

Sarkoidoza

Sarcoidosis

Katarzyna Jankiewicz-Ziobro, Michał Banaś, Anna Kotulska, Eugeniusz J. Kucharz

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach,
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

Słowa kluczowe: sarkoidoza, nieserowacający ziarniniak.

Key words: sarcoidosis, noncaseating granulomatous.

Streszczenie

Sarkoidoza jest uogólnioną chorobą o nieznannej etiologii, którą charakteryzuje tworzenie się nieserowacających ziarniniaków w obrębie wielu narządów. Najczęściej w przebiegu procesu zapalnego dochodzi do zajęcia płuc (prawie 90% przypadków). Inne narządy, takie jak węzły limfatyczne, wątroba, skóra i oczy, mogą być także objęte sarkoidozą. Postać ostra, nazywana inaczej zespołem Löfgrena, stanowi 5% przypadków sarkoidozy. Charakteryzuje się zajęciem węzłów chłonnych wnękowych, rumieniem guzowatym i zapaleniem stawów.

Najczęstszymi objawami sarkoidozy są osłabienie, kaszel, zaburzenia oddychania oraz ból w klatce piersiowej. U prawie 92% pacjentów stwierdza się zmiany w badaniach radiologicznych płuc, na podstawie których można określić stopień sarkoidozy.

Leczenie sarkoidozy jest trudne i zależy od przebiegu choroby. Powszechnie stosowane są glikokortykosteroidy, zwłaszcza w sarkoidozie oczu, układu nerwowego, serca, wysokiej hiperkalcemii oraz w II i III stadium choroby. Ostatnio inne leki, takie jak metotreksat, cyklosporyna, hydroksychlorochina, chinolony, są przedmiotem wielu badań klinicznych. Rokowanie w sarkoidozie zależy od stopnia choroby. Najlepiej rokuje postać ostra oraz I stopień choroby.

Sarkoidoza po raz pierwszy została opisana przez Hutchinsona w 1877 r. [1], na podstawie przypadku pacjenta ze skórą postacią choroby. Następne lata przyniosły kolejne opisy: w 1899 r. Boeck, a później, w 1916 r. Schumana, które pozwoliły na przedstawienie sarkoidozy jako choroby uogólnionej, w przebiegu której dochodzi do zajęcia wielu narządów. Te obser-

Summary

Sarcoidosis is a systemic disorder of unknown origin. It is characterized by a noncaseating granulomatous. Many organs can be affected, but the most frequently lungs (almost 90% cases of sarcoidosis). The other organs: lymph nodes, liver, skin and eyes are often involved too. 5% cases of sarcoidosis can be acute with hilar adenopathy, erythema nodosum, fever and articular manifestation and it is called Löfgren's syndrome.

The most common symptoms and signs of sarcoidosis are: fatigue, malaise, cough, shortness of breath and chest pain. Almost 92% patients have abnormal chest roentgenograms. In based on this roentgenograms are distinguished four stages of disease.

The treatment in sarcoidosis is difficult and depends on manifestation of disease. Adrenal corticosteroids are commonly used in ocular, neurologic or cardiac sarcoidosis, malignant hypercalcemia and II, III pulmonary stage disease. Recently variety of other pharmacologic approaches has been proposed, for example methotrexate, cyclosporine, hydroxychloroquine, quinolones.

Prognosis in sarcoidosis depends on stage of disease. The best prognosis have patients with I stage sarcoidosis and with Löfgren's syndrome.

wacje doprowadziły do zdefiniowania sarkoidozy jako choroby przewlekłej, uogólnionej, ziarniniakowej, o nieznannej etiologii, w przebiegu której najczęściej narządem objętym zmianami są płuca. Często objawom płucnym towarzyszą zmiany w obrębie oczu, skóry, węzłów chłonnych, wątroby, śledziony, serca i innych narządów.

Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Jankiewicz-Ziobro, Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląska Akademia Medyczna, ul. Ziołowa 45/47, 40-635 Katowice

Praca wpłynęła: 22.11.2004 r.

Epidemiologia i patogeneza

Sarkoidoza jest chorobą występującą w różnym wieku, u osób różnych płci i ras. Niektóre badania wskazują jednak, że częściej przypadki choroby zdarzają się u osób rasy czarnej niż u białej, a także u kobiet niż u mężczyzn [2]. Sarkoidoza spotykana jest częściej w Skandynawii, natomiast rzadziej w Japonii, Indiach, Hiszpanii czy Ameryce Południowej [3].

