

PONTO DA SITUAÇÃO

# Tratamento da Sarcoidose\*

HENRIQUE JOSÉ CORREIA QUEIROGA\*\*

---

## RESUMO

O autor revê a terapêutica actual da doença sarcoide, essencialmente a do envolvimento pulmonar, mas também das manifestações multisistémicas mais frequentes. Na introdução tece comentários breves sobre epidemiologia, etiopatogenia, anatomia patológica e diagnóstico da doença sarcoide. Faz análise crítica dos indicadores de extensão e actividade da doença (radiografia e tomografia computadorizada torácica, estudo funcional respiratório, enzima convertor de angiotensina, cintigrafia com Ga67 e lavado broncoalveolar).

Os corticosteroides são a terapêutica mais adequada, embora não haja unanimidade relativamente a quando iniciá-los, dose mínima eficaz, duração do tratamento e influência no curso do processo granulomatoso. Na sarcoidose pulmonar com sintomas respiratórios significativos, estudo funcional respiratório anormal e radiografias torácicas com alterações difusas, deve efectuar-se tratamento. Recomenda-se uma dose inicial de (prednisona/prednisolona) 0,5 mg/kg/dia em toma única durante 3 meses, progressivamente reduzida para 10-15 mg/dia e 12 a 18 meses de terapêutica. Têm sido experimentados outros fármacos: metotrexato, clorambucil, azatioprina, ciclosporina, cloroquina.

Duas terapêuticas recentes são de considerar: corticosteróides inalados e transplante pulmonar. São considerados aspectos particulares na terapêutica da sarcoidose extrapulmonar (ocular, cutânea, cardíaca, neurológica, renal, gastrointestinal, hepática, óssea, pleural) e no controle da hipercalcemia e da hipercalciúria. A sarcoidose é uma doença granulomatosa multisistémica com grande variabilidade de apresentação clínica e evolução imprevisível. Globalmente, o prognóstico é bom. Pode acontecer: remissão espontânea ou terapêutica (60-70%); actividade persistente com lesões residuais estáveis e repercussão clínico-funcional mínima (20-30%); ou doença

---

\* Actualização de conhecimentos apresentada à Faculdade de Medicina do Porto para satisfação da Prova Complementar de Doutoramento a que se refere a alínea b) do n.º 3 do artº 8 do Decreto-Lei n.º 308/70 de 18 de Agosto.

\*\* Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina do Porto.

Recebido para publicação em 95.1.28



entre os vinte e os quarenta anos (5,9).

**Etiologia.** Tem sido especulado que a inalação de material estranho, como por exemplo microorganismos transmissíveis (micobactérias (5), vírus (10,11), fungos (12), seja responsável pela inflamação granulomatosa. O *Mycobacterium tuberculosis* tem sido incriminado por vários autores (13,14), no entanto entre a tuberculose e a sarcoidose existem diferenças epidemiológicas, clínicas, radiológicas e imunológicas significativas (15-17). Foi aventada a hipótese de responsabilidade das micobactérias atípicas na sarcoidose (18).

Embora alguns factos apontem para a possibilidade da coexistência de infecção por determinada bactéria, fungo ou vírus, as culturas dos tecidos afectados pela sarcoidose são invariavelmente estéreis, e não existe evidência que a doença seja transmissível entre seres humanos.

Também foi apontado o papel etiológico de várias substâncias orgânicas (19) e inorgânicas [berílio (20), sílica (21)] e de alguns fármacos [fenilbutazona (22,23), metotrexato], mas sem grande consistência.

Curioso é o facto dos hábitos tabágicos diminuir o risco de desenvolver sarcoidose (24), mas é necessário efectuar mais estudos.

Na sarcoidose pulmonar o agente responsável pelo início da alveolite e pelo influxo de células inflamatórias e imunológicas é desconhecido. Dependendo da susceptibilidade do sistema imunológico do hospedeiro, a alveolite pode resolver, permanecer dormente ou tornar-se crónica, resultando em granuloma persistente e fibrose (25).

**Patogenia.** A patogenia da sarcoidose não é completamente conhecida, mas existe suficiente informação demonstrativa da importância das complexas alterações do foro imunológico (26).

O estudo do lavado broncoalveolar em doentes com sarcoidose "activa" apresenta aumento de linfócitos (à custa dos CD4) e da relação celular T auxiliadoras e supressoras (quociente CD4/CD8) (27-29). O motivo da expansão específica das células CD4 não é muito claro, e não parece resultar por alteração da função das células CD8 (30). No lavado broncoalveolar além das alterações nas células T, mais características de sarcoidose, estão descritas alterações noutros tipos de células nomeadamente macrófagos alveolares (31,32), monócitos (33), mastócitos (34), muitas das quais mostram mesmo sinais ultraestruturais de "activação" (35).

O aumento dos níveis de imunoglobulinas, frequente quando o atingimento sistémico pela doença

é mais extenso, é uma manifestação de imunidade humoral alterada (36).

As alterações imunológicas, são as mais consistentemente demonstradas e talvez as mais importantes na patogenia da sarcoidose, mas outros factos têm sido investigados, genéticos (41,42), papel do fumo do tabaco (43), etc..

A presença de hiperglobulinemia, o defeito na função das células T, o aparecimento de autoanticorpos pela diminuição da tolerância a auto-antígenos, sugerem que mecanismos auto-imunes podem desempenhar um papel importante na patogénese da sarcoidose.

A patogenia da fibrose pulmonar é provavelmente multifactorial dependendo duma variedade de mediadores produzidos pelos linfócitos, macrófagos alveolares e neutrófilos (37-40).

**Anatomia Patológica.** Patologicamente a lesão que caracteriza a sarcoidose é um granuloma bem definido, composto por células epitelioides dispostas radialmente de forma compacta, contendo muitas vezes células gigantes multinucleadas (tipo Langhans) e também linfócitos, células plasmáticas e mais raramente neutrófilos e eosinófilos (44). Não existe necrose de caseificação, porém ocasionalmente encontram-se pequenos focos de necrose fibrinóide, cuja presença não exclui o diagnóstico (45).

Se o granuloma persistir, isto é, não resolve nem espontaneamente, nem com terapêutica adequada, converte-se em tecido conjuntivo avascular e quase acelular e nas fases tardias mostra hialinização periférica e fibrose. Os mecanismos que regulam o desenvolvimento da fibrose não são bem conhecidas, mas os macrófagos alveolares e os neutrófilos parecem desempenhar um papel importante produzindo grande número de mediadores activos (46).

