



Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2025;18(3): 392-399

doi: 10.26559/mersinsbd.1677169

Sarkoid benzeri reaksiyon ve sarkoidozis granülomlarında CD4, CD8, CD20 ekspresyonunun karşılaştırılması

 Ömer Eronat¹,  Zehra Bozdağ²

¹ Gaziantep Şehir Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Radyolojik görüntülemelerde saptanan şüpheli lenf nodu tutulumu, kanser taramalarında açıklığa kavuşturulması gereken bir durumdur. Sarkoid benzeri reaksiyon (SBR) bir kanser taklitçisi olup, sıklıkla malign lenf nodu tutulumu olarak yanlış yorumlanmakla kalmaz, aynı zamanda sarkoidozis ile de karışır. Bu çalışmada sarkoidozis ve SBR granülomlarında immünohistokimyasal boyama yöntemleri ile CD4, CD8 ve CD20 ekspresyonlarının olası farklılıkları araştırıldı. **Yöntem:** Olgular retrospektif olarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 39 sarkoidozis ve 27 SBR hastası dahil olmak üzere toplandı. Sarkoidozis ve SBR granülomlarını içeren kesitlere immünohistokimyasal CD4, CD8 ve CD20 antikorları uygulandı. Tüm olguların klinik verileri kaydedildi ve ekspresyonlar iki patolog tarafından, granülomların içinde ve dışında olmak üzere iki kademeli bir skorlama sistemine göre değerlendirildi. **Bulgular:** Sarkoidozis ve SBR granülomlarının hem iç hemde dış kısmında CD4, CD8 ve CD20 ile oldukça benzer ekspresyon sonuçları gözlemledik, bu nedenle istatistiksel karşılaştırmada anlamlı sonuç saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda sarkoidozis ve SBR arasında immün profilleri bakımından farklılık gözlenmedi. Bilakis çalışmamız, her iki antitede görülen granülomların oldukça benzer morfolojik görüntüleri yanı sıra immün profilleri bakımından da oldukça benzer olduklarını gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Sarkoid benzeri reaksiyon, sarkoidoz, kanser taklitçisi

Yazının geliş tarihi: 09.05.2025

Yazının kabul tarihi: 30.06.2025

Sorumlu yazar: Ömer Eronat, Adres: Gaziantep Şehir Hastanesi, Gaziantep, Türkiye. Telefon: 0342 3100999, E-posta: eronatomer@gmail.com



Bu derginin içeriği Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License kapsamında lisanslanmıştır.

Comparison of CD4, CD8, and CD20 expression in sarcoid-like reactions and sarcoidosis granulomas

Abstract

Aim: Suspicious lymph node involvement on radiologic examination is a condition that requires clarified during cancer screening procedures. Sarcoid-like reaction (SLR) is a cancer mimic which is often misinterpreted as lymph node metastasis and confused with sarcoidosis. This study aimed to investigate the expression of CD4, CD8 and CD20 by immunohistochemistry in sarcoidosis and SLR granulomas in order analyze any potential difference that could be utilized in pathology practice. **Method:** Cases were retrospectively retrieved from the archives of Gaziantep University Faculty of Medicine Department of Pathology including 39 sarcoidosis and 27 SLR patients. Immunohistochemical staining for CD4, CD8 and CD20 was performed on representative sections. Clinical data of all cases were recorded and expression was evaluated by two pathologists both within and outside the granulomas using a 2-tier scoring system. **Results:** We observed similar expression patterns of CD4, CD8 and CD20 both inside and outside granulomas of sarcoidosis and SLR, thus statistical comparison wasn't significant. **Conclusion:** Our study couldn't demonstrate a difference in the immune profiles between sarcoidosis and SLR. Instead, the results suggest a similarity in immune expression, in addition to their morphological resemblance.

Keywords: Sarcoidosis, sarcoid like reaction, cancer mimicry

Giriş

Kanser hastalarının takibi, potansiyel bir nüksü ve/veya lokal/uzak metastazı ekarte etmek için gerekli olan laboratuvar, radyolojik ve histopatolojik incelemeleri içeren multidisipliner yaklaşımlara dayanmaktadır. Takip hastalarının radyolojik incelemelerinde saptanan bölgesel veya uzak lenf nodu tutulumu, aksi kanıtlanana kadar, öncelikle lenf nodu metastazı şüphesi olarak değerlendirilir ki bu durum, hastalığın yönetimi ve tedavisini doğrudan etkilediğinden açıklığa kavuşturulmalıdır.

