

Sarcoidose e Tuberculose - A Propósito de Três Casos Clínicos

J.C. WINCK*, A. CARVALHO**, L. DELGADO***, F.F. RODRIGUES**

RESUMO

A associação Sarcoidose-Tuberculose é rara e as características histológicas destas doenças contribuem para a controvérsia na sua diferenciação. Os autores, a propósito de 3 casos de Sarcoidose complicados por Tuberculose, discutem as dificuldades no diagnóstico diferencial, revendo os exames complementares mais importantes e salientando o papel da bacteriologia na separação das duas entidades.

PALAVRAS-CHAVE: Sarcoidose, Tuberculose, adenosina deaminase, lavagem broncoalveolar

SUMMARY

TUBERCULOSIS-SARCOIDOSIS - - THREE CASE REPORTS

Tuberculosis-Sarcoidosis is a rare association and the histopathological similarities of both diseases account for the controversy of its differentiation. Three cases of Sarcoidosis associated with Tuberculosis are described, discussing the problems of the differential diagnosis and emphasizing the role of bacteriology in the distinction of these entities.

KEY WORDS: Sarcoidosis, Tuberculosis, adenosine deaminase, bronchoalveolar lavage

INTRODUÇÃO

A associação Sarcoidose-Tuberculose é ainda tema de debate na literatura, particularmente no que se refere à relação causal entre as duas doenças.^{1,2} A diferenciação histológica entre as duas entidades por vezes não é possível,³ especialmente na presença de granulomas sem caseificação. Além disso, também tem sido descrita

a presença de microorganismos álcool-ácido resistentes em material de biópsia de doentes com Sarcoidose.⁴ Em relação à etiologia da Sarcoidose, o envolvimento de agentes infecciosos (como micobactérias) está por estabelecer, e os achados recentes de DNA micobacteriano em amostras biológicas de sarcoidóticos parecem ter reacendido a controvérsia.⁵

Os autores descrevem três casos de Sarcoidose, complicados por Tuberculose. O primeiro caso, uma forma grave de Sarcoidose que desenvolve Tuberculose Pulmonar concomitante com a corticoterapia; os restantes, cerca de três anos após o diagnóstico inicial de Sarcoidose de estadio I.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Doente do sexo masculino, 23 anos de idade, pedreiro montante, ex-fumador (4 UMA), internado em Maio de 1988 por tosse seca, dispneia de esforço, sintomas gerais, e padrão radiográfico nodular bilateral com zonas de confluência confirmado por TAC (Fig. 1). Ao exame físico não apresentava cianose, *clubbing* digital, adenomegalias ou hepatoesplenomegalia. O diagnóstico de Sarcoidose foi estabelecido por biópsia pulmonar por toracotomia, que mostrou a presença

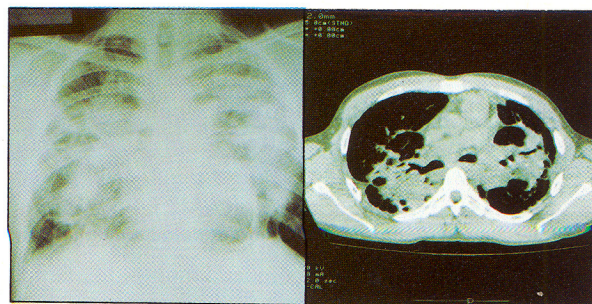


Fig. 1 - Radiografia de Tórax (A) do caso n.º 1, mostrando padrão nodular bilateral, com zonas de confluência confirmado no plano tomográfico (B) onde são também evidentes broncogramas aéreos.

