

Granulomatosis símil sarcoidosis: reacciones sistémicas ante diferentes noxas

Sarcoid-like Granulomatosis: Systemic Reactions to Different Noxae

Rey, Darío R^{OR}; Sívori, Martín^{OR}

Recibido: 15/10/2024

Aceptado: 01/12/2024

Correspondencia

Darío Rey

Correo electrónico: darioraul.rey@gmail.com

RESUMEN

La sarcoidosis es una afección inflamatoria crónica de origen desconocido, caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos en el órgano comprometido. No existe una única causa para este padecimiento. La granulomatosis símil sarcoidosis se puede originar ante infecciones, tratamientos antitumorales y uso del cigarrillo electrónico. Considerar la posibilidad de su aparición ante estos escenarios.

Palabras clave: Sarcoidosis; Cigarrillo electrónico; Noxas

SUMMARY

Sarcoidosis is a chronic inflammatory condition of unknown origin, characterized by the presence of non-caseating granulomas in the affected organ. There is no single cause for this condition. Granulomatosis similar to Sarcoidosis can be caused by infections, antitumor treatments and use of electronic cigarettes. Consider the possibility of its appearance in these scenarios

Key words: Sarcoidosis; E-Cigarette; Noxae

La sarcoidosis es una afección inflamatoria crónica de origen desconocido, caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos en el órgano comprometido, que fue descrita por primera vez en 1869 por E. Besnier (1831-1909). Recién fue caracterizada por A. Bittorf (1876-1940), como un síndrome multiorgánico y fue a mediados del siglo XX cuando L. Siltzbach (1906-1980) redactó un texto de 750 páginas sobre esta misteriosa entidad.¹

En las últimas décadas, la aceptación incontrovertible es que no existe una única causa para este padecimiento. Posiblemente, cualquier antígeno (Ag) en un individuo propicio puede desencadenar la inflamación granulomatosa característica, a lo que se añade como riesgo la genética individual

y la exposición a drogas o noxas en el ambiente laboral.²⁻⁶

Los tratamientos inmunoterápicos han transformado, en pacientes con afecciones tumorales, la respuesta terapéutica ya que son más eficaces y poseen menor toxicidad que los anteriores tratamientos. El sistema inmunológico puede destruir y atacar los tumores malignos mediante diversas variedades de inmunomoduladores, como anticuerpos (Ac) dirigidos, inhibidores de puntos de control inmunológico (*check-point*) (ICI), inmunoterapias fundamentadas en células, vacunas y virus oncolíticos. No obstante, hay que reconocer que la inmunoterapia puede asociarse a sucesos perniciosos importantes. Estos eventos adversos

se interrelacionan con el sistema inmunológico al armonizar la inmunoterapia con otros agentes, reactivar enfermedades como la tuberculosis (TB), presentar desafíos en determinadas poblaciones de pacientes con trasplantes de órganos sólidos, en aquellos que padecen enfermedades autoinmunes y desarrollar la granulomatosis símil sarcoidosis (GSS).²⁻³

La inflamación granulomatosa no caseosa es considerada una reacción inmune tipo IV.²⁻³ Está formada por linfocitos T CD4 activados de manera aberrante por Ag extraños. Luego de esa interacción se diferencian a linfocitos T helper (Th1), y secretan interleuquina 2 (IL-2) e interferón gama (IFN- γ), además de quimioattractores como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) por los macrófagos.²⁻⁴ Se organizan así *clusters* o agrupamiento de histiocitos epitelioides y macrófagos, rodeados por células multinucleadas gigantes y linfocitos (granulomas no caseosos). Adicionalmente, linfocitos T helper 17 (Th17) han sido involucrados en la patogenia de la sarcoidosis.²⁻⁴

El término “GSS” describe una inflamación granulomatosa en el contexto de un cáncer o enfermedad autoinmune. La GSS puede ser confundida con las metástasis, o actividad de la enfermedad autoinmune debido a la captación en la tomografía con emisión de positrones (PET) y compromiso de ganglios linfáticos. Pero generalmente es asintomática y se devela a partir de hallazgos incidentales en el seguimiento de estas. Desde el punto de vista anatomopatológico, es indistinguible de la sarcoidosis; incluso algunos autores han acuñado la sigla DIRSS para las drogas inductoras de reacciones símil sarcoidosis.⁹ Puede afectar uno o múltiples órganos como la piel, pulmón, ganglios linfáticos, bazo, etc. Su inicio puede no ser concomitante a la administración de la droga e, incluso, puede manifestarse meses después de discontinuarla.

En razón tanto de la bibliografía al alcance, como de las innumerables posibilidades terapéuticas o de respuesta individual ante un Ag en particular, la revisión bibliográfica excede al propósito del artículo, por lo que se decidió componerlo en secciones para su mejor conocimiento, análisis y comprensión.

GSS Y COVID 19

La COVID 19 es una enfermedad inducida por el virus SARS-CoV-2. Los pacientes afectados por el

padecimiento en general desarrollan formas leves o moderadas, a no ser que presenten importantes comorbilidades o se traten de adultos mayores. Este virus ha sido vinculado por provocar un desorden del sistema inmunológico, lo que origina respuestas inadecuadas, como exacerbar la inflamación, así como producir una disfunción multivisceral. Al constituir una nueva afección de reciente aparición, se continúan confrontando sobre formas clínicas, evolución y conductas terapéuticas a fin de obtener resultados que permitan controlar este azote del ser humano.¹⁰

La COVID 19 puede presentar dos clases de fenómenos tipo GSS: inherentes al virus o vinculados con la vacunación. Si bien ambos son de muy escasa frecuencia, se ha publicado casuística al respecto para tener en consideración.