Częste występowanie sarkoidozy na określonych terenach geograficznych przyczyniło się do powstania hipotezy o zależności występowania choroby od czynników środowiskowych. Etiologia sarkoidozy pozostaje jednak nieznaną. Uważa się, że wiele czynników może mieć wpływ na ujawnienie się choroby, a wśród nich czynniki infekcyjne, genetyczne, występowanie antygenów HLA-B8 i HLA-DR3. U pacjentów posiadających antygen HLA-B8 występuje większe prawdopodobieństwo ujawnienia się choroby w postaci rumienia guzowatego i zapalenia stawów [4], a u posiadających antygen HLA-DR3 tylko zapalenia stawów [5].

Immunopatogeneza

W przebiegu sarkoidozy dochodzi do gromadzenia się jednojądrowych komórek zapalnych, głównie limfocytów T pomocniczych i makrofagów. Następstwem tego procesu jest tworzenie się ziarniniaków. Typowy ziarniniak sarkoidalny jest strukturą zbitą, złożoną ze skupisk makrofagów otoczonych przez pierścieni limfocytów T pomocniczych. Jest dobrze odgraniczony i zawiera komórki olbrzymie [6]. Do nadmiernej proliferacji limfocytów T dochodzi w narządach zajętych procesem chorobowym. Jednocześnie badania laboratoryjne mogą wykazywać prawidłowe stężenia limfocytów T w surowicy krwi. Proliferacja limfocytów T regulowana jest przez interleukinę 2, czynnik wzrostu limfocytów oraz aktywne limfocyty T z otoczenia.

Limfocyty T w sarkoidozie odgrywają podwójną rolę: rozpoznają antygen oraz wzmacniają miejscową odpowiedź komórkową. Mają one charakter oligoklonalny, z przewagą limfocytów CD4, prezentują na swojej powierzchni α/β receptory rozpoznające antygeny w kontekście cząsteczek klasy II układu zgodności tkankowej. W badaniach skandynawskich u chorych z wyjątkowo aktywną postacią choroby stwierdzono występowanie limfocytów T o typie V α 2.3 receptora. Grupa tych pacjentów wykazywała ponadto ekspresję HLA-DR3, DQ2.3 [7]. Wskazuje to, że w rozwoju choroby może dochodzić do współwystępowania pojedynczego antygeny ze specyficzną cząsteczką prezentującą antygen. Biorąc jednakże pod uwagę, że większość pacjentów z sarkoidozą nie wykazuje zwiększenia liczby komórek T o charakterze oligoklonalnym, należy przypuszczać, że w przebiegu sarko-

idozy stwierdza się prezentację wielu epitopów rozpoznawanych przez różne klony limfocytów T. W przebiegu choroby następuje współdziałanie komórek T oraz innych komórek odpornościowych, takich jak makrofagi, komórki tuczne, cytotoksyczne. Wśród wymienionych znaczną rolę wydają się odgrywać makrofagi, które u chorych na sarkoidozę wytwarzają znaczne ilości TNF- α , interleukiny-6 i interleukiny-1 β . W następstwie niekontrolowanej produkcji chemokin dochodzi do aktywacji zapalenia, czego skutkiem jest zwiększenie przepuszczalności tkankowej, tworzenia nacieków komórkowych, miejscowego namnażania komórek. W wyniku tych procesów powstają ziarniniaki.

W przebiegu sarkoidozy oprócz nadmiernej odpowiedzi komórkowej stwierdza się także uaktywnienie procesów odpowiedzi humoralnej. Obserwowana jest hiperglobulinemia w 50% przypadków. Wśród immunoglobulin znajdują się przeciwciała przeciw różnym czynnikom infekcyjnym oraz przeciwciała klasy IgM przeciw komórkom T [6].

Postacie kliniczne

Klinicznie sarkoidoza może występować w postaci ostrej i przewlekłej.

Postać ostra, nazywana inaczej zespołem Löfgrena, spotykana jest głównie u młodych kobiet, charakteryzuje się występowaniem triady objawów: adenopatii obu węzł płucnych, rumienia guzowatego i zapalenia stawów, głównie skokowego. Z innych objawów wymienić należy gorączkę, zmęczenie, ogólne złe samopoczucie, brak łaknienia, utratę masy ciała. Ostra postać często ulega samowyleczeniu i jest jedną z najlepiej rokujących postaci sarkoidozy.

