

La ultrasonografía endobronquial en el diagnóstico de la sarcoidosis

MARÍA JOSÉ BERNABÉ, GEMA RODRÍGUEZ TRIGO, JOSÉ LUIS ÁLVAREZ-SALA

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

jlsw@separ.es

RESUMEN

El diagnóstico de la sarcoidosis pulmonar puede establecerse con bastante fiabilidad cuando unas manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles coinciden con la existencia de granulomas no caseificantes en el estudio histopatológico de una muestra pulmonar apropiada. Los especímenes tisulares pueden obtenerse mediante diversas técnicas, que hasta hace poco tiempo se limitaban a la biopsia endobronquial, la biopsia transbronquial, el lavado broncoalveolar y la mediastinoscopia. Esta última se consideraba como el *gold standard* cuando los otros procedimientos fallaban y no proporcionaban el resultado esperado. En los últimos años la ultrasonografía endobronquial se ha perfilado como una herramienta segura y mínimamente invasiva en el análisis primario de las adenopatías mediastínicas e hiliares. Aunque casi todos los estudios realizados hasta ahora se han dirigido a valorar la utilidad de la ultrasonografía endobronquial en el diagnóstico de la enfermedad maligna, las indicaciones de esta técnica se han ampliado a muchos procesos benignos, incluyendo la sarcoidosis, en los que consigue un alto rendimiento diagnóstico.

Palabras claves: adenopatías mediastínicas, ecobroncoscopia, sarcoidosis, ultrasonografía endobronquial.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa de causa desconocida y de curso clínico variable. Cualquier órgano puede verse afectado, aunque el pulmón es el que lo está con mayor frecuencia. Más del 90% de los pacientes en los que se sospecha una sarcoidosis, es decir, casi todos, tienen alteraciones parenquimatosas pulmonares o adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico¹.

La demostración de la existencia de granulomas no caseificantes y la exclusión de otras causas que justifiquen una inflamación granulomatosa son esenciales desde un punto de vista diagnóstico, sobre todo en los países en los que la prevalencia de la tuberculosis es alta. La exploración funcional respiratoria suele poner de manifiesto una disminución de la transferencia del monóxido de carbono (capacidad de difusión alveolo-capilar) y un trastorno ventilatorio restrictivo². No obstante, en un 30% de los enfermos puede obser-

varse un patrón espirométrico obstructivo³. El diagnóstico de la sarcoidosis se realiza por exclusión, si bien teniendo en cuenta los siguientes criterios: a) hallazgos clínicos y radiológicos compatibles; b) presencia de granulomas no caseificantes; y c) ausencia de procesos o agentes que puedan ser responsables de una respuesta granulomatosa.

La biopsia transbronquial (BTB) ha sido, clásicamente, la técnica principal en el diagnóstico de la sarcoidosis, aunque no conviene olvidar que el riesgo de que ocasione un sangrado significativo o un neumotórax no es desdeñable¹. Con el mismo objetivo también se ha usado la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) de las adenopatías, cuyo rendimiento es similar al de la BTB⁴. La mediastinoscopia ha sido, durante años, el procedimiento de referencia (*gold standard*) para conseguir muestras de las adenopatías mediastínicas que suelen existir en la sarcoidosis¹. Sin embargo, se trata de un método invasivo, no exento de riesgos para el paciente y que tiene unos costes elevados. En este sentido, Reich et al⁵ han sugerido que este procedimiento no es coste-eficaz, además de asociarse con una alta morbilidad⁵. Su ventaja se encuentra en que consigue muestras de gran tamaño, muy útiles para el estudio histopatológico.

La punción aspirativa transbronquial (PATB) guiada mediante una ultrasonografía endobronquial (*Endobronchial ultrasonography* o EBUS) de las adenopatías mediastínicas ha emergido como una herramienta segura, mínimamente invasiva y de alto rendimiento diagnóstico (EBUS-PATB)⁶. La EBUS o ecobroncoscopia lineal permite la localización

y punción-aspiración de las adenopatías hiliares y mediastínicas en tiempo real, por lo que está particularmente indicada en los individuos con adenopatías tumorales⁷.

El tratamiento de la sarcoidosis se basa en la administración de corticoesteroides, aunque sólo algunos pacientes los requieren. La mortalidad es inferior al 5%, si bien un tercio de los individuos sufre una enfermedad crónica progresiva¹.