Praticamente todos os órgãos do corpo humano podem ser atingidos pela sarcoidose. As perturbações funcionais reflectem o envolvimento do órgão pela doença, e são devidos à presença de granulomas ou de fibrose.

O atingimento pulmonar pela sarcoidose é muito frequente, e os granulomas mostram predilecção pelo tecido conjuntivo peribroncovascular, subpleural e dos septos interlobares. O interstício do parênquima pulmonar também é afectado, embora menos frequentemente.

Devido à inflamação granulomatosa, de localização predominantemente peribroncovascular e septal, o envolvimento dos vasos sanguíneos pul-

monares é comum (mas a hipertensão pulmonar é rara) (47). Os granulomas também são comuns na mucosa das vias aéreas, particularmente nos pequenos brônquios (48), podendo resultar alterações funcionais obstrutivas (por bronquiolite, por granulomas endobrônquicos ou por fibrose das estruturas de suporte das vias aéreas). A presença de obstrução das vias aéreas pode indicar doença extensa e persistente (49).

Nas fases iniciais, os granulomas são discretos e histologicamente activos, mas à medida que a doença progride tornam-se confluentes e sofrem fibrose. Nos estádios avançados de doença a fibrose é extensa, mais severa nos vértices pulmonares, e pode resultar em pulmão em favo de mel e *cor pulmonale*. Podem ocorrer áreas mais ou menos sólidas de tecido de fibrose associada a lesões císticas ou bulhosas (bronquiectasias, aspergiloma) (50).

O envolvimento ganglionar na sarcoidose é caracterizado pela substituição parcial da estrutura do gânglio por granulomas, sendo a obstrução linfática rara (51).

Os granulomas hepáticos aparecem em 50 a 60% dos casos, a hipertensão portal é rara e a icterícia pouco frequente. O diagnóstico diferencial requer uma pesquisa persistente de micobactérias álcool-ácido resistentes, doutras bactérias e fungos.

Em estudos de autópsias, encontraram-se granulomas sarcoides no miocárdio em 25% dos doentes. Envolvem mais frequentemente o septo ventricular esquerdo, e a biópsia endomiocárdica tem valor limitado, visto que a distribuição dos granulomas é muito dispersa.

A lesão mais comum a nível ocular é a uveíte granulomatosa, a forma aguda resolve espontaneamente, mas a inflamação progressiva crónica pode causar aderência intra-oculares, glaucoma, catarata e consequentemente a cegueira.

A lesão mais característica a nível cutâneo é o lupus pernio (placas violáceas duras afectando face, nariz e mucosa nasal). Acontece ainda envolvimento doutros órgãos nomeadamente rins (síndrome nefrótico e hipercalcemia pode resultar em nefrocalcinose), ossos, articulações (artrite, cistos) e sistema nervoso central.

**Diagnóstico.** Para estabelecer um diagnóstico seguro de sarcoidose é importante estarem reunidas três condições.

#### 1) Quadro clínico-radiológico compatível.

2) Evidência histológica de granulomas sem necrose de caseificação.

3) Exclusão de outras doenças capazes de produzir um quadro clínico ou histológico similar.

1) A natureza multisistémica da sarcoidose explica a diversidade da sua apresentação clínica. As manifestações clínicas dependem em certa medida da duração da doença, dos órgãos envolvidos, da extensão desse envolvimento e do grau de actividade da inflamação granulomatosa.

Cerca de 50% dos doentes apresentam-se assintomáticos, sendo identificados por um exame radiográfico torácico de rotina (5,52,53).

Os sintomas gerais não específicos tais como febre, astenia e perda de peso, estão muitas vezes associadas a envolvimento sistémico e geralmente desenvolvem-se insidiosamente.

O pulmão é o órgão mais atingido pela doença, e mais de 90% dos doentes apresentam exame radiográfico anormal. Os sintomas respiratórios mais comuns são a dispneia e a tosse (geralmente seca), mas a dor torácica (geralmente retrosternal) também é referida (9). A hemoptise é rara, acontece na doença prolongada com degenerescência cística do parênquima pulmonar, e aponta para a presença duma complicação infecciosa, especialmente aspergiloma (52,54). Nas fases precoces da doença os sinais auscultatórios pleuropulmonares estão geralmente ausentes, mas podem aparecer creptitações e sibilos com o desenvolvimento de fibrose. O envolvimento das vias aéreas superiores é pouco comum. São quase sempre assintomáticos os doentes com apenas adenomegalias mediastínicas hilares bilaterais.

Adenomegalias periféricas são clinicamente evidentes em 75% dos casos e mais frequentes na região cervical (5,9).

O envolvimento ocular na sarcoidose ocorre em 20 a 30% dos casos e a lesão característica é a uveíte (fotofobia, irritação e perda de acuidade visual).

As lesões cutâneas ocorrem em 20 a 30% dos doentes, são muitas vezes a única manifestação clínica da doença, e podem apresentar-se como lupus pernio (nódulos purpúreos na face, pescoço, ombro e dedos), ou como eritema nodoso (lesões eritematosas salientes, ligeiramente dolorosas, transitórias nos membros inferiores) (55). O início clínico agudo de sarcoidose, caracterizada por início súbito de febre, artralguas, adenomegalias mediastínicas hilares bilaterais e eritema nodoso





cos, e necessitam obviamente de confirmação histológica de sarcoidose.

A TCAR é uma técnica particularmente útil nos casos de imagens radiológicas atípicas de sarcoidose (81), é um auxiliar precioso da fibroscopia brônquica localizando com precisão as regiões de maior envolvimento pela doença, orientando a rentabilidade da biópsia pulmonar transbrônquica (80).

Apesar de determinar rigorosamente a extensão anatômica da sarcoidose pulmonar, e de se situar entre a informação morfológica grosseira revelada pela radiografia torácica e os detalhes histológicos obtidos pela biópsia pulmonar, o papel da TCAR no diagnóstico, na demonstração de actividade da doença, ou no seguimento dos doentes terá ainda que ser estudado com maior precisão (83).

**Estudo Funcional Respiratório.** A redução da capacidade vital, da capacidade pulmonar total, da prova de difusão alveolo-capilar do CO e da compliance pulmonar são os achados funcionais característicos na sarcoidose pulmonar (84-86). Não há evidência concludente de que a medição da compliance pulmonar ou da gasimetria arterial, acrescente sensibilidade e especificidade à capacidade vital é à prova de difusão de CO, na caracterização funcional da sarcoidose pulmonar (84). Embora, a alteração ventilatória seja predominantemente restritiva, pode ocorrer também obstrução das vias aéreas em consequência da localização endobrônquica ou peribrônquica dos granulomas (49,86,87).