Sarkoidozis, ateş, kilo kaybı ve halsizlik gibi nonspesifik semptomların eşlik ettiği, akciğer ve mediastinal/hiler lenf nodu tutulumunun ön planda olduğu, etiyojisi bilinmeyen multisistem bir hastalıktır. Deri ve/veya göz tutulumu daha nadir olmakla birlikte bazı hastalarda görülebilir. Sarkoidozis hastalarının doku örneklerinde kronik inflamasyonun eşlik ettiği kazeifikasyon nekrozu içermeyen granülomlar görülür.¹ Anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) yüksek serum seviyesi, 18-florodeoksiglukoz (FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) bulguları, bronkoalveolar lavajda yüksek

CD4/CD8 oranı sarkoidozisin destekleyici özellikleridir.²⁻⁴ Tüm bu yardımcı kriterler haricinde, histomorfolojik olarak granülom yapısının saptanması tanısal özellikte olup, ek özel boyama yöntemlerine gerek duyulmamaktadır. Sarkoid benzeri reaksiyon (SBR) ise başlangıçta sarkoidozis olarak yorumlanmış, ancak daha sonra 1937 yılında Nickerson tarafından sarkoidozis ve tümörle ilişkili sarkoid granülomlar olarak ayrılmıştır.⁵ Daha sonra bu tanım yerini 'sarkoid reaksiyon'a bırakmıştır.⁶ SBR'da görülen non-kazeifiye granülomlar, morfolojik olarak sarkoidoziste görülen granülom yapılarıyla birebir aynı özelliktedir.

SBR, solid organ tümörü veya hematolojik malignitesi olan hastalarda primer tümör lokasyonunda ya da daha sık olarak, bölgesel lenf nodlarında ortaya çıkar. SBR ve primer tümör eşzamanlı olarak görülebileceği gibi, SBR takip sırasında, kanser tedavisinden sonra da görülebilir.⁷ Takip altında olan bir kanser hastasında ortaya çıkan bir lenf nodu tutulumu, nonneoplastik bir tutulumdan ziyade öncelikle akıllara olası bir lenf nodu metastazını/malign tutulumu akla

getirecektir. Malign lenf nodu tutulumunu ekarte etmek için doku örnekleme ve histopatolojik inceleme altın standart olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte, mikroskopik değerlendirmede, non-kazeifiye granülomların tespit edilmesi lenf nodu metastazı olasılığını dışlasa bile, sadece morfolojik bulgulara dayanarak sarkoidozis ve SBR arasında ayırım yapma güçlüğü beraberinde getirir.

Bu bağlamda, çalışmamız sarkoidozis ve SBR granülomlarında CD4, CD8 ve CD20 ekspresyonunu karşılaştırarak her iki antitenin rutin pratikte immünohistokimyasal çalışmalar ile ayırt edilip edilemeyeceğini araştırmak için tasarlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta seçimi

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden 2012-2024 yılları arasında retrospektif olarak seçilen 39 adet sarkoidozis ve 27 adet SBR tanısı almış toplam 66 olgu (33 mediastinoskopi eşliğinde lenf nodu biyopsisi ve 33 endobronşiyal ultrason eşliğinde ince iğne lenf nodu aspirasyon biyopsisi) çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastaların örnekleme, tedavisi ve takibi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır. Diğer granüloamatöz hastalıklar ve kazeifikasyon nekrozu içeren durumlar çalışmaya dahil edilmemiştir. SBR olguları dikkatle seçilmiş olup, SBR tanısının kanser tanısından sonra ya da takip işlemleri sırasında alınmasına dikkat edilmiştir. Primer malignitesi olan SBR hastaları; akciğer (10 olgu), meme (dört olgu), baş ve boyun (üç olgu), kolon (üç olgu), over (iki olgu), endometrium (bir olgu) ve serviks (bir olgu) karsinomu, malign melanom (bir olgu) ve adamantinoma (iki olgu) neoplazilerinden oluşmaktadır.