Departamento de Pneumologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (Director: Dr. A. Ramalho de Almeida)

Serviço de Imunologia, Faculdade de Medicina e Hospital de S. João, Porto (Director: Prof. Dr. J.A. Fleming Torrinha)

* Assistente Eventual de Pneumologia

** Assistente Graduado de Pneumologia

*** Assistente de Imunologia

de granulomas epitelióides sem caseificação (Fig. 2). A Enzima Convertora da Angiotensina (ECA) estava elevada - 97 U/L (normal 6-33 U/L), a serologia para o HIV 1 e 2 foi negativa bem como o estudo da hipersensibilidade retardada (Multitest®). As Provas

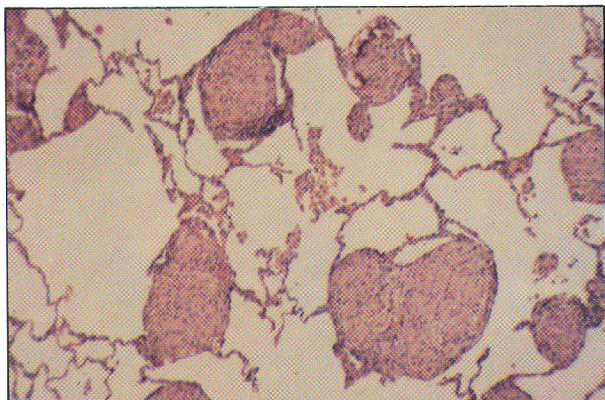


Fig. 2 - Biópsia pulmonar por toracotomia do caso n.º 1: no seio de parênquima pulmonar sem fibrose nem partículas bi-refringentes, observam-se múltiplos granulomas intersticiais sem necrose caseosa (Hematoxilina-eosina; 40x)

Funcionais Respiratórias (PFR) revelaram uma alteração ventilatória mista com predomínio restritivo, Difusão de CO diminuída e dessaturação com o exercício. A análise do líquido de Lavagem Broncoalveolar (LLBA) evidenciou uma celularidade aumentada com linfocitose moderada (39,2%) e relação CD4/CD8 de 1,93. A pesquisa de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) foi negativa em exame directo e cultural de expectoração, lavado broncoalveolar e tecido pulmonar. É-lhe instituída terapêutica com prednisona 1mg/kg, com melhoria clínico-radiológica e das provas funcionais respiratórias e descida dos níveis da ECA aos três meses.

Entretanto, 17 meses depois e mantendo terapêutica com 15 mg de prednisona/dia, foi readmitido no nosso hospital por agravamento da dispneia, tosse com expectoração purulenta e febrícula com duas semanas de evolução. A radiografia de tórax revelava persistência do padrão nodular bilateral com zonas de confluência e retracção e aparecimento de novas opacidades no vértice esquerdo com cavitação (Fig. 3). A intradermoreacção de Mantoux a 10 U foi negativa. A pesquisa de BAAR no LLBA foi positiva em exame directo tendo posteriormente o exame cultural mostrado um crescimento confluyente de *Mycobacterium Tuberculosis*. É iniciado esquema anti-bacilar com Isoniazida (INH), Rifampicina (RAMP), Pirazina (PZA) e Estreptomicina (SM). Apesar da evolução radiográfica insatisfatória, com tendência para a fibrose e persistência de cavidade esclerótica no vértice esquerdo, houve conversão bacteriológica ao fim de 3 meses. Nove meses após ter iniciado a terapêutica

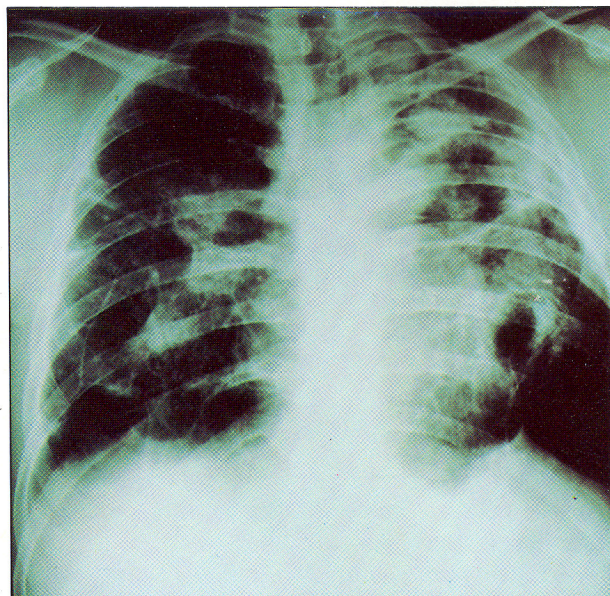


Fig. 3 - Radiografia de Tórax do caso n.º 1, aquando do diagnóstico de Tuberculose, mostrando cavidade no lobo superior esquerdo (→).

anti-tuberculosa, mantendo INH e Etambutol (introduzido após «rash» cutâneo severo devido à RAMP) e 20mg de Prednisona em dias alternados, vem a falecer no Hospital por hemoptise fulminante.