Nos doentes com estágio radiológico I, aproximadamente 80% apresentam capacidade vital normal e 70% prova de difusão de CO normal. Nos doentes com evidência radiológica de atengimento pulmonar parenquimatoso, apresentam capacidade vital e prova de difusão de CO normal, respectivamente cerca de 35% e de 30% dos casos.

No estudo funcional periódico, utilizado no seguimento dos doentes, a capacidade vital e a prova de difusão de CO, modificam-se no mesmo sentido em 2/3 dos casos, no terço restante a mudança é em apenas num dos dois parâmetros e menos que 5% dos doentes apresentam alteração dos dois parâmetros em sentido oposto.

Nos doentes com melhoria radiológica da doença sarcoide a nível de parênquima pulmonar, aproximadamente dois terços aumentam a capacidade vital e apenas 45% melhoram a prova de difusão

de CO. Em cerca de 5% dos doentes com melhoria radiológica observa-se uma redução coincidente quer na capacidade vital quer na difusão do CO.

Não há critério funcional respiratório conhecido, que permita ao clínico prognosticar o curso natural, ou a resposta à terapêutica da sarcoidose pulmonar. O estudo da função respiratória tem pouca correlação com a extensão anatômica e com a actividade da alveolite na sarcoidose, mas geralmente permite distinguir, entre a presença de doença moderada e avançada (79,84).

**Enzima convertor da angiotensina (ECA).** Foi Liebermam quem primeiro descreveu níveis séricos elevados da ECA nos doentes com sarcoidose (89), posteriormente este achado foi confirmado por outros autores (90).

O valor diagnóstico da ECA na sarcoidose é limitado por falta de sensibilidade e especificidade. É conhecido que muitas outras doenças estão associados a níveis séricos elevados da ECA (hipertiroidismo, insuficiência renal crónica, silicose, cirrose biliar primária, diabetes mellitus, histoplasmose, tuberculose miliar, linfoma, lepra) (53,77).

Há aproximadamente uma taxa de 12% de falsos positivos, e de 40% de falsos negativos (91). Acrescente-se ainda, que os níveis séricos de ECA podem ser diminuídos pelos fármacos inibidores (captopril, enapril), usados habitualmente no tratamento da hipertensão arterial e da insuficiência cardíaca (92).

Embora a subida do nível da ECA anteceda, muitas vezes o agravamento clínico, radiológico e funcional da sarcoidose, vários autores concluem que não é suficiente para servir de base às decisões clínicas no seguimento terapêutico dos doentes (93). É actualmente consensual, que os níveis séricos da ECA não são por si só um bom índice de avaliação da actividade da sarcoidose, nem parecem ser particularmente úteis na monitorização terapêutica ou na previsão da recaída.

**Cintigrafia com Gallium 67.** Tem sido largamente usada para avaliar a actividade da sarcoidose, mas não foram ainda definidos com clareza critérios objectivos de significativa utilidade clínica prática. Existem ainda algumas questões por definir relativas à dose a utilizar, ao custo do exame, ao alto grau de variabilidade interobservador na leitura, e à utilização de métodos de leitura computadorizada (94).

A cintigrafia com Gallium 67 tem valor limitado no diagnóstico da sarcoidose, devido a fraca

especificidade, e a uma sensibilidade que varia entre 60 a 90% (91,95-97). No entanto, parece ter alguma utilidade na orientação da região pulmonar onde efectuar lavagem broncoalveolar ou biópsia pulmonar, na avaliação da resposta à terapêutica, e na suspeição da recidiva (94).

**Lavado broncoalveolar (LBA).** Embora seja claro o seu valor como técnica laboratorial de pesquisa, o seu verdadeiro papel no diagnóstico e no seguimento dos doentes com sarcoidose é ainda de definição prematura. A análise celular do líquido de LBA, embora não diagnóstico por si só, é por vezes uma importante achega na avaliação diagnóstica da sarcoidose pulmonar (98).

O aumento do número de linfócitos T, com um valor alto do quociente T4/T8 (maior que três para um), são dados consistentes com o diagnóstico de sarcoidose.

Têm sido estudados vários outros marcadores, quer celulares, quer bioquímicos no LBA (mastócitos, neutrófilos, colagenase, ácido hialurónico, interleucina I e II, ECA), mas o seu valor clínico ainda não foi confirmado. São necessários estudos futuros com grande número de doentes.

**Comentário.** A necessidade de encontrar indicadores que demonstrem que um doente tem doença activa é grande.

Mas como é que se define sarcoidose activa? Uma alternativa é interpretar o quadro clínico em termos de actividade da doença, o que nem sempre é fácil. No entanto, há sinais clínicos, como o eritema nodoso, a uveíte aguda, a poliartralgia e a nefrite intersticial aguda, que quando associados às adenopatias mediastínicas hilares bilaterais indicam presença de actividade da doença. Existem ainda outros sinais clínicos que podem traduzir actividade, aumento dos infiltrados na radiografia torácica, agravamento da função respiratória, persistência ou aumento de esplenomegalia ou adenopatias periféricas, parotidite bilateral com paralisia de Bell, hipercalcemia, e/ou hipercalciúria. Adoptando as conclusões dum estudo europeu (108), são de considerar como critérios clínicos de actividade:

- a) Agravamento gradual da radiografia torácica
- b) Progressão sintomática (dispneias, tosse)
- c) Agravamento da função respiratória (diminuição superior a 10% da capacidade vital, do volume expiratório no primeiro segundo, da prova de difusão alveolo capilar com CO)
- d) Evidência clínica e laboratorial de envolvimento extratorácico proeminente.

e) Sintomas sistémicos (hipertermia, perda de peso, artralguas).

Outra alternativa é utilizar os resultados de técnicas diagnósticas, que ao registarem agravamentos significativos durante um dado período, sejam indicadores de actividade da doença. Neste campo a investigação tem sido intensa (79,83,94,98-101). Novas técnicas de diagnóstico e estadiamento têm sido desenvolvidas e recomendadas como marcadores da actividade da inflamação granulomatosa na sarcoidose, a tomografia computadorizada de alta resolução, a enzima convertora da angiotensina a cintigrafia com Galium 67, o lavado broncoalveolar (53,83,94,98,100,102-105).