Histolojik değerlendirme ve İmmünohistokimyasal analiz

Tüm olgular iki patolog tarafından retrospektif olarak yeniden değerlendirilmiş olup, SBR'lu hastalara ilişkin yaş, cinsiyet ve neoplazm tipi gibi klinik bilgiler kaydedilmiştir. İmmünohistokimyasal

çalışmalar formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü dokulardan hazırlanan beş µm kalınlığındaki kesitlere uygulanmıştır. CD4 (GTX100657, Poliklonal Tavşan IgG, 1:100, GeneTex, Irvine, CA-USA), CD8 (SC-518020, Klon: G5 Monoklonal Fare IgG1, 1:100, Santa Cruz, Heidelberg-Almanya) ve CD20 (L26, Monoklonal Fare IgG, Roche Ventana, Tucson, Arizona-ABD) antikorları otomatik immünohistokimya boyama cihazında (Ventana, Bench Mark Ultra Auto Stainer, Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, ABD) çalışılmıştır.

İmmünohistokimyasal ekspresyonun değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen vaka sayılarının kısıtlı olmaları nedeniyle, her üç belirteç için de ik kademeli bir skorlama sistemi uygulanmıştır. Bu bağlamda, CD4, CD8 ve CD20 için pozitif lenfositler granülom yapılarının içinde ve dışında ayrı olarak sayılmıştır. Üç lenfosit kadar düşük ekspresyon, üçten fazla lenfosit ise yüksek ekspresyon olarak skorlanmıştır (Şekil 1).

İstatistiksel yöntemler

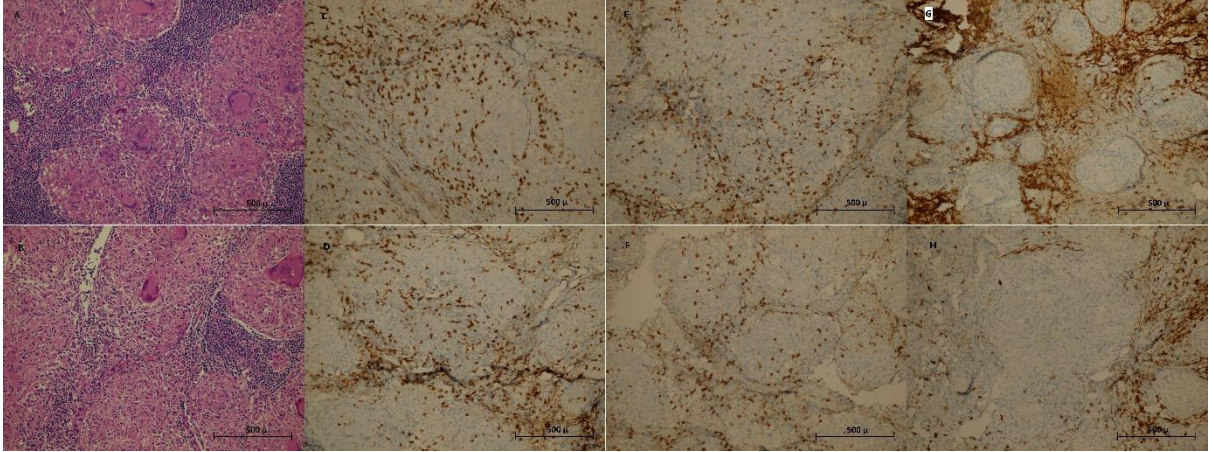
Çalışmadan elde edilen verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değer, kategorik değişkenler için ise frekans ve yüzde analizi ile verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare analizi ile test edilmiştir. Analizler SPSS 22.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. $p < 0.05$ anlamlılık düzeyi seçilmiştir.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Bulgular

Demografik bulgular

Toplam 39 sarkoidozis ve 27 SBR olgusu incelenmiştir. Sarkoidozisli olguların 28'i kadın, 11'i erkek ve kadın/erkek oranı 2.54 iken, SBR'lu olguların 18'i kadın, dokuzu erkek ve kadın/erkek oranı ikiydi. Sarkoidozisli hastaların yaş ortalaması 50, SBR'lu hastaların yaş ortalaması ise 57 idi (Tablo 1)