Técnicas disponibles en el diagnóstico de la sarcoidosis

El diagnóstico de la sarcoidosis se sugiere por la existencia de unas manifestaciones clínico-radiológicas compatibles y se confirma con el hallazgo de granulomas no caseificantes en el estudio histopatológico de las biopsias que se obtengan. Si no se demuestran esos granulomas el diagnóstico es incompleto. Los niveles séricos de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) pueden estar aumentados, pero este dato no es específico⁸. Efectivamente, puede hallarse en otras enfermedades, como la tuberculosis o, incluso, la diabetes mellitus⁹. La gammagrafía con galio marcado con tecnecio-67 suele poner de manifiesto los llamados signos de lambda y del panda¹⁰. Sin embargo, estas imágenes únicamente se observan en un pequeño porcentaje de casos y no sirven para establecer un diagnóstico definitivo¹¹. En un 90% de los enfermos se aprecian adenopatías hiliares o mediastínicas, muy evidentes en la radiografía de tórax y en

la tomografía computarizada (TC) torácica (figura 1).

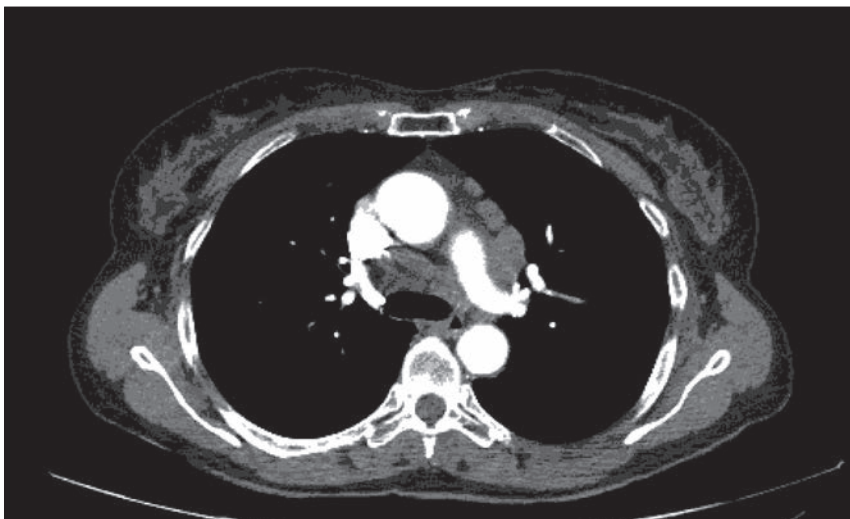


Figura 1. Tomografía computarizada torácica realizada con ventana de mediastino. Obsérvense las adenopatías paratraqueales bajas (4R y 4L).

En la últimas décadas la broncoscopia ha sido la técnica más útil y más empleada a la hora de confirmar el diagnóstico de una sarcoidosis. En el fluido del lavado broncoalveolar (LBA) puede determinarse la relación existente entre los linfocitos CD4 positivos y los CD8 positivos (cociente CD4/CD8), que suele estar por encima de 3,5. La constatación de este aumento tiene utilidad para apoyar el diagnóstico. Sin embargo, tanto la sensibilidad como la especificidad de este hallazgo son bajas, por lo que su demostración no sustituye al estudio histopatológico¹³. La BTB es el procedimiento que más comúnmente se usa para confirmar el diagnóstico y su rendimiento depende, en gran parte, de la experiencia del neumólogo, del estadio de la sarcoidosis¹⁴ y del número de biopsias que se logran¹⁵. La rentabilidad de esta técnica varía entre el 40 y el 90%¹⁵ y sus complicaciones más habituales son el neumotórax (2%) y la hemoptisis (5%)¹⁶. La biopsia endobronquial puede aumentar la rentabilidad de la BTB, sobre todo si la mucosa tiene un aspecto anormal. Incluso en un 30% de los casos en los que la mucosa aparece como normal se evidencian granulomas en el estudio histopatológico¹⁷.

La PAAF convencional tiene una sensibilidad variable, que oscila entre un 42 y un 76%, con un rendimiento mayor en el estadio I de la enfermedad¹⁶. Es un procedimiento que se efectúa a ciegas, guiado por las imágenes que haya proporcionado una TC torácica previa. Algunos neumólogos optan por llevarla a cabo al mismo tiempo que otras técnicas, tales como la BTB y la biopsia endobronquial, al objeto de incrementar las posibilidades de identificar la enfermedad.