Embora, tenham proporcionado melhor conhecimento das alterações bioquímicas, imunológicas e citológicas da doença, estudos posteriores não demonstraram utilidade significativa na determinação do diagnóstico específico de sarcoidose, que requer sempre demonstração histológica de granulomas sem necrose de caseificação, nem ajuda determinante na orientação e acompanhamento clínico-terapêutico do doente individual (79, 105-107).

Na verdade, a ECA sérica, a cintigrafia com Galium 67 e o LBA reflectem aspectos diferentes da actividade do processo granulomatoso sarcoide. Há uma boa correlação entre a cintigrafia com Galium 67 e os níveis séricos da ECA (94,96,109-111), mas já não entre a cintigrafia com Galium 67 e a contagem linfocitária do LBA (94,96,112). Estes resultados não surpreendem, dado as origens tecidulares distintas destes marcadores (sangue, tecido pulmonar e líquido do LBA), e fundamentalmente pelo facto de que não reflectem exactamente o mesmo fenómeno (por exemplo a cintigrafia com Ga67 traduz actividade dos macrófagos e o líquido do LBA e das células T).

As tentativas de correlacionar a extensão e actividade da doença pulmonar sarcoide na TCAR, com os sinais clínicos e o estudo da função respiratória também não encontraram unanimidade universal (0980,81,113). Muito ainda falta conhecer sobre a utilidade destas e doutras técnicas na avaliação da actividade da sarcoidose.

Entretanto na prática, e enquanto se aguarda pela evolução dos conhecimentos, a avaliação da actividade da doença sarcóide, é de alguma forma a combinação de cada um destes "marcadores" com as características clínicas, radiológicas e fisiológicas de cada doente, e acompanhada sempre dum boa dose de senso clínico.



### III TRATAMENTO

Numa doença como a sarcoidose, com um curso clínico tão variável e uma taxa de remissão espontânea relativamente alta, é sempre difícil avaliar a utilidade de qualquer esquema terapêutico.

Os corticosteróides são considerados a terapêutica mais adequada para a sarcoidose, mas não existe opinião unânime relativamente à sua indicação, à dose mínima eficaz, à duração do tratamento e principalmente à sua influência no curso do processo granulomatoso. A razão destas diferenças de opinião deve-se parcialmente ao facto de que um grande número de doentes com sarcoidose, ou sofrem remissão espontânea, ou tem um curso benigno, tornando impraticável os ensaios clínicos controlados.

Nem todos os doentes necessitam de tratamento, e para os clínicos é importante diferenciar os que espontaneamente irão experimentar remissão, daqueles que progredirão para situações mais graves, afim de iniciar precocemente corticosteróides nestes últimos e evitá-los nos primeiros. Infelizmente a distinção entre estes dois grupos de doentes é difícil e pouco precisa.

#### SARCOIDOSE PULMONAR

##### A. Indicações para Tratamento

Decidir quem deve ser tratado é uma tarefa difícil que assenta por vezes em suposições ainda não totalmente confirmadas, dado que os padrões clínicos, as imagens radiológicas ou cintigráficas e as avaliações serológicas não são seguros para prognosticar o curso natural da sarcoidose (107).

Uma vez que um dos objectivos da terapêutica é prevenir a fibrose pulmonar, é importante determinar a actividade e reversibilidade do processo granulomatoso. Parece que os níveis séricos de ECA, a cintigrafia pulmonar com Galium 67 e a contagem linfocitária pelo LBA, não reflectem com rigor a actividade da doença (53). São necessários mais estudos que consigam definir indicações firmes da decisão terapêutica.

Entretanto, apesar desse acto, são propostas linhas mestras de indicação terapêutica na sarcoidose pulmonar, com base essencialmente no quadro clínico, nas alterações da função respiratória, na radiografia torácica e também na combinação com algumas técnicas já referidas.

##### Quem deve ser tratado?

1) Doentes assintomáticos, com adenopatias hilares bilaterais (estádio I), com ou sem eritema nodoso, mas sem envolvimento extrapulmonar não devem ser tratados. Devem ser seguidos clínica e radiologicamente, inicialmente de 3/3 meses e depois cada 6 meses até a evolução da doença estar estabilizada.

2) Doentes com adenopatias hilares bilaterais e infiltrados pulmonares (estádio II) que estejam assintomáticos e/ou com alteração ligeira da função respiratória necessitam de ser seguidos (clínica, radiologia e eventualmente cintigrafia com Ga67, contagem linfocitária do LBA). Porém, se ocorreu deterioração da função respiratória e ou agravamento dos referidos testes, num período de 3 a 6 meses, então deve ser instituída terapêutica.

3) Doentes com estágio II que estejam assintomáticos e tenham alterações graves da função respiratória devem ser tratados. Estudo funcional respiratório e radiografia torácica devem ser periodicamente efectuados para estabelecer a altura de resposta máxima antes de diminuir os corticosteróides para a dose de manutenção.

4) Doentes com estágio II e sintomas (tosse, dispneia, dor torácica, astenia) devem ser tratados. O curso da doença deve ser monitorizada pela função respiratória (espirometria e prova de difusão alveolo-capilar), radiografia torácica e níveis séricos da ECA.

5) Doentes com estágio III (infiltração pulmonar difusa) geralmente têm sintomas e alterações da função respiratória e quase sempre precisam de tratamento. Quando assintomáticos com função respiratória normal ou ligeiramente alterada devem ser apertadamente vigiados e tratados se houver deterioração progressiva da função respiratória.

6) Doentes com estágio IV (fibrose extensa, formações bulhosas), a fibrose irreversível geralmente está tão avançada que não respondem à terapêutica (corticosteróides, imunossuppressores). Porém, nalguns doentes, pode coexistir alveolite activa e o tratamento deve ser fortemente considerado para melhorar sintomas (dispneia) e as alterações da função respiratória, sem no entanto influenciar a história natural da doença (111-115). Para alguns doentes com estágio IV, o transplante pulmonar é a única esperança terapêutica (153). As bronquiectasias, hemoptises e aspergíomas são tratados conservadoramente com anti-





coidose extrapulmonar) (105, 150). A sua eficácia e taxa de resposta é menor que os corticosteróides. O fármaco é relativamente seguro, embora obri-gue, quando usado prolongadamente, a exames oftalmológicos frequentes (3 em 3 meses). A dose recomendada é de 500 mg/dia durante duas semanas, seguido de dose de manutenção de 250 mg/dia durante seis meses.

Têm sido tentados outros fármacos como oxifenilbutazona, colchicina, levamisol e até radioterapia na terapêutica da sarcoidose pulmonar, mas com resultados pouco satisfatórios (53).