Şekil 1. Sarkoidozis ve SBR granülomlarında CD4, CD8 ve CD20'nin immün ekspresyonu. (a) Multinükleer dev hücreler ile karakterize kazeifikasyon nekrozu içermeyen sarkoidozis granülomları (H&E x200). (b) Morfolojik olarak sarkoidoziste görülen granülomlara son derece benzer granülomlar ile karakterize bir SBR olgusu (H&E x200). (c) Sarkoidoz granülomlarının iç kısmında yüksek CD4 ekspresyonu (x200). (d) SBR granülomlarının iç kısmında yüksek CD4 ekspresyonu (x200). (e) Sarkoidoz granülomlarının iç kısmında yüksek CD8 ekspresyonu (x200). (f) SBR granülomlarının iç kısmında yüksek CD8 ekspresyonu (x200). (g) Sarkoidozis olgusunda CD20 ekspresyonu (x200). (h) SBR olgusunda CD20 ekspresyonu (x200).

Tablo 1. Klinikopatolojik karakteristik özellikler

		N (%)
<i>Hastalık</i>	SBR	27 (%40.9)
	Sarkoidoz	39 (%59.1)
<i>Cinsiyet SBR</i>	Kadın	18 (%66.66)
	Erkek	9 (%33.33)
<i>Sarkoidoz</i>	Kadın	28 (%71.79)
	Erkek	11 (%28.21)
<i>Biyopsi yöntemi</i>	EBUS	33 (%50.0)
	Mediastinoskopi eşliğinde	33 (%50.0)
<i>SBR hastalarının primer tümör tanıları</i>	Akciğer	10 (%37.03)
	Meme	4 (%14.81)
	Baş ve boyun	3 (%11.1)
	Kolon	3 (%11.11)
	Over	2 (%7.40)
	Endometriyum	1 (%3.70)
	Serviks	1 (%3.70)
	Deri (Malign melanom)	1 (%3.70)
	Adamantinoma	2 (%7.40)

SBR = Sarkoid benzeri reaksiyon EBUS = Endobronşiyal ultrason eşliğinde lenf nodu aspirasyon biyopsisi

Sarkoidozis ve SBR granülomlarında CD4, CD8 ve CD20 ekspresyonunun karşılaştırılması

Sarkoidozis hastalarından başlayacak olursak, granülomların içinde CD4 ekspresyonu 19 (%48.7) vakada düşük, 20 (%51.3) vakada yüksek; granülomların dışında CD4 ekspresyonu 14 (%35.9) vakada düşük, 25 (%64.1) vakada yüksek bulunmuştur; Granülomların içinde CD8 ekspresyonu 30 (%76.9) vakada düşük, dokuz (%23.1) vakada yüksek; granülomların dışında CD8 ekspresyonu 24 (%61.5) vakada düşük, 15 (%38.5) vakada yüksek; ve hiç bir olguda granülomların içinde CD20 ekspresyonu saptanmazken, CD20 ekspresyonu 39 (%100) vakanın tamamında granülomların dışında saptandı. SBR hastalarına bakıldığında; granülomların

çinde CD4 ekspresyonu 12 (%44.4) vakada düşük, 15 (%55.6) vakada yüksek; granülomların dışında CD4 ekspresyonu dokuz (%33.3) vakada düşük, 18 (%66.7) vakada yüksek; granülomların içinde CD8 ekspresyonu 18 (%66.7) vakada düşük, dokuz (%33.3) vakada yüksek; granülomların dışında CD8 ekspresyonu 13 (%48.1) olguda düşük, 14 (%51.9) olguda yüksek olarak izlenirken, sarkoidoziste olduğu gibi, tüm olgularda granülomların içinde CD20 ekspresyonu görülmezken, granülomların dışında 39 (%100) olgunun tamamında yüksek ekspresyon gözlemlendi. Sarkoidozis ve SBR arasında CD4 (iç p=0.732, dış p=0.830) ve CD8 (iç p=0.358, dış p=0.281) ekspresyonunun granülomların içinde ve dışında yapılan karşılaştırma istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 2).

