntomas sistémicos, pero a veces la magnitud de la fiebre, astenia o pérdida de peso obligan a optar dicho tratamiento. Se ha reportado que sólo el 20% de los pacientes tiene afección pulmonar suficientemente grave como para iniciar tratamiento de inmediato con glucocorticoides; del 80% restante la mitad mejora espontáneamente tras seis meses de observación sin tratamiento, y la otra mitad responde bien al tratamiento iniciado en ese momento.

En el estadio I se recomienda tratar sólo a los pacientes que presentan signos funcionales de obstrucción bronquial. En los casos de afección del parénquima pulmonar (estadios II y III) se administra tratamiento a los pacientes con síntomas respiratorios y a los asintomáticos con alteración de la función pulmonar. En los pacientes asintomáticos con afección del parénquima pulmonar y función normal o mínimamente alterada, debe establecerse un período de observación de 3 a 6 meses, e introducir tratamiento en caso de persistencia de las alteraciones radiológicas o deterioro de la función pulmonar. Asimismo, se aconseja ensayar el tratamiento en los pacientes en estadio IV, aunque en general responden mal a los glucocorticoides¹⁰.

La administración de cloroquina fue efectiva en pacientes con sarcoidosis cutánea, hipercalcemia, hipercalciuria y en la neurosarcoidosis refractaria a corticoides¹⁶. El metotrexate administrado a dosis de 7.5 a 15mg por semana ha mostrado ser útil y bien tolerado por los pacientes con sarcoidosis pulmonar, muscular y cutánea, ya que permite un ahorro significativo de glucocorticoides¹⁷. La azatioprina parece útil como fármaco ahorrador de glucocorticoides, pero no se ha demostrado efectiva en los pacientes que no han respondido al tratamiento con los mismos¹⁸.

Teniendo en cuenta la producción de citoquinas, se ha valorando la utilidad de los antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF- α); al parecer infliximab podría unirse al arsenal terapéutico para la sarcoidosis extratorácica, excluyendo la

tuberculosis antes y durante el tratamiento¹⁹. En algunos casos también se ha propuesto el trasplante de pulmón²⁰.

La artritis aguda suele ser autolimitada, evolucionando correctamente con reposo, con la elevación de las extremidades y la administración de AINEs; algunos pacientes pueden precisar glucocorticoides para mejorar su afección osteoarticular. El metotrexate también ha mostrado ser eficaz.

Cuando la artritis crónica no mejora con las medidas previas está indicada la sinovectomía. La evolución favorable del síndrome de Löfgren implica que el tratamiento debe ser conservador y puede administrarse yoduro potásico o antiinflamatorios. La osteopenia y la osteoporosis causada por los glucocorticoides pueden prevenirse o tratarse, como es habitual, monitorizando con frecuencia el calcio urinario y sérico²¹.

Con respecto al pronóstico, la remisión ocurre en más de la mitad de los pacientes a partir de los tres años de diagnóstico, dos terceras partes en la primera década, con pocas o ninguna consecuencia. Desafortunadamente hasta la tercera parte de los pacientes tienen enfermedad persistente, dando lugar a deterioro de órganos importantes. Menos del 5% de pacientes mueren de sarcoidosis, debido al compromiso cardíaco o neurológico, o falla respiratoria por la fibrosis pulmonar. Los corticoides son el principal tratamiento. En general, se requiere de 6 a 9 meses, recomendándose una dosis de 30-40mg/d, con una disminución progresiva de 5mg/d hasta 10-20mg/d, como mantenimiento por meses. Diferentes alternativas pueden ser consideradas para aquellos que no toleran los corticoides. Algunos individuos con sarcoidosis no requieren tratamiento. La decisión de iniciar el tratamiento depende del sitio y severidad del órgano comprometido⁴.

Como mencionamos anteriormente la evolución del síndrome de Löfgren generalmente es benigna y autolimitada. El tratamiento es sintomático, requiere el uso de antiinflamatorios no esteroideos y reposo. Ocasionalmente pueden ser necesarios los corticoides a dosis iniciales de 15-40mg/d con disminución progresiva. Algunos pacientes pueden presentar recurrencias posteriores a la suspensión de corticoides, requiriendo una terapia más prolongada con dosis bajas de corticoides²².