Caso 2

Doente do sexo masculino, 30 anos, funcionário público, não fumador com diagnóstico (presuntivo) de Sarcoidose desde 1986, baseado num quadro clínico caracterizado por tosse irritativa, dispneia de esforço associado a bom estado geral e radiografia de tórax mostrando adenomegalias hilares bilaterais, na ausência de exposição ocupacional a poeiras orgânicas ou inorgânicas. Realizou ainda, naquela altura, broncoscopia com lavado e biópsia brônquica que não revelaram granulomas nem BAAR em exame directo e cultural. Por sugestão do médico assistente, inicia terapêutica com corticosteróides injectáveis (forma «depot») com melhoria clínica (não sendo possível documentar regressão das lesões radiológicas).

É internado no nosso serviço em 1989 por quebra do estado geral, tosse com expectoração purulenta, toracalgia direita e hipertermia com 2 meses de evolução. A radiografia de tórax revelava, para além de adenomegalias hilares bilaterais, uma opacidade homogênea do 1/3 inferior do campo pulmonar esquerdo compatível com derrame pleural. Ao exame físico, para além de adenomegalias cervicais móveis, elásticas e de pequenas dimensões, eram aparentes múltiplos pequenos nódulos subcutâneos nos membros inferiores, aderentes às inserções tendinosas. O estudo da hipersensibilidade retardada foi negativo, a pesquisa de anticorpos anti-HIV foram negativos e o doseamento

da ECA de 60 U/L. Foram realizadas duas toracenteses com biópsia pleural, extraindo-se 2500ml de líquido serofibrinoso com características bioquímicas de exsudado, predomínio de linfócitos (80 %) e Adenosinaminase (ADA) elevada (77 U/L). A pesquisa de BAAR em exame directo e cultural foi negativa em duas amostras de líquido pleural e de expectoração. A biópsia pleural revelou pleurite acentuadamente fibrosante e granulomas sem caseificação e com poucas células gigantes (fig. 4). A biópsia pulmonar transbrônquica e o LLBA não foram representativos. Dada a existência de adenomegalias cervicais procedeu-se à exérese de uma delas, que ao exame histológico mostrava granulomas epitelióides sem necrose caseosa

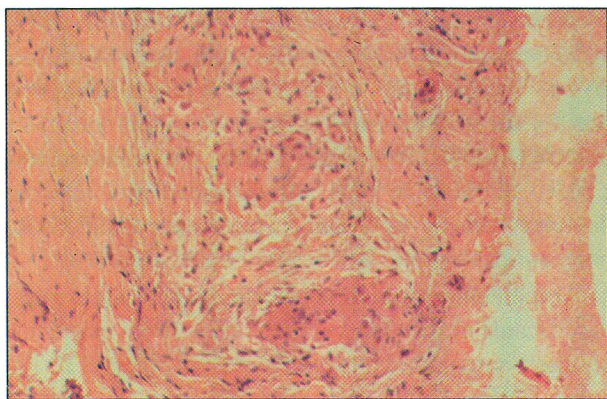


Fig. 4 - Biópsia pleural do caso n.º 2: fragmento de pleura espessada com revestimento mesotelial substituído por fibrina, com granulomas sem caseificação (Hematoxilina-eosina; 100x).

(fig. 5). As PFR demonstram uma alteração ventilatória restritiva ligeira sem defeito da difusão alveolo-capilar. Iniciou então terapêutica com INH, RAMP, PZA e 60 mg de Prednisona, com resposta da hipertermia e sintomas ao fim de duas semanas.