Tablo 2. SBR ve sarkoidoziste CD4, CD8 ve CD20 ekspresyonunun karşılaştırılması

		SBR	Sarkoidozis	P-değeri
		N (%)	N (%)	
CD4 iç	düşük	12 (44.4%)	19 (48.7%)	0.732
	yüksek	15 (55.6%)	20 (51.3%)	
CD4 dış	düşük	9 (33.3%)	14 (35.9%)	0.830
	yüksek	18 (66.7%)	25 (64.1%)	
CD8 iç	düşük	18 (66.7%)	30 (76.9%)	0.358
	yüksek	9 (33.3%)	9 (23.1%)	
CD8 dış	düşük	13 (48.1%)	24 (61.5%)	0.281
	yüksek	14 (51.9%)	15 (38.5%)	
CD20 iç	düşük	27 (100%)	39 (100%)	-
	yüksek	0 (0)	0 (0)	
CD20 dış	düşük	0 (0)	0 (0)	-
	yüksek	27 (100%)	39 (100%)	

*p<0.05; Ki-kare testi SBR = Sarkoid benzeri reaksiyon

Tartışma

Kanser hastalarının tedavi ve takip süreci, ancak güvenilir test ve tetkik sonuçları sayesinde, olabildiğince açık ve net hale getirilebilir. Takip sürecinde, olası bir kanser nüksünü ve/veya metastazını tespit etmek için, başta görüntüleme yöntemleri olmak üzere, laboratuvar ve patolojik çalışmalardan istifade edilmektedir. Radyolojik görüntülemelerde tespit edilen SB bir reaksiyon öncelikle malignite lehine değerlendirilecektir. Bu durumda ileri yorum yapabilmek adına doku örnekleme ve histopatolojik inceleme esastır. Histopatolojik incelemede malignite bulgularının izlenmemesi ve non-kazeifiye granülom yapılarının tespit edilmesi SBR tanısı için yeterli olacaktır. Ancak bu kez de sadece morfolojik bulgulara dayanarak SBR ile sarkoidozis arasında ayırım yapmak mümkün olmayacaktır. Bu bağlamda mevcut çalışmada, sarkoidozis ve SBR'da CD4, CD8 ve CD20 immün profilleri karşılaştırılmış olup, böylesi bir immün panelin pratikte bu hastalıkların ayırımında katkısı araştırılmıştır.

Otuzdokuz sarkoidozis ve 27 SBR olmak üzere toplam 66 olgu CD4, CD8 ve CD20 immün belirteçleri ile boyandı. Ekspresyon oranları granülomların içinde ve dışında ayrı olarak değerlendirildi. Boyama sonuçlarına göre SBR ve sarkoidozis arasındaki CD4 (iç p=0.732, dış p=0.830), CD8 (iç p=0.358, dış p=0.281) ve CD20 (istatistiksel analiz teknik olarak uygulanamaz) ekspresyonlarının karşılaştırması istatistiksel olarak anlamsızdı. Elde edilen istatistiksel sonuçlar, çalışmaya daha fazla vaka dahil edilmesi halinde daha farklı sonuçlanabilirdi, ancak kurumumuz bünyesinde yapılan çok sayıdaki cerrahi operasyonlara rağmen, özellikle SBR'nun oldukça nadir bir hastalık olması sınırlayıcı bir faktör karşımıza çıkmaktadır.

Literatüre baktığımızda, SBR ve sarkoidozis granülomlarına yönelik yapılan immünohistokimyasal analizler sınırlıdır. Brincker ve arkadaşları SBR ve sarkoidozis