No entanto, duas perspectivas terapêuticas merecem algumas considerações.

**Corticosteróides inalados.** O uso prolongado de corticosteróides orais na sarcoidose pulmonar causa frequentemente efeitos secundários bastante desagradáveis.

Na presença de patologias crónicas (diabetes, hipertensão, úlcera péptica) instituir corticoterapia oral é uma questão complicada. Na sarcoidose pulmonar, e para evitar esses inconvenientes, tem sido estudada a possibilidade de substituir a administração oral dos corticosteróides, pela sua aplicação tópica. No entanto, apesar da introdução dos corticosteróides inalados na asma brônquica desde 1972 (130,133), tem sido escasso o número de ensaios clínicos estudando a sua utilidade na sarcoidose pulmonar (134-139).

Infelizmente os resultados dos primeiros estudos com corticosteróides inalados (diproprionato de beclometasona) na sarcoidose, particularmente em doentes com lesões intrabrônquicas, não foram encorajantes (140).

A utilização duma dose diária provavelmente muito baixa (400 µg de diproprionato de beclometasona), e a ausência de efeito terapêutico extrapulmonar nessa dosagem são uma explicação do insucesso verificado (134).

Em 1986, Selroos propôs o uso de budesonide inalado como alternativa aos corticosteróides orais no tratamento da sarcoidose pulmonar, com base no conhecimento dos seguintes factos (136). Primeiro, o budesonide, que não é metabolizado no pulmão (141), foi demonstrado atingir no tecido pulmonar concentrações suficientemente altas (oito a dez vezes maiores que no plasma) com potente efeito antiinflamatório local (129,136,142,143). Segundo, pela confirmada diminuição do número de linfócitos T e de macrófagos activados no lavado broncoalveolar, após oito a dez semanas de tratamento (142).

Doentes inicialmente tratados com corticosteróides sistémicos, que recidivam após paragem do tratamento, a administração de corticosteróides inalados (budesonide 1200 a 1600 µg/dia), melhoraram a sarcoidose pulmonar e têm menos efeitos colaterais indesejáveis (129).

Os corticosteróides inalados parecem oferecer uma alternativa terapêutica sem efeitos colaterais, os doentes podem inicialmente ser tratados com a associação corticosteróides sistémicos e inalados, e posteriormente continuarem com os inalados à medida que a prednisolona seja diminuída até à dose mínima possível.

A dose diária de budesonide, clinicamente eficaz na sarcoidose pulmonar é de 1200 a 2400 µg. Esta dose, deve ser dada uma única vez ao dia para minimizar os efeitos colaterais e igualar a eficácia do tratamento com corticosteróides orais (é mais importante conseguir-se uma concentração alta uma vez ao dia, que ter um nível uniforme diário).

Com budesonide a melhoria terapêutica ocorre mais tardiamente que com corticoterapia oral. Com as doses recomendadas a actividade sistémica é escassa (135,147), e deve ser enfatizado que a sarcoidose extrapulmonar não pode ser tratada com corticosteróides inalados.

A dose recomendada raramente causa efeitos colaterais, no entanto o tratamento prolongado com corticosteróides inalados pode originar rouquidão (144), ou candidíase da orofaringe (135,145). Estas complicações podem ser reduzidas com a utilização dum "spacer" (que diminui a deposição de partículas na mucosa orofaríngea), e pela aplicação duma única dose diária (145,146).

Os resultados conhecidos sugerem que os corticosteróides inalados (budesonide) podem ser uma alternativa terapêutica segura e eficaz nos doentes com sarcoidose pulmonar, que tratados inicialmente com corticosteróides orais recidivam após paragem do tratamento, ou ser um complemento na terapêutica da manutenção.

**Transplante pulmonar.** Na maioria dos doentes, a sarcoidose é uma doença auto limitada, mas numa pequena percentagem (menos que 20%) ocorre progressão que leva a fibrose pulmonar irreversível (148). Nestes casos, para limitar a progressão da doença, têm sido tentadas várias terapêuticas (corticosteróides, ciclosporina) (149,169), cloroquina (150), metotrexato (124,151), clorambucil (127) e azatioprina (152,167) sem grande sucesso.

Para os doentes que progressivamente desen-

volem doença pulmonar irreversível e incapacitante há que considerar novas alternativas terapêuticas. O desenvolvimento das técnicas de preservação dos órgãos, do modelo cirúrgico, e o avanço no conhecimento da terapêutica imunossupressora (ciclosporina) tornaram possível considerar o transplante do pulmão ou do coração-pulmão como uma esperança terapêutica no doente com fibrose pulmonar irreversível (153-158). Serão candidatos a transplante os doentes com sarcoidose pulmonar em estado avançado de fibrose pulmonar, com menos de 50 anos, diminuição acentuada da função respiratória (abaixo dos 25%), evidência de insuficiência respiratória hipóxica ou desenvolvimento de *cor pulmonale*.

A opção cirúrgica entre transplante do coração-pulmão ou só do pulmão depende em certa medida da existência ou não de atingimento cardíaco pela doença sarcoidose. Dado que a sarcoidose cardíaca é comum, os doentes com sarcoidose serão candidatos preferenciais ao transplante coração-pulmão (159).

No entanto, o desenvolvimento de bronquiolite obliterante em 30 a 50% dos pulmões transplantados, consequência de rejeição crónica ou rejeição aguda recorrente insuficientemente tratada, ainda é um grande obstáculo à utilização mais generalizada do transplante (160-162). Há também que acrescentar uma certa dificuldade em diagnosticar a rejeição pulmonar (163-165).

Outro factor limitativo da utilização do transplante como terapêutica, é a dificuldade em encontrar dadores compatíveis.

Um aspecto interessante a estudar, é o de saber que probabilidade existe da doença sarcoidose recidivar no pulmão transplantado (153).

Apesar de todas as dificuldades, o transplante pulmonar é a única esperança terapêutica para o doente com sarcoidose pulmonar que desenvolveu fibrose irreversível.

## SARCOIDOSE EXTRA PULMONAR

### A. Ocular

As manifestações oculares da sarcoidose são diversas, e é frequente existir doença ocular activa com ausência de actividade sistémica. O envolvimento apenas do compartimento posterior pode ser único ou múltiplo, e necessita de se excluir

outras doenças granulomatosas ou neoplasia (105).

Os corticosteróides são a terapêutica de eleição nas lesões oculares, e usados precocemente geralmente previnem deteioração da função, com poucos efeitos colaterais (catarratas nos tratamentos prolongados).