Postać przewlekła dotyczy prawie 95% wszystkich przypadków choroby. Narządem najczęściej objętym zmianami chorobowymi są płuca.

Sarkoidoza płuc

U pacjentów z płucną postacią choroby spotykamy takie objawy, jak suchy kaszel, duszność, ból w klatce piersiowej. Od 30 do 60% przypadków sarkoidozy płuc przebiega bezobjawowo i rozpoznawane jest przypadkowo w trakcie rutynowych badań radiologicznych klatki piersiowej [8, 9]. Zmiany w badaniach radiologicznych opisywane są u 90% chorych [6]. Dotyczą one najczęściej pęcherzyków płucnych, małych oskrzeli i małych naczyń krwionośnych. Ograniczenie przepływu powietrza jest najczęstszym objawem patofizjologicznym [10]. U ponad 10% pacjentów dochodzi do zmian w drzewie oskrzelowym i pęcherzykach płucnych, które powodują objawy przypominające astmę [11]. U ok. 10% chorych może dojść do włóknienia tkan-

ki mięszonej płuc, które doprowadza do nieodwracalnego ich zniszczenia.

Sarkoidoza węzłów chłonnych

Narządem równie często zajęтым procesem zapalnym co płuca są węzły chłonne, zwłaszcza węzły śródpiersiowe, węzły wnek oraz węzły przytchawicze. Często powiększone są także węzły obwodowe, zwłaszcza szyjne, pachowe, pachwinowe. Są one niebolesne, nie zlepiają się w pakiety, nie ulegają owrzodzeniu.

Pozostałe narządy, takie jak skóra, oczy, mięsień sercowy, ośrodkowy układ nerwowy, nerki, wątroba, znacznie rzadziej są opisywane w literaturze pod względem częstości ujawniania się zmian sarkoidalnych. Ze względu jednak na różnorodność objawów i niebezpieczeństwo powikłań należy każdy narząd, który może być objęty procesem zapalnym, ocenić z należytą uwagą i starannością.

Sarkoidoza skóry

Sarkoidoza skóry jest spotykana u prawie 25% chorych [12]. Zmiany skórne mogą przybierać różne formy: rumienia guzowatego, tarczki, wykwitów plamisto-grudkowych, guzków podskórnych oraz *lupus pernio*. Rumień guzowaty nie jest specyficzny dla sarkoidozy, ale bardzo często występuje, głównie na przedniej części kończyn dolnych. Tarczki możemy spotkać najczęściej na twarzy, pośladkach, kończynach. Wykwity plamisto-grudkowe zlokalizowane są głównie wokół oczu i nosa, na plecach i kończynach, guzki podskórne głównie na tułowiu i kończynach, *lupus pernio* natomiast na nosie, policzkach, wargach, uszach, palcach i kolanach.

Sarkoidoza oczu

Sarkoidalne zmiany w obrębie narządu wzroku dotyczą ok. 25% chorych [12] i czasem mogą doprowadzać do utraty wzroku. Proces zapalny obejmuje wiele struktur gałki ocznej, głównie naczyniówki, tęczówki, ciała rzęskowego. Bardzo często dochodzi do przedniego zapalenia naczyniówki, którego objawami są nieostre widzenie, łzawienie, światłowstręt. Zmiany mogą obejmować także spojówkę oraz rogówkę, doprowadzając do ich zapalenia.

Sarkoidoza górnych dróg oddechowych

Proces zapalny dotyczy głównie błony śluzowej nosa, co objawia się uczuciem zatykania nosa. W mniejszym stopniu zajęte mogą być migdałki, krtań. Zmiany w krtani dotyczą nagłośni i okolicy wokół strun głosowych, co objawia się dusznością, chrypką, świszczącym

oddechem, świstem krtaniowym. Niebezpiecznym powikłaniem może być całkowita niedrożność.

Sarkoidoza układu nerwowego

Zmiany zapalne mogą dotyczyć wielu struktur, jednak najczęściej dochodzi do zajęcia nerwów czaszkowych, szczególnie nerwu twarzewego i wzrokowego [13]. Równie często procesem zapalnym objęte są inne struktury ośrodkowego układu nerwowego, takie jak podwzgórze czy opony mózgowo-rdzeniowe [14]. Rzadziej zajęty jest rdzeń kręgowy, nerwy obwodowe oraz mięśnie. U 5% chorych spotykamy się z objawami neurologicznymi [15].