de dahil olmak üzere, çeşitli granülom tiplerinde, granülomların içinde ve dışında inflamatuvar hücrelerin varlığını ve dağılımını incelemiştir. Düşük olgu sayılarına rağmen (dokuz SBR ve altı sarkoidozis olgusu), B hücreleri SBR granülomlarının içinde saptanırken, sarkoidozis granülomlarının içinde izlenmemiştir. Buna karşın, T hücre dağılımı granülomların içinde ve dışında benzer oranda saptanmıştır.⁸ Çalışmamızda ise, gerek SBR gerekse sarkoidoziste granülomların içinde CD20 B hücresi izlenmemiş olup, B hücreleri özellikle granülomların dışında yoğun olarak izlenmiştir. Buna paralel olarak, SBR ve sarkoidozis granülomlarının iç ve dış kısmında, CD4 ve CD8 T hücre ekspresyonu olarak karşılaştırdığımızda, SBR ve sarkoidozis granülomlarının sadece benzer morfolojik özelliklere sahip olmadığı, T ve B hücre immün profillerinin de son derece benzer olduğu anlaşılmaktadır.

Mevcut bilgiler ışığında sarkoidozis idiyopatik ve otonom bir hastalık olarak güncelliğini korumaktadır. Ancak çeşitli çalışmalar, sarkoidozisin immünojenler veya tümör antijenleri gibi enfeksiyöz olmayan yapılara bağlı gelişen bir çapraz reaksiyonla tetiklenmiş olabileceğini düşündürmektedir.^{9,10} Aksine, enfeksiyöz olmayan yapıların yanı sıra *Propionibacterium* ve *Mycobacterium* kaynaklı enfeksiyöz antijenler de sarkoidozis etiyojisi ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.¹¹ Siyahi hastalarda görülen sarkoidozis hastalığının şiddeti ve artmış insidansı ile beyaz hastalarda, göreceli olarak ailesel riskin daha yüksek olması sarkoidoziste genetik rolü vurgulamaktadır.¹² Fischer ve arkadaşları¹³, Avrupalı insanlarda sarkoidozise yatkınlığı etkileyen 11q13.1 (rs479777) kromozomunu tanımlamıştır. Voorter ve arkadaşları¹⁴ HLA-DQB1*0602*DRB1*150101 haplotipi ile pulmoner sarkoidozisin şiddetli formu arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ayrıca, anjiyotensin

dönüştürücü enzim (ACE) alel delesyonu, Afrikalı Amerikalılar, Almanlar ve Asya yerlilerinde artmış sarkoidoz riski ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Yukarıda bahsedilen, immünolojik bir antijenin varlığını kanıtlayan veya dışlayan yöntemlerin veya hastaya özgü genetik profili tanımlayan testlerin yokluğunda, sarkoidozis ile SBR arasında kesin ayırım yapmak zor olacaktır. Bu hususa değinilmiş olmakla birlikte, primer kanser tanısı olan hastalarda tespit edilen nonkazeifiye granüloamatöz bir durum, gelişmiş yöntemlere erişimin mümkün olmadığı durumlarda, sarkoidozisten ziyade SBR lehine değerlendirmek daha sağlıklı olacaktır. Buna ek, biyopsinin hangi bölgeden örneklediğine bakılmaksızın, ilk kez sarkoid granülom tespit edilen ve klinik öyküsü bilinmeyen bir hastada, olası bir malignitenin varlığı açısından şüphe duyulmalı. Sarkoid granülom bulgusu, olası bir malignitenin ilk habercisi olabilme potansiyeli taşıdığından, hekimi daha ileri araştırmalar ve testler yapmaya teşvik etmelidir.

Sonuç ve Öneriler

SBR, özellikle radyolojik tarama yöntemlerinde hasta takibi sırasında bir kanser taklitçisi olarak önemini korumaktadır. Sarkoidozis granüloamları ile olan morfolojik benzerliği, her iki antiteyi ayırmada zorlukları beraberinde getirmektedir. SBR ve sarkoidozisteki CD4, CD8 ve CD20 ekspresyon benzerliği, patoloji pratiğinde iki antiteyi ayırmaya yönelik katkı sunmamıştır. Buna karşın, ekspresyon sonuçları morfolojik olarak birebir örtüşen görüntülerine ek olarak son derece benzer bir immün profili ortaya koymuştur. Son olarak, ilk kez SBR tanısı alan bir hastada, olası bir malignitenin mevcudiyeti ihtimaline karşın şüpheli olunmalı ve hasta gerekli testler ile daha ileri araştırılmalıdır.