Behbahani y col. describieron un caso de neumonía por COVID 19 que desarrolló múltiples lesiones cutáneas cuya biopsia reveló una GSS. En otra publicación, el paciente afectado por COVID 19 desarrolló una GSS con lesiones nodulares y adenopatías hiliares y, en otra divulgación, aparición de un nódulo pulmonar GSS en un trasplantado renal. En todos los casos, los pacientes presentaban comorbilidades graves.¹¹⁻¹³

La vacuna contra la COVID 19 no está exenta de complicaciones, si bien no son muy frecuentes.¹⁴⁻²² Ghazal y col. han descrito nódulos símil lupus pernio, petequias, púrpuras, exantemas y fiebre análoga al dengue (considerar que es una afección viral).¹⁴ Numakura y col. relataron el caso de un paciente con una GSS multiorgánica con localizaciones ocular, pulmonar e hilar, así como elevación de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), después de recibir la primera dosis de BNT162b2 (Pfizer/BioNTech).¹⁵ Cazzato y cols. describieron una paciente con GSS peribucal después de administrársele una segunda dosis de BNT162b2 y en otra publicación apareció una GSS 3 meses después de la vacunación.¹⁶ Rademacher y col. publicaron dos casos de GSS que imitaban un Síndrome de Löfgren después de una segunda aplicación de vacuna y acaecidos entre tres y veintiocho días posteriores a esta, respectivamente.¹⁸ Las publicaciones de pacientes con linfadenopatías axilares unilaterales posvacunación COVID 19 han aumentado y existe una gran proporción en las exploraciones FDG-PET/TC.¹⁹⁻²⁰ McIntosh y col. han publicado que la vacunación intensiva contra COVID-19 ha mostrado, posinmunización, una

captación transitoria de FDG en ganglios axilares, supraclaviculares y cervicales homolaterales, lo que puede confundir la interpretación en pacientes con cáncer sometidos a PET/TC con FDG.²¹ Sugieren realizar el estudio al menos dos semanas posvacunación en pacientes con tumores cuya interpretación se predice eventualmente afectada por esta.²¹ Es inestimable efectuarla cuatro a seis semanas después de la inmunización, en razón de la inmunogenicidad de las vacunas de ARNm y el tiempo de resolución potencialmente más largo.²¹ Por último, se debe considerar la administración de la vacuna en el brazo contralateral a un cáncer unilateral para evitar involucrar la captación de FDG en el lado del tumor.²¹

Es obligatoria una exhaustiva anamnesis que comprenda el tipo y momento de vacunación contra la COVID 19 para evitar explicaciones equívocas de las imágenes. La existencia de un GSS en ganglios captadores de FDG muestra la necesidad de distinguir entre los riesgos relacionados con la vacuna y las enfermedades concomitantes recién diagnosticadas, en presencia de otras regiones ganglionares hipercaptantes.²²

GSS Y NEOPLASIAS

Se presume que las GSS son réplicas inmunológicas mediada por células T y macrófagos a marcadores tumorales malignos que provocan la formación de un granuloma en ganglios linfáticos.²³ Estas pueden ser debidas a etiologías infecciosas como no infecciosas. Cuando se asocia a tumores malignos se considera una GSS y se excluye el proceso infeccioso. Estas están referidas principalmente a los linfomas tipo Hodgkin, pero se pueden observar también en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).²³ Con frecuencia, las adenopatías por GSS, incluso en imágenes de alta resolución, son dificultosas de distinguir de las malignas. Su diagnóstico diferencial incluye linfomas, tuberculosis y sarcoidosis; su mayor ventaja diagnóstica se logra mediante la biopsia linfática.²⁴

Existe una comprensión limitada sobre el curso natural de la GSS y su incidencia en el pronóstico de malignidad y se indica que tienen mayor riesgo de ella pacientes con antecedentes de malignidad. Aunque existe la sugerencia de un mayor riesgo de cáncer en pacientes con sarcoidosis, en varios estudios los resultados son contradictorios. Bonifazi y col. efectuaron un metaanálisis sobre dieciséis estudios que incluyeron veinticinco mil pacientes

para definir y ponderar mejor la asociación entre sarcoidosis y cáncer.²⁵ Demostraron un riesgo significativamente mayor de cáncer dermatológico, hematológico, aparato digestivo superior, hígado y tumores de colon y recto.²⁵ El resultado de los autores, insinúa una asociación moderadamente significativa entre tumores y sarcoidosis.²⁵ Si bien no es frecuente la agrupación entre neoplasias y GSS, en la bibliografía inspeccionada existen publicaciones de distintos tumores de la economía y la subsiguiente reacción sarcoidal.²⁶⁻³³ En un estudio retrospectivo, multicéntrico y observacional, Murthi y cols. investigaron 133 pacientes que cumplieron los criterios del estudio al evaluar incidencia y características clínicas de pacientes con cáncer y biopsias que contienen GSS.³⁴ Los tumores más frecuentes coligados fueron los de piel (22,5 %), mama (20,3 %) y ganglios linfáticos (12,8 %).³⁴ El 18 % desarrolló GSS dentro del año del diagnóstico de cáncer; entre uno y cinco años, el 40,6 %; y, *a posteriori*, el 36,8 %.³⁴ La conclusión de los autores es que la GSS es un hallazgo patológico poco común en pacientes con cáncer y existe una asociación significativa entre una mayor supervivencia, la presencia de granulomas y la disminución de las metástasis.³⁴ Esta misma observación fue efectuada por Pastré y cols. quienes compararon 38 pacientes portadores de GSS confirmados mediante biopsia y un grupo control con sarcoidosis sistémica.³⁵ El estudio reveló compromiso torácico en todos los casos, habitualmente asintomáticos, con menos progresión lesional, y una evolución significativamente más benigna. Estas conclusiones podrían alegar verdaderas discrepancias en la fisiopatología, no señaladas todavía.³⁵

No obstante, Huh y cols., durante el seguimiento de la GSS relacionada con el cáncer en una cohorte de menor cuantía, no encontraron evidencias de sarcoidosis sistémica. En su mayoría, las lesiones disminuyeron o no se modificaron y el desarrollo de GSS no se asoció con la sobrevida general o la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con NSCLC.³⁶