La PAAF dirigida mediante una ultrasonografía esofágica (*Esophageal ultrasonography* o EUS) permite acercarse a los ganglios mediastínicos, a través del esófago, gracias a una guía ecográfica (eco-esofagoscopia). Esta técnica (EUS-PATE) tiene una alta rentabilidad en el diagnóstico de la sarcoidosis¹⁸, con una sensibilidad que algunos estudios sitúan entre el 89 y el 100% y una especificidad que llega al 94 ó 96%¹⁸. Entre las limitaciones de la EUS-PAAF se incluyen la incapacidad para realizar procedimientos adicionales, como un LBA o una biopsia endobronquial, y la imposibilidad para acceder, sobre todo en el lado derecho, a las adenopatías paratraqueales, hiliares e interlobares (estaciones 2, 4, 10, 11), con frecuencia agrandadas en la sarcoidosis¹⁸.

La mediastinoscopia ha sido, hasta hace relativamente poco tiempo, el método de referencia (*gold standard*) para tomar muestras de ganglios linfáticos localizados en el mediastino cuando la BTB no era diagnóstica¹⁹. Sin embargo, este procedimiento no está al alcance de todos los centros y además se asocia, por otro lado, con una importante morbilidad y una significativa mortalidad, que varía entre el 1,4 y el 2,3% según cuál sea la experiencia del cirujano torácico⁵. Su rendimiento varía entre el 82 y el 97%, con la importante salvedad de no permitir el acceso a todos los ganglios linfáticos mediastínicos²⁰. La mediastinoscopia es, no obstante, el último recurso cuando el resultado de todas las otras técnicas ha sido negativo. La punción transtorácica de los ganglios mediastínicos dirigida mediante una TC torácica es otra posibilidad, aunque la información disponible al respecto es muy escasa. Además, las complicaciones, especialmente el neumotórax, no son infrecuentes.

La EBUS-PATB, aparecida en los últimos años, es una técnica mínimamente invasiva y muy precisa en la toma de muestra de ganglios linfáticos intratorácicos. Su sensibilidad para distinguir las adenopatías malignas de las benignas oscila entre el 88 y el 93%²¹. Estudios comparativos han demostrado que es superior a la PAAF convencional e, incluso, a la mediastinoscopia en la estadificación del cáncer de pulmón⁶. En el momento actual es un procedimiento ampliamente aceptado y considerado ya como un método estándar en la toma de muestras ganglionares²².

La EBUS-PATB se utilizó inicialmente para investigar las adenopatías mediastínicas e hiliares²³. Luego, los trabajos se centraron en el diagnóstico y la estadificación del cáncer de pulmón con adenopatías hiliares y mediastínicas, indicaciones en las que alcanza una rentabilidad hasta del 90%⁷. En el momento actual es también una herramienta poderosa en el reconocimiento de la sarcoidosis en estadio I²⁴. En efecto, es un método mínimamente invasivo y muy útil en la toma de muestras de los ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, capaz de mejorar el rendimiento diagnóstico al permitir la visualización directa de los ganglios situados más allá de la pared traqueobronquial y hacerlos accesibles a una PATB realizada en tiempo real²⁵.

Krasnik et al²⁶ fueron los primeros autores en demostrar, en 2003, la utilidad de la sonda convexa del ecobroncoscopio