Seis meses depois, tendo já terminado terapêutica anti-bacilar e corticosteroide, os níveis da ECA baixaram para 31 U/L, houve regressão quase completa das adenomegalias hilares, persistindo um bloqueio do

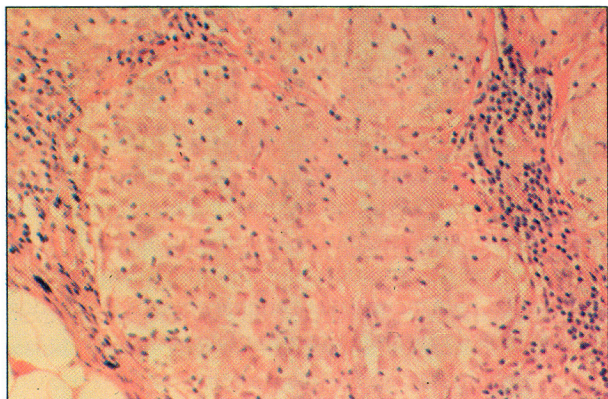


Fig. 5 - Biópsia excisional do gânglio cervical do caso n.º 2, onde são evidentes granulomas epitelióides com coroa linfocitária sem necrose de caseificação (Hematoxilina-eosina; 100x).

fundo de saco costodiafragmático direito. As PFR, com estudo da difusão de CO e teste de exercício em cicloergómetro foram normais.

Caso 3

Doente do sexo masculino, 32 anos, não fumador, enfermeiro, que inicia em Abril de 1988 tosse seca persistente e astenia ligeira. Realiza radiografia torácica que revela adenomegalias hilares bilaterais, confirmadas por tomografia. O estudo analítico geral estava normal os níveis da ECA eram de 75 U/L, as provas de hipersensibilidade retardada negativas e o exame funcional respiratório com estudo da difusão de CO normal. O diagnóstico de Sarcoidose foi estabelecido com base na histologia da biópsia brônquica que revelou granuloma não caseificante no córion (Fig. 6). A pesquisa de BAAR no lavado brônquico e em três amostras de expectoração foi negativa em exame directo e cultural. A análise do LLBA mostrava uma celularidade aumentada com intensa linfocitose (86%)

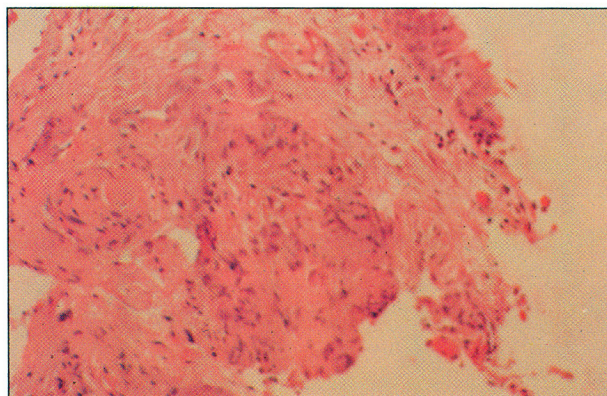


Fig. 6 - Mucosa brônquica do caso n.º 3, sem alterações no epitélio de revestimento e com um granuloma sem necrose de caseificação no córion (Hematoxilina-eosina; 100x).

e relação CD4/CD8 de 4.3. A cintigrafia pelo gallium evidenciou uma hiperfixação a nível do mediastino (Fig. 7). Inicia terapêutica com prednisona, que mantém cerca de um ano, havendo melhoria clínica e normalização da ECA.

Três anos após o diagnóstico de Sarcoidose, o doente inicia tosse seca, dispneia de esforço e febrícula vespertina, com a radiografia e tomografia torácicas mostrando opacidade heterogênea no vértice esquerdo e hilo esquerdo (Fig. 8), sem adenomegalias associadas. A ECA era de 28 U/L e a intradermoreacção de Mantoux a 1 U foi positiva (25 mm). Fez broncofibroscopia com lavado, escovado e lavagem broncoalveolar no lobo superior (B1 e B2 esquerdos) que não revelaram BAAR quer em exame directo quer em exame cultural. A pesquisa de BAAR foi também negativa em 4 amostras de expectoração. Realizou