GSS Y CIGARRILLO ELECTRÓNICO

El uso universal del cigarrillo electrónico (o vapeo), no está exento de que produzca lesiones en el parénquima pulmonar.³⁷ Esta patología incluye un amplio espectro: desde el «vidrio esmerilado», ostensible en los estudios radiológicos, hasta un síndrome respiratorio agudo del adulto (*distress*),

que puede ocasionar su internación en una unidad de terapia intensiva. Ello ha motivado tanto una publicación de la American Thoracic Society como revisiones de Werner, Marrocco y cols. que incluyó hasta enero de 2020, 2258 casos hospitalizados con sesenta decesos por vapeo.³⁷⁻³⁹

La aparición de una GSS pacientes que usan el dispositivo de vapeo, es de excepción. En 1999, Dicipinigaitis y cols. publicaron una observación de un adicto consuetudinario al *crack*, con disnea progresiva y cuyo completo examen, reveló opacidades pulmonares intersticiales bilaterales, adenopatía hilar, captación difusa pulmonar de Ga 67 y actividad de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), intensamente elevada. La biopsia de pulmón mostró infiltrado intersticial y perivascular de histiocitos que contenía material refringente posiblemente inhalado junto con la droga. Los ganglios linfáticos paratraqueales dilatados y reactivos, contenían similar material refringente. Los granulomas no necrosantes característicos de la sarcoidosis estaban ausentes en el tejido pulmonar. Refirieron que no se ha descrito anteriormente la asociación de inhalación crónica de *crack* con este grupo de hallazgos clínicos, típico de sarcoidosis.⁴⁰ En la bibliografía al alcance, la única publicación manifiesta corresponde a Soybel y cols. en la que una paciente presentó una remisión y recidiva de la GSS al suspender y reiniciar el vapeo.⁴¹ Morris y cols. han vinculado exacerbaciones de la sarcoidosis sistémica con una posible exposición causal sin coexistencia de desarrollar la enfermedad en sí.⁴²

GSS Y DROGAS

Debido a la incidencia de la GSS asociada a drogas (GSSD) se la clasifica generalmente en cuatro categorías: drogas antirretrovirales de alta actividad (HAART), interferones, ICI y antagonistas TNF- α .^{43, 44} Sin embargo, existen otros fármacos anticuerpos monoclonales (AcM) que pueden producir GSSD, como los inhibidores BRAF/MEK u otros.⁴⁴ En la revisión de la Organización Mundial de Salud se encontraron 55 drogas consideradas potencialmente inductoras de GSS de las cuales, el 45,4 % no estaban descriptas.⁴⁴ Típicamente mejora o se resuelve luego de la suspensión de la droga sospechada.⁴³ De manera similar a la sarcoidosis, la GSSD no necesariamente requiere tratamiento: puede ser asintomática, no afectar la calidad de vida, ni generar disfunción orgánica. Cuando no es así, se la debe tratar con regímenes similares a la

sarcoidosis. Sin embargo, la droga maliciada solo se debe suspender si ello es útil. Por ejemplo, en el tratamiento de un melanoma, se deben mantener los inhibidores BRAF/MEK en caso de desarrollar GSS y agregar terapia antigranulomatosa.⁴³

Se analizará a continuación cada uno de los principales grupos farmacológicos implicados en la aparición de GSSD.

GSSD POR ANTIRRETROVIRALES

El HAART es utilizado para tratar el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que deprime la población de linfocitos T CD4.⁴⁵ La disminución de linfocitos T CD4 en pacientes VIH genera remisión en pacientes con sarcoidosis preexistente.⁴⁶ Por el contrario, en pacientes VIH-positivos tratados con HAART, los CD4 aumentan a valores por encima de 150-200 células/uL, que puede desarrollar una GSS indistinguible de la sarcoidosis como parte de un síndrome inmunológico de reconstitución.^{43, 46} También los HAART pueden agravar una sarcoidosis previa.⁴⁶⁻⁴⁸ Varias drogas administradas en el HAART están asociadas a GSS, por lo que no es un efecto específico de una droga.⁴³ Aunque no siempre, puede aparecer entre nueve y veinte meses luego del inicio del HAART.^{43, 47} Lebrun y col. comunicaron un estudio de una cohorte nacional de 18431 pacientes VIH y encontraron una alta incidencia de sarcoidosis 141/100 000.⁴⁹ De ellos, el 11 % fueron diagnosticados antes de la infección de VIH y el 84 % luego del diagnóstico durante el adecuado control virológico. El intervalo entre el diagnóstico de VIH y sarcoidosis fue de 11,6 (7,5) años.⁴⁹ Esto indicaría que algunos casos podrían estar relacionados con las drogas, pero otros no estarían conectados a la reconstitución inmunológica debido al inicio temprano del tratamiento y podrían ser verdaderas sarcoidosis.

GGSD POR INTERFERONES

El interferón es una citoquina constituida por tres subtipos primordiales. El interferón₁ (α y β) se ensambla al recipiente de interferón α , en tanto que el interferón tipo 2 se liga a su único receptor.^{50, 51} Ambas clases, incitan los mecanismos antitumorales y antivirales en el huésped, lo que acrecienta la acción del p53.^{50, 51} En razón de su propiedad para aumentar la respuesta inmunológica, el interferón es usado para el tratamiento de virosis, como las hepatitis B, C, la papilomatosis, y cánceres, como

linfomas, leucemias, melanomas y el sarcoma de Kaposi.^{50, 51} El interferón γ , producido por los linfocitos T como réplica a un estímulo antigénico, actúa únicamente como inmunomodulador.^{50, 51}

Los efectos adversos imputados a estos agentes son variados y múltiples. Las reacciones adversas más comunes incluyen leucopenia o plaquetopenia, insomnio, alopecia, exantemas dermatológicos, síndrome símil influenza, depresión, nefropatías y desequilibrio de la función tiroidea.^{52, 53}