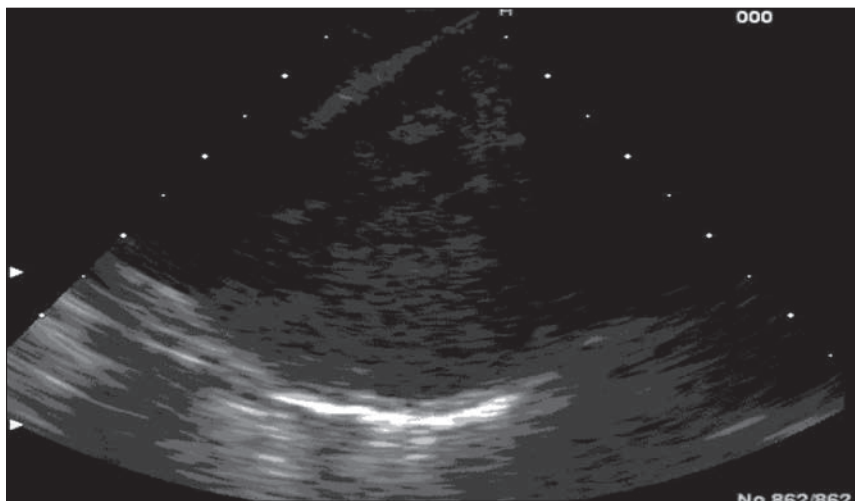


Figura 2. Imagen ultrasonográfica de la punción aspirativa transbronquial de una adenopatía subcarinal con una aguja de 22 gauge. Obsérvense el aspecto granular y la buena definición de los bordes ganglionares.

en la evaluación de los ganglios mediastínicos. En realidad, con el paso del tiempo han aumentado las posibilidades de la EBUS-PATB. Ahora, por ejemplo, es habitual el evaluar *in situ* las muestras citológicas obtenidas (*Rapid on site evaluation* o ROSE), es mayor el número de ganglios linfáticos de los que se toman esas muestras, se han incrementado las aspiraciones que se hacen en cada adenopatía y se dispone de agujas de punción de mayor calibre (de 21 gauge). La EBUS-PATB, aunque destinada hasta hace poco al diagnóstico y a la estadificación del carcinoma broncogénico, ha ampliado sus indicaciones al estudio de los linfomas, la tuberculosis y la sarcoidosis²⁷. Es cierto, no obstante, que casi todas las revisiones sistemáticas y los meta-análisis

publicados hasta la fecha se han centrado en la valoración de la utilidad de este procedimiento en los pacientes en los que se sospecha una enfermedad maligna²⁸ (figura 2).

Ventajas de la ultrasonografía endobronquial en el diagnóstico de la sarcoidosis

La simple observación de granulomas no caseificantes no garantiza la existencia de una sarcoidosis, pero sí es una condición necesaria para su diagnóstico. Como se ha señalado antes, los procedimientos empleados tradicionalmente

para la identificación de esta enfermedad han sido la BTB, la PAAF, la biopsia endobronquial y la mediastinoscopia. Al comparar la efi-

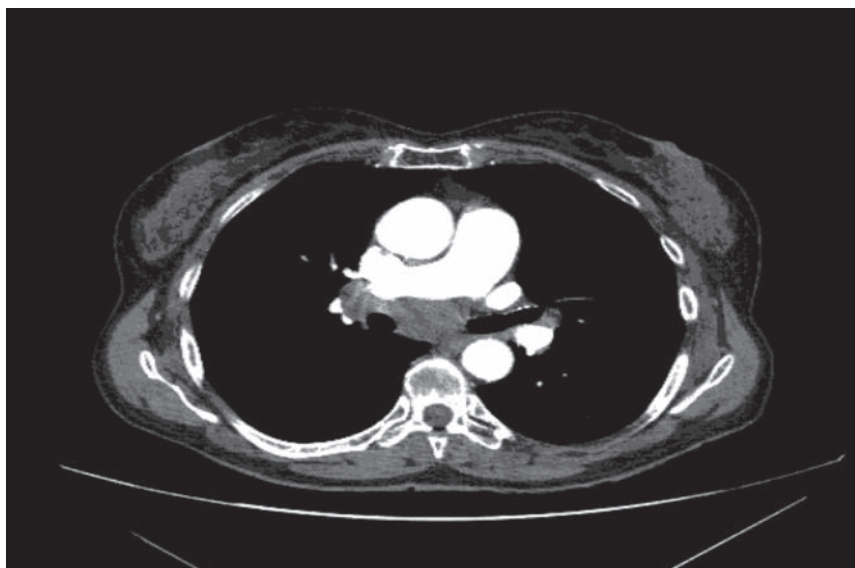


Figura 2 B. Tomografía computarizada torácica realizada con ventana de mediastino. Obsérvense el agrandamiento patológico de una adenopatía subcarinal.

cacia de estos métodos tradicionales con la que ofrece la EBUS-PATB han podido apreciarse las ventajas de esta última técnica. Tremblay et al²⁹, por ejemplo, demostraron que el rendimiento de la PAAF con aguja de 19 gauge "a ciegas" era significativamente menor que el de la EBUS-PATB en estos casos (54% frente a 88%). La BTB, por otro lado, tiene un riesgo no despreciable de sangrado (5%) y de neumotórax (2%). Su rentabilidad es bastante más baja que la de la EBUS-PATB^{15,30}. La EBUS-PATB es mejor que la PAAF en ciertos aspectos, ya que la supera en la toma de muestras de adenopatías subcentimétricas y en las que se localizan en regiones diferentes a la subcarinal⁶.