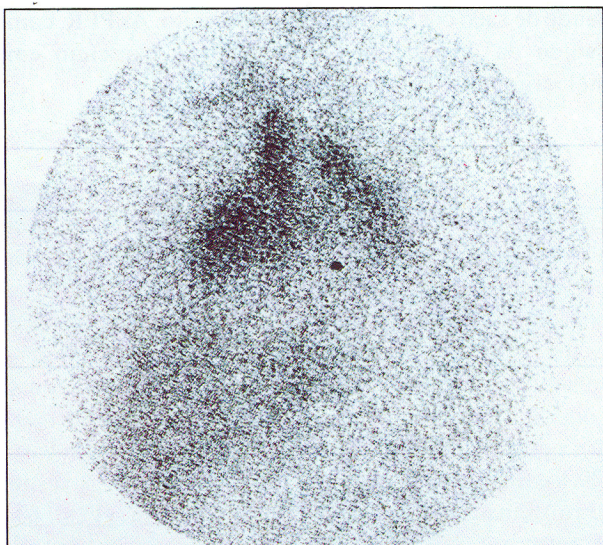


Fig. 7 - Cintigrafia com Gallium do caso n.º 3, mostrando hiperfixação a nível mediastínico.

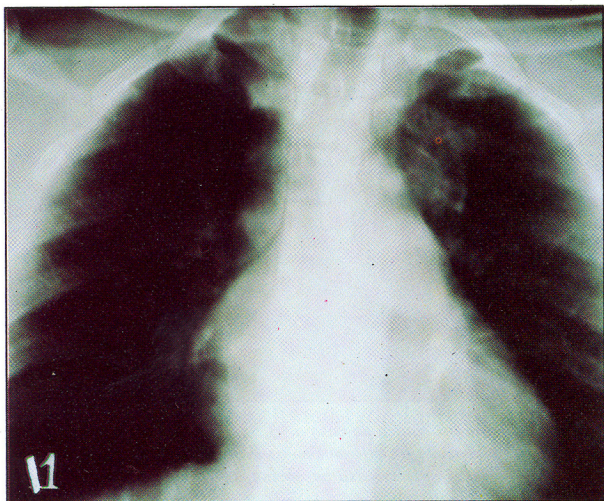


Fig. 8 - Plano tomográfico do caso n.º 3, mostrando opacidade heterogênea no vértice esquerdo.

terapêutica antibacilar com INH, RAMP, PZA e SM com resposta clínico radiológica.

DISCUSSÃO

Caso 1

Apesar da exposição ocupacional de risco pneumoconiógeno, a apresentação clínica inicial deste doente, com infiltrados pulmonares bilaterais, níveis elevados de ECA, granulomas sem caseificação na biópsia pulmonar (na ausência de lesões típicas de silicose) associados a exames culturais persistentemente negativos para BAAR, suportaram o diagnóstico de Sarcoidose. A intensa repercussão funcional respiratória levou-nos a instituir terapêutica corticóide, mantendo-

-se por período prolongado pois a redução da dose acompanhava-se de agravamento clínico-funcional. Durante o «follow-up», o aparecimento de um síndrome febril, com cavitação no lobo superior esquerdo e BAAR no LLBA (posteriormente com crescimento de *Mycobacterium Tuberculosis* em cultura) levou ao diagnóstico de Tuberculose, apesar da persistência de anergia à tuberculina (10 TU). Este achado, embora não frequente, pode ser explicado pela dosagem da tuberculina, uma vez que noutras séries 8% dos doentes com associação Sarcoidose-Tuberculose só respondiam a 250 TU.⁶

Caso 2

Neste doente, não existiam em 1986 critérios suficientes para o diagnóstico de Sarcoidose. Aquando do seu internamento em 1989 devido um síndrome febril e derrame pleural, o achado de granulomas não caseificantes na biópsia do gânglio cervical associado a níveis elevados de ECA, e negatividade das culturas de expectoração e lavado brônquico para BAAR, parecem-nos afirmar o diagnóstico de Sarcoidose.