Es probable que el tratamiento con interferón produzca la aparición de GSS. En 1993, Blum y col. publicaron la primera observación de una GSS provocada por esta citoquina.⁵⁴ Desde entonces, se informó sobre observaciones de GSS con compromisos cutáneo o pulmonar, incluso alguna tan excepcional como estar localizada en la región lacrimal durante un tratamiento antiviral por hepatitis C.^{55, 56}

En la bibliografía consultada, los casos reportados de GSS por interferón están vinculados con terapéuticas antivirósicas por hepatitis C.⁵⁴⁻⁵⁹

GSSD POR ANTICUERPOS MONOCLONALES

Para revisar este tema, se agrupan a los AcM en tres categorías con objeto de tratar esencialmente enfermedades neoplásicas, como los ICI (inhibidores del receptor de muerte programada-1 [PD-1] e inhibidores de BRAF y MEK), y reumatológicas (inhibidores de TNF- α).^{43, 44}

a.- Inhibidores de punto del control inmunológicos (ICI)

Los ICI son novedosos agentes que bloquean los receptores inhibidores del sistema inmunológico, lo que comprende la muerte programada 1 (PD-1) y su ligando (PDL-1), así como el antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4).⁶⁰ El mecanismo de acción propuesto es que los AcM bloquean los receptores PD-1 y CTLA-4, localizados en la membrana de los linfocitos T, lo que aumenta la respuesta T contra las células tumorales. El uso de ICI disminuye PD-1, aumenta la proliferación de linfocitos y liberación de IFN- γ , y genera granulomas.⁶⁰

Es aprobada su indicación en algunos cánceres sólidos avanzados (melanomas y NSLCC como segunda línea si no tienen mutaciones para EGFR, ALK, ROS-1) y hematológicos (linfoma Hodgkin).⁶¹⁻⁶⁴ Se están estudiando en fase II y III para otros tumores (esófago, hepatocarcinoma,

mama).⁶²⁻⁶⁴ Comparada con la quimioterapia tradicional, la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer por su mejor perfil de seguridad y eficacia alcanzada. Los eventos adversos se han visto con ipilimumab y nivolumab en combinación, pero también con otros ICI como pembrolizumab, sintilimab, avelumab, atezolizumab y durvalumab.⁶⁵⁻⁷⁵ Según Gkiozos y cols, la GSS acaecida con la terapia mediante ICI, apareció en un término medio de catorce días.⁶² La rápida evolución del rol de la terapia con ICI en el tratamiento de tumores avanzados hace que se notifiquen y publiquen, cada vez con más frecuencia, episodios desfavorables relacionados con el sistema inmunológico. En un exhaustivo artículo de Gosangi y cols., enumeraron todas las posibilidades a que pueden dar lugar en el organismo, el uso de los ICI.⁶³ En la publicación de Nishino y cols, describieron la GSS como un fenómeno diferente de evento adverso, presentes entre un 5% y un 7% de los pacientes, con una clínica, radiología e histología específicas. Los pacientes medicados con ICI, presentaron GSS con linfadenitis hiliar bilateral o nódulos pulmonares y cuya histología demostró granulomas no necrosantes e inexistencia de células tumorales. Sin usar ninguna terapia específica para ello, el uso de los ICI llevó a la resolución espontánea de estos hallazgos y el reconocimiento de la GSS como un episodio desfavorable en el tratamiento con ICI contribuirá a perfeccionarlos.⁶⁴

b. Inhibidores de BRAF y MEK

También se han reportado reacciones de GSS en pacientes con melanoma que presentan la mutación en el protooncogén B-raf (BRAF) (50% de los casos) y que, en los últimos años, fueron tratados con inhibidores del BRAF y de la proteinquinasa mitógeno activada extracelular (MEK).⁷⁶⁻⁷⁸ La bibliografía comunica lesiones dermatológicas, oculares, ganglios linfáticos y en pulmón; menos comúnmente en riñón, corazón y sistema nervioso central (SNC).⁷⁶⁻⁷⁸ Los inhibidores de BRAF incluyen vemurafenib, dabrafenib, encorafenib y trametinib.⁷⁶⁻⁷⁹

El mecanismo de acción sugerido es que el gen BRAF codifica a una proteína que forma parte de la vía de las proteinquinasas activadas por mitógenos (MAPK) y juega un papel terminante en la regulación del crecimiento y supervivencia celular.⁷⁶ La activación de mutaciones al gen BRAF genera una activación continua de la cascada MAPK (que

incluye la MEK) y desencadena la reproducción citológica continuada y su mutación cancerosa. Los pacientes tratados con inhibidores de BRAF han aumentado los niveles séricos de TNF- α e INF- γ que promovería la formación del granuloma.⁷⁶ Se ha observado adicionalmente leucopenia que podría deberse al reclutamiento de los linfocitos T CD4+ en los órganos afectados por el melanoma como respuesta inmune a los antígenos del tumor estimulados por los inhibidores del BRAF.⁷⁶ Accesoriamente, los inhibidores del BRAF y MEK se han asociado a efectos inmunomodulatorios en el microambiente tumoral, incrementando la expresión de Ag del melanoma y el aumento de los linfocitos T CD8+, así como la mengua de citoquinas inmunosupresivas (IL-6 e IL-8) y aumento de linfocitos T citotóxico.⁷⁶