CONCLUSIÓN

La sarcoidosis es un desorden inflamatorio multisistémico, de etiología no determinada, que tiene una gran variedad de manifestaciones. A menudo hay retraso en el diagnóstico y tratamiento porque no existen criterios diagnósticos. Hasta el momento los corticoides son de elección en el tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. IANNUZZI MC, RYBICKI BA, TEIRSTEIN AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2153-65.
2. NEWMAN LS, ROSE CS, BRESNITZ EA, ROSSMAN MD, BARNARD J, FREDERICK M, et al; ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis: environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(12):1324-30.
3. CHEN ES, SONG Z, WILLETT MH, HEINE S, YUNG RC, LIU MC, et al. Serum amyloid A regulates granulomatous inflammation in sarcoidosis through toll-like receptor-2. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(4):360-73.
4. IANNUZZI MC, FONTANA JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA.* 2011;305(4):391-9.
5. MÜLLER-QUERNHEIM J, SCHÜRMMANN M, HOFMANN S, GAEDE KI, FISCHER A, PRASSE A, et al. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):391-414.
6. CO DO, HOGAN LH, II-KIM S, SANDOR M. T cell contributions to the different phases of granuloma formation. *Immunol Lett.* 2004;92(1-2):135-42.
7. CHEN ES, MOLLER DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2008;29(3):365-77, vii Review.
8. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):736-55.
9. ANBROSIO C, MALCATA A. Síndrome de Löfgren: a importância radiográfica torácica. *Acta Reumatol Port.* 2009;34(2B):426-30.
10. VALVERDE J, GARCÍA C. Sarcoidosis. *Medicine.* 2009;10(33):2192-8.
11. JUDSON MA, THOMPSON BW, RABIN DL, STEIMEL J, KNATTEREUD GL, LACKLAND DT, et al; ACCESS Research Group. The diagnostic pathway to sarcoidosis. *Chest.* 2003;123(2):406-12.
12. OHTA H, TAZAWA R, NAKAMURA A, KIMURA Y, MAEMONDO M, KIKUSHI T, et al. Acute-onset sarcoidosis with erythema nodosum and polyarthralgia (Löfgren's syndrome) in Japan: a case report and a review of the literature. *Intern Med.* 2006;45(9):659-62.
13. LUH SP, WU TC, WANG YT, TSAO TC, CHEN JY. Experiences and benefits of positron emitted tomography-computed tomography (PET-CT) combined with video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) in the diagnosis of stage 1 sarcoidosis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2007;8(6):410-5.
14. MAÑÁ J, BADRINAS F, MANRESA F, VALVERDE J, FERNÁNDEZ-NORQUÉZ F. Factores predictivos de persistencia de actividad de la sarcoidosis a los 2 años del diagnóstico. *Med Clin (Barc).* 1991;97(20):769-73.
15. JOHNS CJ, MICHELE TM. The clinical management of sarcoidosis. A 50-year experience at the Johns Hopkins Hospital. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(2):65-111.
16. SHARMA OP. Effectiveness of chloroquine and hydroxychloroquine in treating selected patients with sarcoidosis with neurological involvement. *Arch Neurol.* 1998;55(9):1248-54.
17. BAUGHMAN RP, LOWE REE. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax.* 1999;54(8):742-6.
18. LEWIS SJ, AINSLIE GM, BATEMAN ED. Efficacy of azathioprine as second-line treatment in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):87-92.
19. BAUGHMAN RP, DRENT M, KAVURU M, JUDSON MA, COSTABEL U, DU BOIS R, et al; Sarcoidosis Investigators. Infliximab therapy in patients with chronic sarcoidosis and pulmonary involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(7):795-802.
20. NUNLEY DR, HATTLER B, KEENAN RJ, IACONO AT, YOUSEM S, et al. Lung transplantation for end-stage pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 1999;16(1):93-100.
21. HOURS S, NUNES H, KAMBOUCHNER M, UZUNHAN Y, BRAUNER MW, VALERY D, et al. Pulmonary cavity sarcoidosis: clinico-radiologic characteristics and natural history of a rare form of sarcoidosis. *Medicine (Baltimore).* 2008;87(3):142-51.
22. PETERSON T. Sarcoid and erythema nodosum arthropathies. *Baillière's Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000;14(3):461-76.