No obstante, la combinación de la BTB con la PAAF puede incrementar la capacidad diagnóstica hasta en un 90%, aunque con ello también se aumenta el riesgo de sangrado y de neumotórax¹⁶. La adición de la biopsia endobronquial a las técnicas anteriores en los pacientes en los que se aprecia una mucosa anormal puede mejorar aún más los resultados de estas pruebas¹⁷. Conviene señalar que, dado el alto rendimiento diagnóstico de la EBUS-PATB, pocas veces se precisa procedimiento adicional alguno.

La EUS-PATE puede alcanzar una sensibilidad del 82%¹⁸, similar a la demostrada por Garwood et al²⁷ para la EBUS-PATB, en el diagnóstico de los pacientes en los que se sospecha una sarcoidosis. Sin embargo, la punción de adenopatías guiada por una ecobroncoscopia tiene algunas ventajas, como el acceso a un mayor número de estaciones ganglionares y la posibilidad de realizar otras técnicas durante la misma endoscopia, si los resultados de la punción no son concluyentes.

Estudios que avalan el uso de la ultrasonografía endobronquial en el diagnóstico de la sarcoidosis

Hasta la fecha se han llevado a cabo varios estudios para valorar la utilidad diagnóstica de la EBUS en la sarcoidosis. Garwood et al²⁷, en un trabajo prospectivo basado en 49 individuos en los que se sospechaba la existencia de una sarcoidosis y que tenían adenopatías mediastínicas e hiliares, pusieron de manifiesto que la sensibilidad de la pun-

ción ganglionar guiada con una EBUS alcanzaba un 85%. Wong et al³¹ encontraron que esta sensibilidad llegaba incluso al 90%, si bien al incluir en el análisis sólo a pacientes que se hallaban en un estadio I ó II y a los que se había realizado con anterioridad una TC torácica. No obstante, algunos autores sugieren que la TC torácica previa no es necesaria, ya que los ganglios linfáticos se detectan sin problema alguno al hacer una ecobroncoscopia. En efecto, parece claro que con la EBUS pueden examinarse antes de la punción todas las estaciones ganglionares, para identificar así la adenopatía más grande y asequible. En realidad, la TC torácica no se considera una herramienta imprescindible para decidir sobre el tratamiento o el pronóstico de la sarcoidosis. Es más, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) no la recomiendan como una prueba que haya que hacer sistemáticamente al completar el estudio diagnóstico de esta enfermedad¹.

Si bien muchos de los pacientes con una sarcoidosis que se encuentran en un estadio I ó II pueden estar asintomáticos, en el diagnóstico diferencial deben incluirse siempre enfermedades granulomatosas como la tuberculosis o el linfoma de Hodgkin. En este sentido, en un trabajo reciente se ha demostrado que el rendimiento diagnóstico de la EBUS-PATB para esos estadios es mayor que el de la BTB³². La ecobroncoscopia permite una identificación precisa de la enfermedad sarcoidea, sobre todo si está en un estadio I, es decir, cuando existen adenopatías hiliares y mediastínicas pero no infiltrados en la radiografía de tórax³¹.