Yazar Katkıları: Tasarım/Fikir: Ö.E.; Planlama: Ö.E./Z.B.; Veri Toplama: Ö.E./Z.B.; Analiz/Yorum: Ö.E./Z.B.; Makale Yazımı: Ö.E.; İnceleme: Ö.E./Z.B.; Denetleme/Düzenleme: Ö.E./Z.B.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması söz konusu değildir.

Mali Destek: Çalışma yazarların kendi finansal imkanları çerçevesinde gerçekleştirilmiştir. Harici bir finansal destek mevcut değildir.

Kaynaklar

1. American Thorax Society. Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(2):736-755. Doi: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99.
2. Rømer FK. Angiotensin-converting enzyme in newly detected sarcoidosis. With special reference to enzyme levels in patients with erythema nodosum. *Acta Med Scand* 1980;208(6):437-443. Doi: 10.1111/j.0954-6820.1980.tb01228.x
3. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1980;92(3):406-416. Doi: 10.7326/0003-4819-92-3-406.
4. Patterson KC, Chen ES. The Pathogenesis of Pulmonary Sarcoidosis and Implications for Treatment. *Chest* 2018;153(6):1432-1442. Doi: 10.1016/j.chest.2017.11.030.
5. Pavic M, Debourdeau P, Vacelet V, Rousset H. Sarcoidosis and sarcoid reactions in cancer. *Rev Med Interne* 2008;29(1),39-45. Doi: 10.1016/j.revmed.2007.09.041.
6. Fujii T, Tabe Y, Yajima R, Tsutsumi S, Asao T. Adenocarcinoma of Ascending Colon Associated with Sarcoid Reaction in Regional Lymph Nodes. *Case Rep Gastroenterol* 2010;4(1):118-123. Doi: 10.1159/000275064.
7. Rabei O, Al-Rasheed U, Alrammahi M, Al-Ibraheem A. A. Differentiating Hodgkin Lymphoma and Sarcoid Reaction in Subsequent FDG-PET/CT: A Case Report and Literature Review. *World J Nucl Med* 2023;22(4),306-309. Doi: 10.1055/s-0043-1777694.

8. Brincker H, Pedersen NT. Immunohistologic separation of B-cell-positive granulomas from B-cell-negative granulomas in paraffin-embedded tissues with special reference to tumor-related sarcoid reactions. *Apmis* 1991;99(3):282-290. Doi: 10.1111/j.1699-0463.1991.tb05151.x.
9. Tchernev G, Ananiev J, Cardoso JC, et al. Sarcoidosis and molecular mimicry-important etiopathogenetic aspects: Current state and future directions. *Wien Klin Wochenschr* 2012;124(7-8):227-238. Doi: 10.1007/s00508-012-0154-9.
10. Ali MM, Atwan AA, Gonzalez ML. Cutaneous sarcoidosis: Updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(7):747-755. Doi: 10.1111/j.1468-3083.2009.03517.x.
11. Oswald-Richter KA, Drake WP. The etiologic role of infectious antigens in sarcoidosis pathogenesis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(4):375-379. Doi: 10.1055/s-0030-1262205.
12. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(12):1324-1330. Doi: 10.1164/rccm.200402-249OC.
13. Fischer A, Schmid B, Ellinghaus D, et al. A novel sarcoidosis risk locus for Europeans on chromosome 11q13.1. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186(9):877-885. Doi: 10.1164/rccm.201204-0708OC.
14. Voorter CEM, Drent M, van den Berg-Loonen EM. Severe pulmonary sarcoidosis is strongly associated with the haplotype HLA-DQB1*0602-DRB1*150101. *Hum Immunol* 2005;66(7):826-835. Doi: 10.1016/j.humimm.2005.04.003.
15. Tahir M, Sharma SK, Ashraf S, Mishra H. HK. Angiotensin converting enzyme genotype affects development and course of sarcoidosis in Asian Indians. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2007;24(2):106-112.
16. Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Risk of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5 Pt 1):1566-1570. Doi: 10.1164/ajrccm.158.5.9804123.
17. Schürmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms and familial occurrence of sarcoidosis. *J Intern Med* 2001;249(1):77-83. Doi: 10.1046/j.1365-2796.2001.00776.x.