Se debe distinguir la GSS provocada por drogas de la relacionada con el melanoma. La prevalencia de GSS en 1199 pacientes antes de la introducción de la terapia dirigida (*target*) era del 0,42 %. Beutler y Cohen solo identificaron diecisiete casos de SGG en pacientes con melanoma.⁷⁷ La asociada al melanoma comúnmente es adyacente al tumor primario, su avenamiento linfático, cercanos o son metástasis. Es infrecuente el compromiso no regional. La inmunohistoquímica ayuda al diagnóstico adecuado pues los granulomas relacionados con el melanoma contienen linfocitos B, pero no histiocitos.⁷⁶ El desarrollo promedio de las lesiones de GSS luego de iniciado el tratamiento es de nueve meses (rango 1-21). Ante su aparición, no se debe suspender la terapia.⁷⁶

c. Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

De las tres drogas inhibidoras del TNF- α , el etanercept es un antagonista soluble del receptor y 2 son AcM (adalimumab e infliximab).⁸⁰ Las tres drogas se han reportado como generadoras de reacciones GSS.⁸⁰ Hasta 2005, Wallis y col. habían reportado 37 casos: 22 con etanercept (59,5 %), 10 con infliximab (27,0 %) y 5 con adalimumab (13,5 %).⁸⁰⁻⁸³ Ello sugeriría que el antagonista del receptor tendría mayor riesgo que los AcM de producir reacciones GSS.⁸⁰ El mecanismo de acción formulado es debido a que el TNF- α es producido por células inflamatorias, como los macrófagos, por lo cual resultaría lógico bloquear su producción para evitar una reacción inflamatoria.⁸⁰ De allí, su uso en las artritis reumatoidea y psoriásica. Sin

embargo, se han reportado casos de reacciones GSS luego de iniciada la terapia anti-TNF- α y su mejoría con la interrupción. Un mecanismo potencial sería que las terapias anti-TNF- α modulan la respuesta a las citoquinas CD4+ Th1, fundamentales en la patogenia de la sarcoidosis.⁸⁰ Las células T CD4+ interactúan con el Ag presentado a las células iniciando y manteniendo la formación de granulomas y, de ese modo, diferenciando a células selectivas Th1 que sintetizan INF- γ e IL-2.⁸⁰ Esa sobreproducción de INF- γ podría probar la formación de granulomas en etapas agudas (etanercept).^{80, 84} En estado inflamatorio crónico se sintetizan las citoquinas TNF- α , IL-12 e IL-18, las que son fundamentales en la función de las células Th1 en el granuloma. Así, bloquear la síntesis de TNF α , tendría una razón terapéutica en sarcoidosis.^{80, 84} El infliximab incrementa la lisis de células CD4 y CD8, ya que reduce la expresión de INF- γ .⁸⁰ Además, se diferencian en que el etanercept preserva la función de la proteína del receptor p75- TNF- α , pero persisten algunas funciones del TNF- α . En cambio, el infliximab impide completamente no solo a la proteína p75, sino a la p-55 también del receptor TNF- α .^{80, 84} El adalimumab también ha sido reportado como generador de lesiones SGG en pacientes con artritis psoriásica e, incluso, con sarcoidosis pulmonar como efecto paradójal y también en el SNC.^{85, 86}

d. Otros anticuerpos monoclonales

Otros AcM se describieron como generadores de reacciones GSS en la piel y el riñón, como rituximab en dos pacientes con linfoma.^{87, 88} El rituximab se une a los linfocitos CD-20+, lo que evita la transformación de prelinfocitos a plasmoblastos y genera una completa depleción a las tres semanas de la infusión. Cuatro a seis meses después, se restablece la población de linfocitos B periféricos aun a niveles superiores al inicio del tratamiento.^{87, 88}

También se han publicado casos de pacientes con reacciones GSS con daclizumab, un anti-CD25 en pacientes con esclerosis múltiple y lesiones especialmente en el pulmón y la piel.⁸⁹ El tocilizumab, un anti-IL-6, ha sido reportado en un paciente con arteritis de células gigantes capaz de generar reacciones en el pulmón y el hígado.⁹⁰ En conclusión, el ustekinumab, un anti-IL 12/23, ha sido comunicado al producir, en un paciente con artritis psoriásica, reacciones GSS con adenomegalias mediastinales y compromiso pulmonar.⁹¹

En síntesis:

1. La sarcoidosis es un síndrome plurivisceral que se desarrolla ante varias etiologías, muchas de ellas desconocidas.
2. La GSS se puede producir ante infecciones, tratamientos antitumorales y uso del cigarrillo electrónico.
3. Debe considerarse la posibilidad de su aparición frente a estas situaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses relacionados al artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iannuzzi M, Rybicki A, Teirstein A. Sarcoidosis. *New Engl J Med* 2007;357:2153-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMra071714>
2. Okwundu N, Grossman D, Hu-Lieskovan S, et al. The dark side of immunotherapy. *Ann Transl Med* 2021;9:1041. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4750>
3. Nishino M, Sholl L, Awad M, et al. Sarcoid-like granulomatosis of the lung related to immune checkpoint inhibitors: Distinct clinical and imaging features of a unique immune-related adverse event. *Cancer Immunol Res* 2018;6:630-5. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0715>
4. American Thoracic Society, European Respiratory Society (ERS) and World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. 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.
5. Crouser E, Maier L, Wilson K, et al. Diagnosis and detection of sarcoidosis. An official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e26-e51. <https://doi.org/10.1164/rccm.202002-0251ST>
6. Baughman R, Valeyre D, Korsten P. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *ERJ* 2021; 58:2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>
7. Spagnolo P, Schwartz DA. Genetic predisposition to sarcoidosis: another brick in the wall. *Eur Respir J* 2013;41:778-80. <https://doi.org/10.1183/09031936.00159912>
8. Spagnolo P, Grunewald L. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet* 2013;50:290-7. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101532>
9. Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. *Curr Opin Pulm Med* 2021;27:439-47. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000800>
10. Rey D. Un flagelo imprevisto y un desafío para la humanidad. *Rev Am Med Resp* 2021;4:339.
11. Behbahani S, Baltz J, Droms R, et al. Sarcoid-like reaction in a patient recovering from coronavirus disease 19 pneumonia. *JAAD Case Rep* 2020;6:915-7. <https://doi.org/10.1016/j.jder.2020.07.026>
12. Capaccione K, McGroder C, Kim Garcia C, et al. COVID-19-induced pulmonary sarcoid: A case report and review of the literature. *Clin Imaging* 2022;83:152-8. <https://doi.org/10.1016/j.clinimaging.2021.12.021>
13. Rasekhi A, Hoseinyazdi M, Esmaeilian S, et al. COVID-19 pneumonia presenting as a single pulmonary nodule in a kidney transplant recipient: A case report and literature review. *Radiol Case Rep* 2020;15:1587-90. <https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.06.054>
14. Ghazal S, Litvinov I, Aljahani N, et al. Cutaneous Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection- What Do We Know So Far? *J Cutan Med Surg* 2020; 24:416-7. <https://doi.org/10.1177/1203475420928375>
15. Numakura T, Murakami K, Tamada T, et al. A Novel Development of Sarcoidosis Following COVID-19 Vaccination and a Literature Review. *Intern Med* 2022;61:3101-6. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0104-22>
16. Cazzato G, Ambrogio F, Foti C, et al. Cutaneous Sarcoidosis-like Eruption Following Second Dose of Moderna mRNA-1273 Vaccine: ¿Case or Relationship? *Diagnostics* 2023;13:1286. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071286>
17. Kim SR, Kim SK, Fujii T, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction three months after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination: A case report and review of literature. *World J Clin Cases* 2023;11:177-86. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v11.i1.177>
18. Rademacher J, Tampe B, Korste P. First Report of Two Cases of Löfgren's Syndrome after SARS-CoV-2 Vaccination-Coincidence or Causality? *Vaccines* 2021;9:1313. <https://doi.org/10.3390/vaccines9111313>
19. Eifer M, Eshet Y. Imaging of COVID-19 vaccination at FDG PET/CT. *Radiology*. 2021;299:E248. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020210030>
20. Avner M, Orevi M, Caplan N, et al. COVID-19 vaccine as a cause for unilateral lymphadenopathy detected by 18 F-FDG PET/CT in a patient affected by melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2649-50. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05278-3>
21. McIntosh L, Bankier A, Vijayaraghavan G, et al. COVID-19 Vaccination-Related Uptake on FDG PET/CT: An Emerging Dilemma and Suggestions for Management *Am J Radiol* 2021;217:975-83. <https://doi.org/10.2214/AJR.21.25728>
22. Bauckneht M, Aloè T, Tagliabue E, et al. Beyond Covid-19 vaccination-associated pitfalls on [¹⁸F]Fluorodeoxyglucose (FDG) PET: a case of a concomitant sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48:2661-2. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05360-w>
23. Sugiyama Y, Oshikawa K. Mechanism of sarcoid granuloma formation-participation of cytokines and chemokines. *Nihon Rinsho* 2002;60:1728-33.
24. Dhillon G, Jalal Y, Mehta V. Sarcoid-Like Reactive Lymphadenopathy in Metastatic Synovial Sarcoma. *Cureus* 2023;15:e35648. <https://doi.org/10.7759/cureus.35648>
25. Bonifazi M, Bravi F, Gasparini S, et al. Sarcoidosis and Cancer Risk Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Chest* 2015; 147:778-91. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1475>
26. Tjan-Heijnen V, Vlasveld L, Pernet F, et al. Coincidence of seminoma and sarcoidosis: A myth or fact? *Ann Oncol* 1998; 9:321-5. <https://doi.org/10.1023/A:1008220002148>
27. Gary-Rustom L, Declercq P, Veresezan L. Tératome mature médiastinal et granulomatose sarcoid-like. *Rev Mal Respir* 2012;29:898-902. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2012.05.009>
28. Kawasaki Y, Maemura K, Kurahara H, et al. Gallbladder adenocarcinoma with sarcoid-like reaction in regional lymph nodes: report of a case. *BMC Cancer* 2014;14:946. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-946>