Sin embargo, no todos los autores están plenamente de acuerdo. Shannon et al³³ afirmaron que la EBUS-PATB no ofrece ventaja significativa alguna cuando se la compara con la PAAF convencional, puesto que la sensibilidad de ambos procedimientos es muy similar (82% frente a 90%, respectivamente). Por el contrario, Herth et al⁶ pudieron poner de manifiesto, en un ensayo aleatorizado, que la EBUS-PATB incrementa de manera notable la capacidad de la PAAF en lo que se refiere a los ganglios mediastínicos (84% frente 58%, respectivamente). Son una excepción los situados en la estación subcarinal, en la que el rendimiento de ambos métodos es similar. Adicionalmente, el meta-análisis de Argawal et al³⁴ confirmó la excelente rentabilidad de la EBUS-PATB en la sarcoidosis (79% de las punciones), reforzando así la idea de que dicha técnica



Figura 3. Imagen histopatológica a pequeño aumento de un granuloma no caseificante de una sarcoidosis. Tinción una hematoxilina-eosina de un bloque celular obtenido por punción aspirativa transbronquial guiada mediante una ultrasonografía endobronquial. Cortesía de la Dra. M. J. Fernández Aceñero (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid).

debe emplearse siempre, si es que se cuenta con ella, cuando se sospecha clínica y radiológicamente la existencia de esta enfermedad. El mencionado meta-análisis es el más amplio realizado hasta el momento y en él se incluyeron más de 550 casos de sarcoidosis en estadios I y II. Como dato interesante cabe mencionar que las adenopatías localizadas en las estaciones 4 y 7 fueron las que se puncionaron con más frecuencia.

En un reciente registro multicéntrico, en el que se analizaron los resultados obtenidos con la EBUS-PATB, se ha señalado que la tasa de complicaciones es muy baja, no superando el 1,4% cuando se consideraron, en conjunto, las de todos los hospitales participantes en el registro. El efecto adverso más común fue el neumotórax³⁵, cuya incidencia alcanzó el 2,7%, cuando se realizaban al tiempo una BTB y una EBUS-PATB, una cifra muy similar a la publicada en trabajos previos³⁶.

Limitaciones de la ultrasonografía endobronquial en el diagnóstico de la sarcoidosis

Las limitaciones de la EBUS-PATB se conocen bien desde el principio³⁷. La curva de aprendizaje es más lenta y más exigente que la de la broncoscopia convencional. El campo de visión del endoscopio sólo es de 30°, más pequeño que

el del broncoscopio flexible estándar. Finalmente, la intubación y la manipulación del equipo son, asimismo, más difíciles. Podría argumentarse también que la punción a ciegas que se hace con la PAAF en las estaciones 4 y 7, en comparación con la que se realiza con la EBUS-PATB, es más fácil. Además, un anatomopatólogo no muy experto en enfermedades pulmonares posiblemente conseguiría un rendimiento mayor al procesar una muestra obtenida con una aguja de Wang de 19 gauge, con una punción a ciegas, que con una de 22 gauge, que es la que se utiliza en la EBUS. Ello quizás se debe a que el proceso diagnóstico de la sarcoidosis, a partir de una muestra histopatológica, está bien estandarizado, mientras que no lo está tanto cuando hay que recurrir al estudio citopatológico. Por tanto, en estas estaciones la PAAF, considerando además su bajo coste, su baja tasa de complicaciones y la facilidad del procedimiento, sería preferible a la EBUS-PATB.

Consideraciones técnicas en relación con la ultrasonografía endobronquial

La PAAF, realizada con una aguja de 19 gauge, es el procedimiento broncoscópico estándar cuando se toman muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos en los casos en los que se sospecha una sarcoidosis. La PAAF incrementa el rendimiento diagnóstico que se consigue con otras técnicas broncoscópicas³⁸. La EBUS se lleva a cabo con una

aguja de menor calibre (22 gauge), ya que la de 19 gauge no puede introducirse a través del endoscopio. Este menor calibre aguja podría hacer más difícil el reconocimiento citopatológico de una inflamación granulomatosa en esta enfermedad. Sin embargo, en un estudio prospectivo y aleatorizado efectuado hace unos años se demostró que la rentabilidad de la EBUS-PATB es superior, en un 30%, a la de la PAAF hecha con una aguja estándar de 19 gauge²⁹. En efecto, la aguja de 21 gauge empleada en la EBUS parece superior, desde un punto de vista citopatológico, según algunos trabajos⁴⁰, si bien en otros no se han encontrado diferencias valorables entre ambas agujas (figura 3).