A uveíte anterior é habitualmente tratada com corticosteróides tópicos na forma de colírio (triamcinolona a 1%) conjuntamente com midríaticos para imobilizar a íris e prevenir futuras sinéquias. Na uveíte intensa, associada a nódulos na íris e complicada por glaucoma, podem ser necessários corticosteróides perioculares (171). Se não há melhoria dentro de duas semanas, ou se há evidência de panuveíte franca com reacção inflamatória do vítreo e edema papilar, devem ser utilizados corticosteróides orais. Na inflamação intensa a dose inicial recomendada é de 60 a 100mg de prednisona/dia, reduzida em duas semanas para a dose de manutenção de 10-15mg/dia. Esta abordagem terapêutica tem um efeito benéfico rápido na uveíte aguda, e os granulomas na íris e no fundo ocular podem desaparecer em poucas semanas. Porém, nalguns casos acontece reactivação quando a corticoterapia começa a ser reduzida. Nesta situação, têm sido sugeridos "pulsos" endovenosos de altas doses de corticosteróides para induzir uma remissão mais rápida (171,172). Em poucos casos, na uveíte perpetuante activa ou nos granulomas do nervo óptico, é necessário continuar com corticoterapia por alguns anos, e para evitar que a toxicidade dos esteróides obrigue a diminuir as doses, a ciclosporina pode ser adicionada à terapêutica (173).

O metotrexato mostrou efeito benéfico em alguns doentes com uveíte, mas falta documentar objectivamente a sua eficácia (174).

A sarcoidose conjuntival geralmente não necessita de ser tratada quando aparece isolada. Os corticosteróides sistémicos estão indicados no caso de inflamação das glândulas lacrimais, porque têm um efeito terapêutico rápido com normalização da secreção de lágrimas e impedindo a fibrose da glândula (171).

Nos doentes com sarcoidose a fazer terapêutica com cloroquina (efeitos colaterais - alteração da visão das cores e do campo visual) são necessários exames periódicos (de 6 em 6 meses), do fundo ocular com angiografia de fluorescência, e do campo visual.



## F. Gastrointestinal

Na sarcoidose gástrica a necessidade de tratamento é baseada na actividade e na extensão do processo granulomatoso. A corticoterapia é a terapêutica de escolha. Alguns doentes podem beneficiar somente com antiácidos ou metoclopramida, particularmente se a doença tem pouca actividade. A cirurgia é a única solução para os doentes com estenose pilórica ou hemorragias gastrointestinais. Para monitorizar o curso da doença, particularmente nos doentes tratados com corticosteróides, são necessárias endoscopias e biópsias periódicas (190).

Na sarcoidose do intestino delgado, que é rara, o tratamento com corticosteróides resulta habitualmente em resolução da doença.

## G. Hepática

Os corticosteróides estão indicados nos casos de doença hepática progressiva. Nos estádios tardios de fibrose hepática maciça, os corticosteróides geralmente são de pouco benefício. Nos doentes com hipertensão portal e hemorragias incontroláveis devido a varizes esofágicas, a cirurgia portocava pode ser considerada. A transplantação hepática é uma hipótese a ponderar quando se desenvolve insuficiência hepática com ascite, varizes esofágicas, ou encefalopatia hepática (191,192).

## H. Óssea

O curso da sarcoidose óssea vertebral é bastante variável, e não há directivas para o seu tratamento. As lesões podem progredir lentamente, estabilizarem ou então regredir com ou sem corticoterapia. Se a atitude terapêutica conservadora não é bem sucedida para aliviar a dor, ou se ocorre envolvimento neurológico secundário à destruição da vértebra, deve ser considerada a hipótese cirúrgica de laminectomia descompressiva ou estabilização da coluna (esta abordagem cirúrgica foi útil em doentes com sarcoidose vertebral e quadriplegia) (193).

Na sarcoidose óssea envolvendo as costelas, os corticosteróides são eficazes em produzir alívio sintomático, melhorar a imagem radiográfica, e em diminuir a fixação dos radioisótopos nas cintigrafias ósseas (195). O envolvimento articular requer corticosteróides e colchicina para o alívio

dos surtos inflamatórios agudos.

Efectivamente, não existe terapêutica adequada para a sarcoidose óssea. Não há evidência suficiente que os corticosteróides, ou qualquer outra forma de terapêutica seja útil para mudar a história natural da sarcoidose óssea.

## I. Pleural

Geralmente o derrame pleural e o pneumotorax resolvem espontaneamente, ou respondem rapidamente aos corticosteróides. A maioria dos derrames pleurais resolvem em quatro a oito semanas (196). Alguns autores tentaram a des-corticação pleural com algum êxito (197), outros efectuaram pleurodese por talcagem. A ciclofosfamida, na dose de 25 a 50mg duas vezes por dia, foi usada nos derrames pleurais e pericárdicos recidivantes nomeadamente se não respondem aos corticosteróides (181).

## J. Hipercalcemia e Hiper calciúria

Foi sugerida que as alterações do metabolismo do cálcio na sarcoidose são causadas pelo aumento dos níveis séricos de 1-25 dihidroxivitamina D, como resultado da hidroxilação por macrófagos activos no granuloma sarcoide (198). Tem sido referido que os níveis séricos de cálcio tendem a aumentar com a exposição solar (mais altos nos meses de Verão e particularmente nos trópicos).

Se a hipercalcemia não puder ser controlada pela limitação de ingestão de cálcio, ou por substâncias quelantes que impedem a absorção a nível intestinal (fitato de sódio, fosfato inorgânico), há indicação para o tratamento com corticosteróides. Prednisolona em dose diária de 10mg consegue controlar a hipercalcemia (199). O tratamento adjuvante com cloroquina foi demonstrado ser eficaz na resolução da hipercalcemia e hiper calciúria da sarcoidose (199). Alguns autores têm usado ketoconazol (800 mg/dia) durante períodos prolongados (1 ano), e conseguem controlar a hipercalcemia e hiper calciúria nos doentes com sarcoidose (200,201).

O envolvimento sintomático dum órgão vital extrapulmonar é quase sempre uma indicação para tratamento (corticosteróide) (111). O atingimento ocular, cardíaco ou neurológico habitualmente necessitam de corticosteróides em doses

mais altas (50 a 80mg diários) durante um tempo prolongado, enquanto que as lesões cutâneas e gastrointestinais respondem a doses mais modestas (20 a 30mg diárias).

#### IV PROGNÓSTICO

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistémica com grande variabilidade de apresentação clínica, e com evolução imprevisível (78,202-204).