O aparecimento de uma pleurite granulomatosa não caseificante neste contexto poderá significar quer uma pleurisia sarcoidótica, reconhecida nas diversas séries com uma frequência entre 0-5%^{10,11} ou uma pleurisia tuberculosa também já observada nalguns casos de Sarcoidose.^{12,13} No nosso doente, o achado de granulomas não caseificantes na biópsia pleural e a pesquisa de BAAR negativa em 2 amostras de líquido pleural (LP) não excluem a etiologia bacilar;¹³ contudo, os níveis elevados de ADA encontrados no líquido pleural constituem um marcador muito específico do diagnóstico de tuberculose pleural.¹⁴ Se por um lado estes dados, associados ao perfil epidemiológico do nosso país, nos parecem muito sugestivos de pleurisia tuberculosa complicando Sarcoidose, o diagnóstico definitivo deveria ser baseado na bacteriologia (exame cultural do macerado da biópsia pleural). O facto do doente ter melhorado com a terapêutica antibacilar associada a corticosteróides não favorece qualquer das hipóteses diagnósticas. A instituição da terapêutica antituberculosa é defensável no contexto da pleurite bacilar, embora a associação de corticosteróides não seja consensual.¹⁵ Alguns autores sugerem, por outro lado, a instituição sistemática de um esquema antibacilar na presença de um derrame pleural complicando Sarcoidose, pelo menos até se conhecerem os resultados das culturas do líquido e tecido pleurais.^{13,16}

Caso 3

Neste doente, o diagnóstico de Sarcoidose foi baseado no aparecimento de adenomegalias hilares

bilaterais na radiografia de tórax, presença de uma ECA elevada, linfocitose de predomínio CD4+ do LLBA e a existência de granulomas sem caseificação na biópsia brônquica com culturas negativas para BAAR da expectoração e lavado brônquico.

O aparecimento de um síndrome febril neste profissional de saúde, associado a novo infiltrado no vértice pulmonar e a conversão tuberculínica levaram ao diagnóstico de Tuberculose Pulmonar, apesar da negatividade das culturas para BAAR. O desaparecimento das lesões no vértice com a terapêutica anti-tuberculosa apoiam o diagnóstico apesar da ausência de prova bacteriológica.

A associação Sarcoidose-Tuberculose é rara, com diferentes taxas de acordo com a população estudada, prevalência da tuberculose e critérios diagnósticos. Enquanto em 1960, Scadding¹⁷ refere uma frequência de 10% de Tuberculose complicando Sarcoidose, Israel⁶ em 1966 refere 3,6%. Estudos recentes revelam esta associação em apenas 0 a 0,8% dos casos de Sarcoidose.^{8,9}

Se para afirmar o diagnóstico de Sarcoidose é necessário comprovação histológica e exames culturais negativos para BAAR, fungos e protozoários, para diagnosticar tuberculose é necessário isolar o *Mycobacterium Tuberculosis* (MT).

Em todos os casos que descrevemos existe prova histológica do diagnóstico de Sarcoidose. Contudo, para a confirmação definitiva de Tuberculose apenas no 1º caso foi possível o isolamento do MT, apesar da pesquisa insistente de BAAR em todos os doentes. No 2º caso, uma eventual cultura do macerado da biópsia pleural poderia ter contribuído para a confirmação da etiologia tuberculosa. De facto, este método é frequentemente esquecido na prática clínica e, habitualmente, os fragmentos de biópsia são de imediato fixados em formol, obviando assim ao exame cultural. Não será pois demais salientar a necessidade de, neste contexto, incluir uma parte do material biopsado em soro fisiológico para pesquisa de BAAR.¹⁸

No grupo estudado, a identificação de MT no LLBA confirmou o diagnóstico de Tuberculose no caso nº 1, enquanto a presença de uma alveolite linfocítica com elevada relação CD4/CD8 no caso 2 suportava o diagnóstico de Sarcoidose. A análise do LLBA é um método de elevada sensibilidade na detecção de micobactérias^{19, 20} e a determinação de subpopulações linfocitárias aumenta a sua especificidade diagnóstica. Assim, embora a linfocitose de predomínio CD4+ acompanhe quer a Tuberculose quer a Sarcoidose, um estudo recente demonstrou que uma relação CD4/CD8 > 5 parece ser altamente específico de Sarcoidose.²¹

A Enzima Convertora da Angiotensina (ECA) tem uma sensibilidade de 57% e especificidade de 90% no contexto da Sarcoidose e os seus níveis séricos

representam provavelmente a massa total de granulomas no organismo, e não apenas o grau de envolvimento pulmonar.²² A sua determinação parece ser útil na monitorização terapêutica, como o parecem testemunhar os casos descritos em que houve normalização dos seus níveis após a corticoterapia.