El número de pases a dar con la aguja en cada ganglio linfático aún no se ha definido con exactitud. No obstante, en la literatura existente se recomienda que se hagan al menos cuatro pases en cada estación linfática cuando se realiza una PAAF estándar³⁰. En un reciente estudio se ha sugerido que en el caso de la ecobroncoscopia, incluso si no se dispone de ROSE, bastaría con tres pases en el supuesto de una enfermedad maligna⁴¹. Por el contrario, Garwood et al²⁷ recomiendan que ante la sospecha de una sarcoidosis, con independencia de que exista o no ROSE, lo mejor es efectuar de cuatro a cinco pases por cada estación ganglionar que se aborda. En este sentido, en varias investigaciones retrospectivas se ha defendido el uso de ROSE en la PAAF estándar⁴², pese a no contarse con pruebas suficientes⁴³ ni haberse demostrado que consigue aumentar la sensibilidad diagnóstica⁴⁴. La utilidad de la EBUS-PATB tampoco se ha establecido con exactitud, aunque algunos trabajos la incorporan en el esquema de trabajo cuando se sospecha una sarcoidosis, ya que permite disminuir el número de pases a dar en cada ganglio linfático³⁰.

Características ultrasonográficas de las adenopatías sarcoideas

El análisis de las características ecográficas de las adenopatías visualizadas con una EBUS puede orientar sobre la posibilidad de que se deban a una sarcoidosis o sean de origen maligno. En el trabajo de Imae et al²⁴ las adenopatías secundarias a una sarcoidosis mostraban una ecogenicidad

baja y homogénea, con una estructura central germinal definida como plana, hiperecogénica y lineal. Este hallazgo parece importante y debe confirmarse en el futuro.

Muchos estudios recientes han señalado que la EBUS-PATB es uno de los mejores procedimientos cuando ha de abordarse el diagnóstico diferencial de unas adenopatías mediastínicas, incluyendo las de naturaleza sarcoidea³⁴. Por tanto, es más que probable que, al tratarse de una técnica mínimamente invasiva y con una alta rentabilidad, se convierta en breve en una herramienta importante en la investigación de los procesos mediastínicos⁴⁵. Puesto que el tamaño de los ganglios está aumentado tanto en las neoplasias como en las enfermedades inflamatorias, cabe pensar que las características ecográficas de las adenopatías han de ser muy útiles para diferenciar unas de otras. A este respecto, Fujiwara et al⁴⁶ publicaron en 2010 cuatro hallazgos ecográficos observables con la EBUS, típicos de las adenopatías secundarias a una neoplasia: forma redonda, márgenes bien definidos, heterogeneidad y presencia de necrosis coagulativa. Tres años más tarde, Imae et al²⁴ definieron también cuatro características ecobroncoscópicas propias de las adenopatías secundarias a una sarcoidosis: forma redonda, bordes bien definidos, homogeneidad y presencia de una estructura central germinal. En el reciente trabajo de Ozgul et al⁴⁷ se señala que, si bien muchas de las adenopatías mediastínicas sarcoideas tienen forma redondeada, bordes bien definidos y una ecogenicidad homogénea, la observación de un aspecto granular en su interior, visible con una EBUS, es muy específica de esta enfermedad (99,3%).

Conclusión

La EBUS lineal debería ser el método diagnóstico de elección para la toma de muestras de las adenopatías hiliares y mediastínicas de los pacientes en los que se sospecha la existencia de una sarcoidosis. Se trata de una técnica segura, con alta sensibilidad en la identificación de los granulomas no caseificantes propios de esta enfermedad. Ofrece, además, muchas ventajas en cuanto a morbilidad, rentabilidad y baja tasa de complicaciones, en comparación con los procedimientos diagnósticos tradicionales. Finalmente,

conviene recordar que, ante una inflamación granulomatosa, las sarcoidosis es un diagnóstico de exclusión, que ha de apoyarse en la presencia de unas manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles.