Sarkoidoza nerek

Zajęcie nerek rzadko objawia się klinicznie. Częściej obserwuje się zaburzenia metabolizmu wapnia, związane z jego wzmożonym wchłanianiem w jelitach, spowodowanym wysokim stężeniem 1,25-dihydroksykalcyferolu, produkowanego przez makrofagi w ziarniniakach. Prowadzi to do występowania hiperkalciurii z hiperkalcemią lub bez niej. Proces ten może doprowadzić do zwapnienia nerek i ich niewydolności [16].

Sarkoidoza wątroby

Równie rzadko obserwujemy objawy kliniczne w przypadku objęcia procesem zapalnym wątroby, mimo że badania histopatologiczne wskazują na zajęcie tego narządu w 40–70% [12].

Sarkoidoza układu szkieletowo-mięśniowego

Zmiany w układzie szkieletowo-mięśniowym spotykamy u ok. 10% pacjentów chorujących na sarkoidozę. We wczesnym okresie choroby, do 6. mies. jej trwania, stan zapalny dotyczy głównie stawów skokowych, kolanowych, łokciowych, nadgarstkowych oraz stawów międzypaliczkowych bliższych; towarzyszy mu rumień guzowaty. W tym okresie nie obserwujemy zmian w badaniach radiologicznych. W późniejszym okresie choroby, po 6. mies., najczęściej zajęte są stawy: kolanowy, łokciowy i stawy międzypaliczkowe bliższe. W badaniach radiologicznych widoczne są torbiele w okolicach wzrostowych, a zapaleniu stawów towarzyszą zmiany skórne charakterystyczne dla przewlekłej sarkoidozy.

W mięśniach, podobnie jak w wątrobie, biopsja narządu często wykazuje obecność ziarniniaków sarkoidalnych, jednak objawy kliniczne występują rzadko. Opisywane były jednak przypadki zapalenia wielomięśniowego i miopatii [6].

Sarkoidoza ślinianek

Z innych narządów, w których sarkoidoza może wywoływać dość charakterystyczne objawy, należy jesz-

cze wymieni ć ślinianki. Zawsze ulegają one zajęciu obustronnie, są twarde, gładkie, niebolesne.

Rozpoznanie

Rozpoznanie sarkoidozy, szczególnie na początku choroby, może być trudne zwłaszcza gdy obserwujemy nietypowy przebieg choroby, bez zajęcia płuc. Także objawy płucne bez charakterystycznych zmian w obrazie radiologicznym mogą sprawiać wiele trudności, ponieważ objawy płucne występujące w sarkoidozie nie są charakterystyczne i mogą występować w wielu innych schorzeniach układu oddechowego.

Badania obrazowe

Zmiany w badaniu radiologicznym klatki piersiowej stwierdza się u 95% chorych. Na ich podstawie powstał podział sarkoidozy na 4 typy, na podstawie których ustala się strategię leczenia, rokowanie i różnicowanie sarkoidozy:

- typ 0 – przedstawia prawidłowy obraz radiologiczny w odosobnionej sarkoidozie narządów pozapłucnych,
- typ I – przedstawia limfadenopatię obu węzł płucnych,
- typ II – limfadenopatia obu węzł płucnych z zajęciem tkanki płucnej,
- typ III – zajęcie płuc bez limfadenopatii,
- typ IV – zwłóknienie płuc z nieodwracalnym upośledzeniem ich czynności.

Badania pracowniane

Najpewniejsze rozpoznanie można jednak postawić na podstawie biopsji narządu zajętego procesem chorobowym. Wykrycie ziarniniaka sarkoidalnego w biopsji komórkowym daje pewność postawienia prawidłowej diagnozy. Dlatego też w jednej z prac Kvale i wsp. [17], odpowiadając na zadane pytanie, czy *trudno jest diagnozować sarkoidozę*, stwierdzili, że najłatwiej i najszybciej można rozpoznać sarkoidozę skóry, ponieważ wykonanie biopsji zmian na skórze jest powszechnie dostępne, co daje możliwość otrzymania wyników badania histopatologicznego wcześniej niż w każdej innej postaci sarkoidozy.