29. Kitazawa K, Nagata K, Yamanaka Y, et al. Diffuse Anterior Retinoblastoma with Sarcoidosis-Like Nodule Case Rep *Ophthalmol* 2015;6:443-7. <https://doi.org/10.1159/000442744>
30. Kishino T, Okano K, Ando Y, et al. Esophageal cancer associated with a sarcoid-like reaction and systemic sarcoidosis in lymph nodes: supportive findings of [18 F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography during neoadjuvant therapy. *Surg Case Rep* 2018;4:62. <https://doi.org/10.1186/s40792-018-0473-9>
31. Winkelmann M, Rejeski K, Subklewe M, et al. Sarcoid-Like Reaction in Non-Hodgkin's Lymphoma-A Diagnostic Challenge for Deauville Scoring on 18 °F-FDG PET/CT Imaging. *Diagnostics* 2021;11:1009. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11061009>
32. Abdullah A, Kakamad F, Tahir S, et al. Sarcoid-like granulomatous inflammation in a carotid body paraganglioma: A case report and mini-review of the literature. *Med Intern* 2023;3:47. <https://doi.org/10.3892/mi.2023.107>
33. Kitamura K, Ogura T, Miyamoto R, et al. Splenic sarcoid reaction mimicking metastases in patients after uterine cancer surgery: a report of two cases. *Surg Case Rep* 2023;9:167. <https://doi.org/10.1186/s40792-023-01753-1>
34. Murthi M, Yoshioka K, Cho J, et al. Presence of concurrent sarcoid-like granulomas indicates better survival in cancer patients: a retrospective cohort study. *Eur Respir J Open Res* 2020;6:00061-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00061-2020>
35. Pastré J, Bouvry D, Juvin K, et al. Sarcoidosis-Like Cancer-Associated Granulomatosis: Characteristics and a Case-Control Comparison with Sarcoidosis. *J Clin Med* 2021;10:1988. <https://doi.org/10.3390/jcm10091988>
36. Huh J, Moon D, Song J. Sarcoid-like reaction in patients with malignant tumors: Long-term clinical course and outcomes. *Front Med* 2022;9:884386. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.884386>
37. Werner A, Koumans E, Chatham-Stephens P, et al. Hospitalizations and death associated with EVALI. *N Engl J Med* 2020;382:1589-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915314>
38. Marrocco A, Singh D, Christiani D, et al. E-Cigarette Vaping Associated Acute Lung Injury (EVALI): State of science and future research needs. *Clin Rev Toxicol.* 2022;52:188-220. <https://doi.org/10.1080/10408444.2022.2082918>
39. Rebuli M, Rose J, Noel A, et al. The E-cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury Epidemic: Pathogenesis, Management, and Future Directions: An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2023;20:1-17. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202209-796ST>
40. Dicipinigaitis P, Jones J, Frymus M, Folkert V. "Crack" cocaine-induced syndrome mimicking Sarcoidosis. *Am J Med Sci* 1999;317:416-8. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40556-7](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40556-7)
41. Soybel A, De Jaco V, Ellison-Barnes A, et al. Sarcoidosis Associated with Electronic Cigarette Use in an Adult: A Case Report. *J Med Cases* 2022;13:25-8. <https://doi.org/10.14740/jmc3887>
42. Morris M, Paudel R, Khosravi M. Vaping induced sarcoidosis flare-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201: A6688. https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2020.201.1_MeetingAbstracts.A6688
43. Chopra A, Nautiyal A, Kalkanis A, et al. Drug induced sarcoidosis-like reactions. *Chest* 2018;154:664-77. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.056>
44. Cohen Aubart F, Lhote R, Amoura A, et al. Drug-induced sarcoidosis: an overview of the WHO pharmacovigilance database. *J Intern Med* 2020;288:356-62. <https://doi.org/10.1111/joim.12991>
45. Vega L, Espinoza L. HIV infection and its effects on the development of autoimmune disorders. *Pharmacol Res* 2018;129:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.005>
46. Morris D, Jasmer R, Huang L, et al. Sarcoidosis following HIV infection: evidence for CD4b lymphocyte dependence. *Chest* 2003;124:929-35. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.929>
47. Miranda E, Leite O, Duarte M. Immune reconstitution inflammatory syndrome associated with pulmonary sarcoidosis in an HIV-infected patient: an immunohistochemical study. *Braz J Infect Dis* 2011;15:601-6. <https://doi.org/10.1590/S1413-86702011000600018>
48. Foulon G, Wislez M, Naccache J et al. Sarcoidosis in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:418-25. <https://doi.org/10.1086/381094>
49. Lebrun D, Hentzien M, Cuzin L, et al. Epidemiology of autoimmune and inflammatory diseases in a French nationwide HIV cohort. *AIDS* 2017;31:2159-66. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001603>
50. Bekisz J, Schmeisser H, Hernández J, et al. Human interferons alpha, beta and omega. *Growth Factors.* 2004;22:243-51. <https://doi.org/10.1080/08977190400000833>
51. Avendaño Solá C. Interferones: tipos y acciones. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29(Supl 2):125-8. <https://doi.org/10.1157/13097645>
52. Mc Hutchison J, Gordon S, Schiff E, et al. Interferon alfa 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *New Engl J Med* 1998;339:1485-92. <https://doi.org/10.1056/NEJM199811193392101>
53. Olea T, Díaz-Mancebo R, Picazo M et al. Thrombotic microangiopathy associated with use of interferon-beta. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2012;5:97-100. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S30194>
54. Blum L, Serfaty L, Wattiaux M et al. Nodules hypodermiques sarcoidosiques au cours d'une hépatite virale C traitée par interféron alpha 2b. *Rev Med Intern* 1993;14(suppl 462):1161. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)80273-5](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)80273-5)
55. Ramos-Casals M, Mana J, Nardi N, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection, analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:69-80. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000157577.69729.e6>
56. Gwhang C, Gausas R. Sarcoid-like Granulomatous Orbital Inflammation Induced by Interferon-a Treatment *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24:308-42. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31817d81c7>
57. Gitlin N. Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:883-5. <https://doi.org/10.1097/00042737-200208000-00013>
58. Pohl J, Stremmel W, Kallinowski B. Pulmonale Sarkoidose: eine seltene Nebenwirkung einer Interferon-a-Therapie bei chronischer Hepatitis-C-Infektion. *Z Gastroenterol* 2000;38: 951-5. <https://doi.org/10.1055/s-2000-10023>
59. Ubiña-Aznar E, Fernández-Moreno, Rivera-Irigoín R, et al. Sarcoidosis pulmonar asociada a interferón pegilado en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:450-2. <https://doi.org/10.1157/13079006>