O curso clínico é bastante variável, e pode apresentar: a) remissão espontânea ou terapêutica, passados poucos meses, b) actividade persistente durante longo tempo, com repercussão clínica mínima e c) doença progressiva e incapacitante apesar de terapêutica corticosteróide.

Prever o prognóstico da sarcoidose é uma tarefa muito difícil, no entanto para os clínicos seria importante identificar os factores determinantes da evolução de modo a melhorar a abordagem terapêutica.

É amplamente reconhecido que o início súbito da doença é um sinal de bom prognóstico, enquanto o início insidioso traduzirá persistência de actividade da doença por um período longo (78,203,205). A presença de eritema nodoso, de artrite aguda, ou de uveíte anterior aguda estão cada uma associadas a prognóstico excelente e a alta probabilidade de remissão espontânea (3,78,203). Porém os doentes com lupus pernio, uveíte crónica posterior, envolvimento cardíaco, ósseo, do sistema nervoso central, das vias aéreas superiores ou nefrocalcinose, têm todos menos que 25% de probabilidade de remissão espontânea (203,204).

Na sarcoidose pulmonar, a maioria dos estudos mostram que o estágio I (adenopatias hilares bilaterais) tem melhor prognóstico, nomeadamente se detectado por radiografia torácica de rotina em doente assintomático, ou se associado a eritema nodoso. A fibrose pulmonar com *cor pulmonale* está associada ao pior prognóstico. No entanto, alguns autores consideram que a intensidade da infiltração parenquimatosa da radiografia torácica inicial não tem qualquer valor preditivo da eventual evolução posterior, especialmente quando conjuntamente se analisam outros marcadores de actividade. Em resumo, na sarcoidose pulmonar, o envolvimento parenquimatoso (com ou sem adenopatias) é provavelmente o principal desafio da previsão prognóstica, porque pode resolver espontaneamente ou evoluir irreversivelmente para

a fibrose pulmonar (78,202-208).

Na sarcoidose extrapulmonar as situações de pior prognóstico são a insuficiência renal secundária a nefropatia hipercalcémica, a cardiomiopatia, a hipertensão portal com hiperesplenismo, e o envolvimento do sistema nervoso central (203).

Tem sido estudado o valor prognóstico de vários parâmetros (clínicos, radiológicos, funcionais, bioquímicos, cintigráficos) e embora existam algumas correlações, nenhuma é suficientemente significativa para se assumir como norma incontestada.

O estudo da função respiratória no início da doença, reflecte a extensão e o tipo de lesão anatómica pulmonar, mas não prognóstica o curso do envolvimento parenquimatoso, nem a resposta à terapêutica (84,209,210).

O nível sérico da ECA parece ter significado prognóstico para alguns autores (211,212), enquanto para outros não (213,214).

Estudos contigráficos com Galium 67 mostraram que a sua captação pelo parênquima pulmonar é um indicador de actividade da doença. Alguns autores observaram que a captação pulmonar elevada de Galium no início da doença e a persistência desse padrão ao longo do seguimento posterior sugeria evolução prognóstica desfavorável (215).

O valor do LBA na abordagem clínica da sarcoidose pulmonar ainda não está convenientemente esclarecido. Estudos recentes não demonstraram valor prognóstico para a linfocitose inicial do LBA (216-218), embora a persistência de características celulares de "alveolite activa" intensa no líquido do LBA, possa ter algum significado prognóstico (219,220). Outros estudos mostraram que o aumento de células T auxiliares inicial do LBA (216-218), embora a persistência de características celulares de "alveolite activa" intensa no líquido do LBA, possa ter algum significado prognóstico (219,220). Outros estudos mostraram que o aumento de células T auxiliares no LBA está associado a pior prognóstico (221). Por sua vez alguns autores concluem que radiografias torácicas periódicas de boa qualidade e os resultados do estudo funcional respiratório, são mais sensíveis para prever a evolução clínica do que a ECA, o cintilograma com Galium 67 ou LBA (222). No estado actual, é comumente aceite que a ECA, a cintigrafia com Galium 67 e o estudo celular do LBA não têm comprovada legitimidade científica para prever



o prognóstico ou a resposta à terapêutica dos doentes com sarcoidose (79,217,218,222-224).

Segundo alguns autores os corticosteróides (dados precocemente e em terapêuticas prolongadas) não alteram significativamente a evolução clínica a longo prazo da sarcoidose pulmonar, e o tratamento deve ser reservado para aliviar sintomas. Isto é, a corticoterapia teria um efeito supressivo imediato no processo granulomatoso, mas nenhum efeito real a longo prazo no curso da doença. São da opinião que os corticosteróides não revertem a fibrose pulmonar, nem a deterioração da função respiratória quando já estão presentes, e que devem ser reservados para o tratamento paliativo dos sintomas incapacitantes (105,111,115,118,225).

Outros autores acreditam que os corticosteróides devem ser administrados precocemente aos doentes com infiltrados pulmonares e doença activa, independentemente da presença ou ausência de sintomas, com o objectivo de prevenir a fibrose pulmonar (226).

Porquê esta diferença de opiniões? As razões parecem ser várias:

a) Um grande número de doentes com sarcoidose sofre remissão espontânea ou tem uma evolução benigna, tornando difíceis, senão impossíveis os ensaios clínicos terapêuticos controlados.

b) Existe ainda uma incoerência considerável entre os parâmetros clínicos, radiológicos, funcionais, bioquímicos e cintigráficos utilizados para prognosticar o curso do processo granulomatoso.

c) A sarcoidose tem apresentação e curso clínico variáveis, e as normas para avaliar a doença são empíricas, por vezes pouco consistentes, e não reflectem rigorosamente a extensão e intensidade do processo granulomatoso.

d) A causa da doença é desconhecida e consequentemente não existe terapêutica específica.

O reconhecimento do facto de que a acção terapêutica dos corticosteróides na sarcoidose é parcial e paliativa, não deve diminuir as suas indicações clínicas no tratamento dos doentes

com sintomas persistentes e incapacidades significativas.

Enquanto não for demonstrado de forma inequívoca que a terapêutica (corticosteróides) influencia significativamente a história natural da doença, o objectivo apenas de aliviar sintomas parece ser razoável.

Apesar de tudo, o prognóstico global da sarcoidose é bom. A doença regride espontaneamente sem sequelas em 60 a 70% dos doentes. Em 20 a 30% dos casos, persistem lesões residuais mínimas, estáveis e sem alteração funcional. Nos restantes 10 a 20% a doença permanece activa ou recidiva intermitentemente, e apresenta importantes alterações funcionais que requerem tratamento durante anos (203,227).