Innymi badaniami, które mogą pomóc w rozpoznaniu sarkoidozy, są scyntygrafia płuc z galem 67 (dobrze uwidacznia powiększone węzły chłonne i inne pozapłucne ogniska zapalne) oraz badanie popłuczyn oskrzelikowo-pęcherzykowych, wykazujące podwyższony odsetek limfocytów, głównie limfocytów T. W badaniach laboratoryjnych surowicy krwi w przebiegu sarkoidozy obserwujemy przyspieszenie opadania czerwonych krwinek, zwłaszcza w postaci ostrej, limfocytopenię, eozynofilię, hiperglobulinemię oraz podwyższo-

ne stężenie enzymu konwertującego angiotensynę. Stężenie enzymu konwertującego w surowicy krwi jest użyteczne nie tylko w rozpoznawaniu sarkoidozy, ale także w monitorowaniu jej leczenia [18].

Leczenie

Leczenie sarkoidozy jest trudne i pozostaje ciągle przedmiotem wielu badań klinicznych. Obecnie leczeniem z wyboru jest stosowanie glikokortykosteroidów, natomiast inne leki, takie jak metotreksat, hydroksychlorochina, cyklosporyna, azatiopryna, inhibitory TNF- α są ciągle badane pod względem skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu sarkoidozy.

Glikokortykosteroidoterapię rozpoczyna się od II okresu choroby, jeśli pogarsza się czynność płuc, w hiperkalcemii i hiperkalciurii, jeżeli procesem zapalnym objęty jest narząd wzroku, wątroba, ośrodkowy układ nerwowy, mięsień sercowy oraz przy zwiększonej aktywności choroby. Zaleca się podawanie prednizonu w dawce 1 mg/kg masy ciała przez 4–6 tyg., z powolnym zmniejszaniem dawki przez 2–3 mies.

W wyborze leczenia ważne jest także indywidualne spojrzenie na pacjenta, na jego stan kliniczny, zaawansowanie procesu zapalnego oraz tolerancję leków [19]. Należy także pamiętać, że wczesne rozpoczęcie leczenia jest kluczem w zapobieganiu procesowi włóknienia narządów [20].

W leczeniu sarkoidozy układu szkieletowo-mięśniowego korzystne jest stosowanie oprócz glikokortykosteroidów metotreksatu w dawce od 7,5 do 15 mg na tydz. [21]. Dobre rezultaty terapii metotreksatem obserwowano także w leczeniu sarkoidozy skóry [22].

Hydroksychlorochina jest wskazana w leczeniu przewlekłych zmian skórnych [23] oraz w hiperkalcemii [24].

W ostatnich latach powstało wiele prac, w których badano skuteczność antagonistów TNF- α w leczeniu sarkoidozy. Pritchard i wsp. [25] obserwowali zmniejszenie dolegliwości ze strony układu mięśniowo-szkieletowego, narządu wzroku, płuc, redukcję zmian w obrazie radiologicznym klatki piersiowej u 5 pacjentów poddanych leczeniu infliksymabem. Wiązało się to z możliwością zmniejszenia dawek przyjmowanych przez nich wcześniej leków. Yee i Pochapin [26] przedstawili opis przypadku 72-letniej pacjentki, u której po zastosowaniu infliksymabu obserwowano szybką poprawę ciężkiego stanu oraz normalizację zmian w badaniach laboratoryjnych i obrazowych. Podobną szybką poprawę u chorej leczonej infliksymabem obserwowali Roberts i wsp. [27]. Po miesiącu terapii uzyskali oni normalizację parametrów płucnych i ustąpienie stanu zapalnego naczyń, redukując jednocześnie dawki azatiopryny i prednizonu. Inhibitory TNF- α nie uzyskały rejestracji w leczeniu

sarkoidozy, jednak rezultaty ich działania pozwalają mieć nadzieję na skuteczniejsze możliwości jej leczenia.

Innym lekiem, który daje pomyślne rezultaty u chorych na sarkoidozę, jest talidomid. Banghman i wsp. [28] udowodnili, że talidomid jest skuteczny w leczeniu przewlekłej sarkoidozy skóry i może stanowić alternatywę dla leczenia glikokortykosteroidami.