60. Pardoli D. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy *Cancer* 2012;12:252-64. <https://doi.org/10.1038/nrc3239>
61. Antoun J, Titah C, Cochereau I. Ocular and orbital side-effects of checkpoint inhibitors: a review article. *Curr Opin Oncol* 2016; 28:288-94. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000296>
62. Gkiozos I, Kopitopoulou A, Kalkanis A, et al. Sarcoidosis-Like Reactions Induced by Checkpoint Inhibitors. *J Thor Oncology* 2018;13:1076-82. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.04.031>
63. Gosangi B, McIntosh L, Keraliya A, et al. Imaging features of toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Eur J Radiol Open*; 2022;9:100434. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2022.100434>
64. Nishino M, Sholl L, Awad M, et al. Sarcoid-like granulomatosis of the lung related to immune checkpoint inhibitors: Distinct clinical and imaging features of a unique immune-related adverse event. *Cancer Immunol Res* 2018;6:630-5. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-17-0715>
65. Yasin H, Yadala V, Khan N, et al. Immunotherapy-induced sarcoid-like reaction: a shrewd imitator. *J Inv Med High Impact Case Rep* 2021;9:1-5. <https://doi.org/10.1177/23247096211009400>
66. Minami S, Yasouka H, Shoshihara N, Ishida D, Sakamaki Y. Sarcoid-like granulomatosis of the lung related to durvalumab after chemoradiation for pulmonary squamous cell carcinoma. *J Med Cases* 2023;14:19-24. <https://doi.org/10.14740/jmc4038>
67. Li H, Mu F, Zou B, Wang L. Pulmonary sarcoidosis-like reactions induced by sintilimab in esophageal cancer: a case report. *Medicine* 2023;102:31(e34432). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000034432>
68. Tsunoda A, Mizuno T, Iida S, et al. Atezolizumab-induced sarcoidosis-like reaction in a patient with metastatic breast cancer. *Case Rep Oncol Med* 2022;2709062. <https://doi.org/10.1155/2022/2709062>
69. Torres-Zurita A, Vázquez-Montero L, Gallego-López L et al. Sarcoid-like reaction induced by immune checkpoint inhibitor in a patient with hepatocellular carcinoma: a case report. *Front Immunol* 2023; 14:1150128. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1150128>
70. Noguchi S, Kawachi H, Yoshida H, et al. Sarcoid-like granulomatosis induced by nivolumab treatment in a lung cancer patient. *Case Rep Oncol* 2018;11:562-6. <https://doi.org/10.1159/000492383>
71. Tirumani S, Ramaiya N, Keraliya A, et al. Radiographic profiling of immune-related adverse events in advance melanoma patients treated with ipimumab. *Cancer Immunol Res* 2015;3:1185-92. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-15-0102>
72. Takamori S, Furubayashi N, Taguchi K, et al. Sarcoid-like reaction of the extrathoracic lymph node in a patient with lung adenocarcinoma treated with pembrolizumab. *Thorac Cancer* 2021;12:2122-5. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14011>
73. Sanderson E, Wimalaswaran H, Senko C, White S, McDonald C. Durvalumab induced sarcoid-like pulmonary lymphadenopathy. *Respir case Rep* 2020;8:e00542. <https://doi.org/10.1002/rcr2.542>
74. Ung C, Gragoudas E. Checkpoint inhibitor-induced sarcoid choroidal granulomas. *Am J Ophthalm Case Rep* 2020;18:10052. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100652>
75. Yousuf H, Mekki R, Khan K, Hussain A. Pembrolizumab-induced sarcoid-like reaction in a patient with lung cancer. *Cureus* 2020;12:e12395. <https://doi.org/10.7759/cureus.12395>
76. Anastasopoulou A, Diamantopoulos PT, Skalioti S, et al. The diagnosis and management of sarcoid like reactions in patients with melanoma treated with BRAF and MEK inhibitors. A case series and review of the literature. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1-13. <https://doi.org/10.1177/17588359211047349>
77. Seve P, Schott A, Pavic M, et al. Sarcoidosis and melanoma: a referral center study of 1,199 cases. *Dermatology* 2009;219:25-31. <https://doi.org/10.1159/000213245>
78. Beutler B, Cohen P. Sarcoidosis in melanoma patients: case report and literature review. *Cancers (Basel)* 2015;7:1005-21. <https://doi.org/10.3390/cancers7020821>
79. Bala VM, Mitsogianni M, Laschos K, et al. Mediastinal and hilar sarcoid-like reaction in a patient treated with dabrafenib and trametinib for metastatic melanoma: a case report and review of the literature. *Mol Clin Oncol* 2022;16:1-5. <https://doi.org/10.3892/mco.2022.2532>
80. Wallis RS, Ehlers S. Tumor necrosis factor and granuloma biology: explaining the differential infection risk of etanercept and infliximab. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34(Suppl 1):34-8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2005.01.009>
81. Bhamra K, Stevens R. Pulmonary sarcoidosis following etanercept treatment. *Case Rep Rheum* 2012;724013. <https://doi.org/10.1155/2012/724013>
82. Suzuki J, Goto H. Uveitis associated with sarcoidosis exacerbated by etanercept therapy. *Jpn J Ophthalmol* 2008;53:433-4. <https://doi.org/10.1007/s10384-009-0691-6>
83. Daïen CI, Monnier A, Claudepierre P, et al. Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* 2009;48:883-6. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep046>
84. Tong D, Manolios N, Howe G, Spencer D. New onset sarcoid-like granulomatosis developing anti-TNF therapy: an under-recognized complication. *Int Med J* 2012;89-94. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2011.02612.x>
85. Au S, Mirsaedi M, Aronson I, Sweiss N. Adalimumab induced subcutaneous nodular sarcoidosis: a rare side effect of tumor necrosis factor- α inhibitor. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014;31:24-51.
86. Nnodum B, Hariri L, Mavrommati D, Dudley L. A case of severe symptomatic central nervous system sarcoidosis secondary to treatment with adalimumab. *Case Rep Rheumatol* 2019;7121539. <https://doi.org/10.1155/2019/7121539>
87. Vesely N, Thomas R, Rudnick E, Longo M. Scar sarcoidosis following rituximab therapy. *Dermatol Ther* 2020;33:e13693. <https://doi.org/10.1111/dth.13693>
88. Mrabet S, Dahmene R, Fradi A, et al. Sarcoid-like reaction in the kidney following rituximab for mantle lymphoma in a 60-year-old man. *Am J Men Health* 2023;1-4. <https://doi.org/10.1177/15579883231159343>
89. Judson M, Elicker B, Colby T, et al. The development of sarcoidosis in patients receiving daclizumab: a case series from multiple clinical trials. *Respir Med* 2019; 149:23-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.01.015>
90. Lambert N, Hansen I, El Moussaoui M, et al. Lung and liver sarcoidosis-like reaction induced by tocilizumab. *Br J Clin Pharmacol* 2021;1-5.
91. Kobak S, Semiz H. Ustekinumab-induced sarcoidosis in a patient with psoriatic arthritis. *Curr Drug Saf* 2020;15:163-6. <https://doi.org/10.2174/1574886315666200316113312>