A instituição da terapêutica antibacilar não deve ocorrer sem confirmação bacteriológica (como foi o caso dos doentes n.º 2 e 3) e deve ser sempre acompanhada de avaliação radiográfica seriada. Se a pesquisa de BAAR em exame cultural for negativa e persistir estabilidade radiológica deve ser ponderada a interrupção da terapêutica.

Apesar da ocorrência da Tuberculose durante a corticoterapia, como no caso nº 1 e a exemplo de outras observações,⁷ séries maiores^{8,9} não mostram aumento da sua incidência em doentes com Sarcoidose tratados com corticosteróides. A quimioprofilaxia, apesar de ainda controversa neste contexto, poderá estar indicada nos doentes com terapêutica prolongada com doses de prednisolona superiores a 10 mg/dia,²³ em especial nos países com prevalência elevada de infecção tuberculosa, como seria o caso do doente n.º 1.

CONCLUSÃO

Com estes três casos exemplificámos as dificuldades no diagnóstico da Tuberculose e Sarcoidose, particularmente nos casos mais raros em que as duas entidades se associam. Apesar desta raridade, no contexto de um diagnóstico de Sarcoidose, a existência de Tuberculose deve ser considerada na presença de lesões radiográficas sugestivas (como no caso n.º 1 e 3) ou conversão tuberculínica (caso n.º 3), devendo insistir-se sempre na análise bacteriológica de todas as amostras obtidas (incluindo tecidos biopsados). Nas formas ainda menos habituais de envolvimento pleural (como é o caso nº2) o doseamento da adenosina-deaminase pode contribuir para o diagnóstico.

O recurso a novas técnicas de diagnóstico da Tuberculose, nomeadamente a serologia^{24,25} e, mais recentemente, a amplificação de DNA micobacteriano por «polymerase chain reaction»^{26,27} poderá facilitar a diferenciação mais rápida e precisa destas granulomatoses.

Finalmente, os casos descritos fazem-nos reflectir também sobre o hipotético papel das micobactérias na patogénese da Sarcoidose. Assim, apesar de alguns autores não encontrarem componentes de ácidos nucleicos micobacterianos quer em células do LBA²⁸ quer nos tecidos granulomatosos²⁹ destes doentes, outros encontram-nos em metade a um terço dos casos.^{27, 30, 31} A recente descrição de mutações nas sequências de DNA micobacteriano isolado de granulomas sarcóides,³¹ poderão explicar um comportamento diferente destes

microorganismos na Sarcoidose e as dificuldades na sua identificação até à data.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a colaboração do Dr Rogério Gonzaga e Dra Raquel Pina do Serviço de Anatomia-Patológica do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia nos exames histológicos e da Dra Maria Fernanda Pereira do Laboratório de Tuberculose do Instituto Ricardo Jorge na identificação da estirpe de *Mycobacterium Tuberculosis* do caso nº 1.