BIBLIOGRAFIA

- Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999;162:149-73.
- Marshall R, Smellie H, Baylis JH et al. Pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 1958;131:48-58.
- Sharma OP, Johnson R. Airway obstruction in sarcoidosis. A study of 123 nonsmoking black American patients with sarcoidosis. *Chest* 1988;942:343-6.
- Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A et al. Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:147-51.
- Reich JM, Brouns MC, O'Connor EA et al. Mediastinoscopy in patients with presumptive stage I sarcoidosis: a risk/benefit, cost/benefit analysis. *Chest* 1998;113:147-53.
- Herth F, Becker HD, Ernst A. A conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* 2004;125:322-5.
- Herth F, Eberhardt R, Vilmann P et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* 2006;61:795-8.
- Lieberman J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975;59:365-72.
- Allen RK. A review of angiotensin converting enzyme in health and disease. *Sarcoidosis* 1991;8:95-100.
- Sulavik SB, Spencer RP, Weed DA et al. Recognition of distinctive patterns of gallium-67 distribution in sarcoidosis. *J Nucl Med* 1990;31:1909-14.
- Israel HL, Albertine KH, Park CH, Patrick H. Whole-body gallium 67 scans. Role in diagnosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1182-6.
- Newman LS, Rose CS, Maier LA. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 1997;336:1224-34.
- Nagai S, Izumi T. Bronchoalveolar lavage. Still useful in diagnosing sarcoidosis? *Clin Chest Med* 1997;18:787-97.
- British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001;56(Suppl 1):1-21.
- Gilman MJ, Wang KP. Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: An approach to determine the optimal number of biopsies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:721-4.
- Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O et al. Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54:217-23.
- Shorr AF, Torrington KG, Hnatiuk OW. Endobronchial biopsy for sarcoidosis: a prospective study. *Chest* 2001;120:109-14.
- Annema JT, Veselic M, Rabe KF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2005;25:405-9.
- Lerut T, De Leyn P, Coosemans W et al. Cervical videomediastinoscopy. *Thorac Surg Clin* 2010;20:195-206.
- Porte H, Roumilhac D, Eraldi L et al. The role of mediastinoscopy in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:196-9.
- Gu P, Zhao YZ, Jiang LY et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.
- Diette GB, White P, Terry P et al. Utility of on-site cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest* 2000;117:1186-90.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122-8.
- Imai N, Imaizumi K, Ando M et al. Echoic features of lymph nodes with sarcoidosis determined by endobronchial ultrasound. *Intern Med* 2013;52:1473-8.
- Chin R, McCain TW, Lucia MA et al. Diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:377-81.
- Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003;58:1083-6.
- Garwood S, Judson MA, Silvestri G et al. Endobronchial ultrasound for the diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2007;132:1298-304.
- Holty JE, Kuschner WG, Gould MK et al. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:949-55.
- Tremblay A, Stather DR, MacEachern P et al. A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* 2009;1362:340-6.
- Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J et al. Transbronchial needle aspirates: how many passes per target site. *Eur Respir J* 2007;29:112-6.
- Wong M, Yasufuku K, Nakajima T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2007;29:1182-6.
- Oki M, Saka H, Kitagawa C et al. Prospective study of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes versus transbronchial lung biopsy of lung tissue for diagnosis of sarcoidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:1324-9.
- Shannon JJ, Bude RO, Orens JB et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1424-30.

34. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: A systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2012;106:883-92.
35. Eapen GA, Shah AM, Lei X et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the Aquire registry. *Chest* 2013;143:1044-53.
36. Ost D, Shah R, Anasco E et al. A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy vs conventional bronchoscopy in patients with suspected lung cancer. *Chest* 2008;134:507-13.
37. Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M et al. Endobronchial ultrasonography: current status and future directions. *J Thorac Oncol* 2007;2:970-9.
38. Trisolini R, Lazzari L, Cancellieri A et al. The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis. *Chest* 2003;124:2126-30.
39. Saji J, Kurimoto N, Morita K et al. Comparison of 21-gauge and 22-gauge needles for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2011;18:239-46.
40. Oki M, Saka H, Kitagawa C et al. Randomized study of 21-gauge versus 22-gauge endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration needles for sampling histology specimens. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2011;18:306-10.
41. Hee L, Geon L, Hyun-Sung L et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008;134:368-74.
42. Davenport RD. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest* 1990;98:59-61.
43. Boyan W. On-site cytopathologic analysis of bronchoscopic needle aspiration: Con: on-site analysis is not indicated. *J Bronchol* 2003;10:152-4.
44. Baram D, García RB, Richman PS. Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration. *Chest* 2005;128:869-75.
45. Gilbert S, Wilson DO, Christie NA et al. Endobronchial ultrasound as a diagnostic tool in patients with mediastinal lymphadenopathy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:896-900.
46. Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010;138:641-7.
47. Ozgul MA, Cetinkaya E, Kirkil G et al. Lymph node characteristics of sarcoidosis with endobronchial ultrasound. *Endosc Ultrasound* 2014;3:232-7.