Rokowanie

Rokowanie w sarkoidozie zależy od postaci choroby i stopnia zaawansowania. Najbardziej pomyślnie rokuje ostra postać sarkoidozy oraz typ I. Najpoważniejsze konsekwencje wiążą się z włóknieniem narządów, które może prowadzić do ich niewydolności. Śmiertelność wynosi 5%.

Sarkoidoza – choroba układowa, której leczenie jest trudne i nieraz nie przynosi oczekiwanych efektów, niewątpliwie wpływa na obniżenie komfortu życia chorych, powodując występowanie innych objawów, niż te bezpośrednio łączące się z samym procesem zapalnym. Problem ten poruszyli Cox i wsp. [29], pokazując, jak ważna jest edukacja pacjenta chorego na sarkoidozę, dobry kontakt z lekarzem, szczególnie w kontekście wysokiej częstotliwości występowania zaburzeń nastroju u tych chorych czy powikłań wynikających z np. nieprzeprzeżania higienicznego trybu życia.

Pomimo tylu faktów i badań przedstawianych każdego roku przez naukowców, sarkoidoza pozostaje nadal tematem otwartym dla świata nauki. Ciągłe trwają poszukiwania doskonalszych metod diagnostycznych oraz leków dających szersze możliwości leczenia.

Piśmiennictwo

- Hutchinson JA. Illustrations of clinical surgery. Vol. 1. London, England: J & A Churchill, 1877: 42.
- Rybicki BA, Major M, Popovich J. Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 234-41.
- Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA* 2003; 24: 3300-3.
- Fitzgerald AA, Davis P. Arthritis, hilar adenopathy, erythema nodosum complex. *J Rheumatol* 1982; 9: 935-8.
- Krause A, Goebel KM. Class II MHC antigen (HLA DR3) predisposes to sarcoid arthritis. *J Clin Lab Immunol* 1987; 24: 25-7.
- Crystal RG. Sarcoidosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. (eds). McGraw Hill, New York, 2001: 1969-74.
- Grunewald J, Janson CH, Eklund A, et al. Restricted V alpha 2.3 gene usage by CD4+ T lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from sarcoidosis patients correlates with HLA-DR3. *Eur J Immunol* 1992; 22: 129-35.
- Pietinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiological study. *Sarcoidosis* 1995; 12: 61-7.
- Wells A. High resolution computed tomography in sarcoidosis: a clinical perspective. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1998; 15: 140-6.
- Harrison BD, Shaylor JM, Stokes TC, et al. Airflow limitation in sarcoidosis – a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 1991; 85: 59-64.
- Stjernberg N, Thunell M. Pulmonary function in patients with endobronchial sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1984; 215: 121-6.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 1224-34.
- Stern BJ, Krumholz A, Johns C, et al. Sarcoidosis and its neurological manifestation. *Arch Neurol* 1985; 42: 909-17.
- Burns TM. Neurosarcoidosis. *Arch Neurol* 2003; 60: 1166-8.
- Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis; review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med* 1977; 87: 336-45.
- Fuss M, Pepersack T, Gillet C, et al. Calcium and vitamin D metabolism in granulomatous diseases. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 28-36.
- Kvale PA. Is it difficult to diagnose sarcoidosis? *Chest* 2003; 123: 330-2.
- Fraser CG, Struthers AD. Serum angiotensin-converting enzyme assays should be ubiquitously available. *Ann Clin Biochem* 2003; 40: 196-7.
- 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: 736-55.
- James DG. Sarcoidosis 2001. *Postgrad Med J* 2001; 77: 177-80.
- Kaye O, Palazzo E, Grossin M, et al. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid – sparing agent in the musculoskeletal manifestation of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 642-4.
- Henderson CA, Ilchysyn A, Curry AR. Laryngeal and cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *J R Soc Med* 1994; 87: 632-3.
- Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaga C, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1034-40.
- Adams JS, Diz MM, Sharma OP. Effective reduction in the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis associated hypercalcemia with short-course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 1989; 111: 437-8.
- Pritchard C, Nadarajah K. Tumor necrosis factor α inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 318-20.
- Yee AM, Pochapin MB. Treatment of complicated sarcoidosis with infliximab anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135: 27-31.
- Roberts SD, Wilkes DS, Burgett RA, et al. Refractory sarcoidosis responding to infliximab. *Chest* 2003; 124: 2028-31.
- Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227-32.
- Cox CE, Donohue JF, Brown CD, et al. The Sarcoidosis Health Questionnaire: a new measure of health-related quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 323-9.