BIBLIOGRAFIA

1. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 774-801
2. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 747-60
3. Kent DC, Houk VN, Elliot RC et al. The definitive evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 721-7
4. Vanek J, Swartz J. Demonstration of acid-fast rods in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 395-400
5. Fidler H, Rook GAW, Johnson NMcl, McFadden JJ. Search for *Mycobacterial* DNA in granulomatous tissues from patients with Sarcoidosis using Polymerase Chain Reaction. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:777-8 (letter)
6. Israel HL, Sones M. Sarcoidosis, Tuberculosis and tuberculin anergy-A prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 887-95
7. Knox AJ, Wardman AG, Page RL. Tuberculous pleural effusion occurring during corticosteroid treatment of sarcoidosis. *Thorax* 1986; 41: 651
8. Winterbauer RH, Kraemer KG. The infectious complications of sarcoidosis- a current perspective. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1356-62
9. Sachor I, Schindler D, Siegal A, Lieberman D, Mikulski Y, Broderman I. Increased incidence of Pulmonary tuberculosis in chronic interstitial lung disease. *Thorax* 1989; 44: 151-3
10. Chusid EL, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the pleura. *Ann Int Med* 1974; 81: 190-4
11. Nicholls AJ, Friend JR, Legge JS. Sarcoid pleural effusion: 3 cases and review of the literature. *Thorax* 1980; 35: 277-81
12. Natali F, Heyraud JD, Vaylet F, Ben Nasser A, Maurel C, Allard Ph. Pleurésie et sarcoidose. *Rev Pneumol Clin* 1988; 44: 18-23
13. Bañales JL, Pineda PR, Fitzgerald JM, Rubio H, Selman M, Salazar-Lezama M. Adenosine Deaminase in the Diagnosis of tuberculous pleural effusions. *Chest* 1991; 99: 355-7
14. Cheng-Huei L, Wen-Jye W, Ray-Shee L, Ying-Huang T, Ying-Chieh C. Corticosteroids in the Treatment of Tuberculous Pleurisy. *Chest* 1988; 94: 1256-59
15. Groman GS, Castele RJ, Altose MD, Scillian J, Kleinhenz ME, Ehlers R. Lymphocyte Subpopulations in Sarcoid Pleural Effusion. *Ann Int Med* 1984; 11: 75-6
16. Scadding JG. *Mycobacterium tuberculosis* in the etiology of sarcoidosis. *BMJ* 1960; 2: 1617-23
17. Groothuis DG, Yates MD, eds. *Diagnostic and Public Health Mycobacteriology* 1991, London: Eastern Press Ltd.
18. Baughman RP, Dohn DN, Loudon RG, Frame PT. Bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in Tuberculosis and fungal infections. *Chest* 1991; 99(1): 92-7
19. Winck JC, Nêveda R, Carvalho A, Rodrigues FF, Moura e Sá J, Pereira MF, Rodrigues F, Delgado L. Papel da broncofibroscopia no diagnóstico da doença pulmonar por *Mycobacterium Avium* Complex. *Arq SPPR* 1992; 9(5): 261-67
20. Costabel U, Zaiss A, Wagner DI, Baur R, Ruhle KH, Matthys D. Value of bronchoalveolar lavage lymphocytic subpopulations for the diagnosis of sarcoidosis. In Grassi C, Rizzato G, Pozzi E, eds. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Amsterdam: Elsevier, 1988; 429-32
21. Costabel U et al. Consensus conference: activity of Sarcoidosis. *Eur Respir J* 1994; 7: 624-7
22. Crofton J, Horne N, Miller F, eds. Clinical Tuberculosis 1992, London: The Mac Millan Press Ltd
23. Levy H, Feldman C, Wade AA, Rabson AR. Differentiation of sarcoidosis from Tuberculosis using an Enzyme-linked Immunosorbent Assay for the detection of antibodies against *Mycobacterium Tuberculosis*. *Chest* 1988; 94 (&): 1254-5
24. JC Winck, T Shiang, L Delgado, A Carvalho, FF Rodrigues. Tuberculose e sarcoidose - uma associação rara.[resumo] *Arq SPPR* 1994; 11 (1): 49
25. Medo AM, Araújo MF, Rodrigues MF, Pereira MF, Kolk AHJ. Detecção de micobactérias do complexo M Tuberculosis em amostras clínicas usando a Polymerase Chain Reaction.[resumo] *Arq SPPR* 1994, 11 (1): 57
26. Saboor SA, Johnson NMcl., McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in Sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet* 1992; 339: 1012-15
27. Kirsten D, Richter E, Rusch-Gerdes S, Magnussen H, Flad HD, Gerdes J. BAL cells obtained from sarcoidosis patients do not contain Mycobacterial DNA assessed by Polymerase-chain-reaction.[resumo] *Eur Respir J* 1993; 6 (suppl 17): 173s
28. Bocart D, Lecossier D, De Lasseuse A, Valeyre D, Battesti J-P, Hance AJ. A search for Mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with Sarcoidosis using the Polymerase Chain Reaction. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1142-8
29. Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of Mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. *Lancet* 1992; 339: 1015-7
30. Popper HH, Klemen H, Winter E, Hofler G, Roger MG. Mycobacterial DNA in Sarcoidosis.[resumo] *Eur Respir J* 1994; 7 (suppl 18): 61s