A taxa de mortalidade da sarcoidose é considerada baixa, menor que 4% (no início era de 8 a 10%), sendo a fibrose pulmonar a mais frequente causa de morte (203).

Entretanto, muitas questões relativas ao prognóstico da sarcoidose permanecem sem resposta.

- Como identificar na altura do diagnóstico os doentes que beneficiarão de tratamento e os que têm alto risco de cronicidade?
- Qual é a influência da intensidade da alveolite inicial no prognóstico final?
- Porquê alguns doentes com envolvimento parenquimatoso pulmonar melhoram sem corticosteróides e outros que são tratados evoluem para fibrose pulmonar?
- Quais são os melhores parâmetros para monitorizar a actividade da doença (clínicos, radiológicos, funcionais, ECA, cintigrafia Ga<sup>67</sup>, LBA)?
- Quanto tempo deve passar para que uma sarcoidose inactiva, possa ser considerada curada?

São necessários mais estudos, com modelos estatísticos multivariáveis, que contribuam para o avanço nos conhecimentos sobre o prognóstico da sarcoidose, e melhorem a abordagem terapêutica e o seguimento dos doentes.

---

## BIBLIOGRAFIA

---

1. JAMES DG, TURIJAF J, HOSODA Y, et al: Description of sarcoidosis: Report of the subcommittee on classification and definition. *Ann NY Acad Sci* 278: 742, 1976.
2. TEIRSTEIN A, LESSER M: Worldwide distribution and epidemiology of sarcoidosis, in Fanburg BL (ed): *Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung*. New York, Marcel Dekker, Inc, pp 101-134. 1983.
3. MILMAN N, SELROOS O: Pulmonary Sarcoidosis in the Nordic Countries 1950-1982. *Epidemiology and clinical picture*. *Sarcoidosis* 7: 50, 1990.
4. DA COSTA JL: Geographic epidemiology of sarcoidosis in Southeast Asia. *Am Rev Respir Dis* 108: 1269, 1973.
5. SCADDING JG: *Sarcoidosis*. London, Eyre and Spottiswoode, 1967.
6. PURRIEL P, NAVARRETE E: Epidemiology of sarcoidosis in Uruguay and other countries of Latin America. *Am Rev Respir Dis* 84: 155, 1961.
7. KELLER AZ: Anatomic sites, age attributes, and rates of sarcoidosis in US veterans. *Am Rev Respir Dis* 107: 615, 1973.
8. HONEYBOURNE D: Ethnic differences in the clinical features of sarcoidosis in south-east London. *Br J Dis Chest* 74: 63, 1980.
9. MAYORK RL, BERTRAND P, MORRISON CE, et al: Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 35: 67, 1963.
10. HIRSHANT Y, GLADE P, VIENA LOBD, et al: Sarcoidosis: Another disease associated with serologic evidence of herpes like virus infection. *N Engl J Med* 283: 502, 1970.
11. RICHTERS V, SHERWIN RP, SHARMA OP: Pulmonary sarcoidosis: Electron microscopic study of cytoplasmic and nuclear inclusion bodies. *Sarcoidosis* 2: 67, 1985.
12. UESAKA E, IZUMI T, TSUKI S: Nocardialike organism isolated from lesions of sarcoidosis, in Iwai K, Hosoda Y (eds): *Proceedings of the VI International Conference on Sarcoidosis*. Tokyo, University of Tokyo Press, p. 3, 1974.
13. VANEK J, SCHWARZ J: Demonstration of acid rods in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 101: 395, 1970.
14. MANKIEWICZ E, VAN WALBECK M: Mycobacteriophages: their role in tuberculosis and sarcoidosis. *Arch Environ Health* 5: 122, 1962.
15. BOWMAN BU, DANIEL TM: Further evidence against the concept of decreased phage neutralizing ability of serum of patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 104: 908, 1971.
16. BOWMAN BU, AMOS WT, GEER JC: Failure to produce experimental sarcoidosis in guinea pigs with *M. tuberculosis* and mycobacteriophage DSBA. *Am Rev Respir Dis* 105: 85, 1972.
17. SHARMA OP: *Sarcoidosis: Clinical Management*. London, Butherworths, 1984.
18. CHAPMAN J, SPEIGHT M: Further studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. *Acta Med Scand* 176: 67, 1964.
19. VOGEL RA, THRASH AM: Pine pollen granulomas in animals. *Am Rev Respir Dis* 84: 130, 1961.
20. SPINCE NL, TILLES DS, RYLL H: Beryllium case registry Update after 30 years. *Sarcoidosis* 2: 57, 1985.
21. SHELLEY WB, HURLEY HJ JR.: Experimental sarcoid reactions in human skin. *Am Rev Respir Dis* 84: 35, 1961.
22. LEBACQ E, DESMET V: Sarcoid granulomas associate with phenylbutazone treatment. *Mt Sinai J Med*, 1977.
23. THURSTON JGB, MARKS P, TRAPNELL D: Lung changes associated with phenylbutazone treatment. *Br Med J* 4: 1422, 1976.
24. HARF R, ETHEVENAUX C, PERRIN-FAYOLLE M, et al: Sarcoidosis a disease commoner in non-smokers. Results of a case control study. *Proceedings of the X<sup>th</sup> International Conference on Sarcoidosis*. *Ann NY Acad Sci*, 1985.
25. SHARMA OP, KADAKIA D: *Semin Respir Med* 8: 95, 1988.
26. JAMES DG: Definition and classification of granulomatous disorders. *Seminars in Respiratory Medicine* 8 (1): 2, 1986.
27. GINNS LC, GOLDENHEIM PD, BURTON RC et al: T-lymphocyte subsets in peripheral blood and lung lavage in idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis: Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Clin Immunol Immunopathol* 25: 11, 1982.
28. HUNNINGHAKE GW, CRYSTAL RG: Pulmonary sarcoidosis: A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 305: 429, 1981.
29. ROBINSON BW, ROSE AH, THOMPSON PJ, et al: Comparison of bronchoalveolar lavage helper/suppressor T-cell ratios in sarcoidosis versus other interstitial lung diseases. *Aust NZ J Med* 17: 9, 1987.
30. LECOSSIER O, VALEYRE D, LOISEAU A, et al: T-lymphocytes recovered by bronchoalveolar lavage from normal subjects and patients with sarcoidosis are refractory to proliferative signals. *Am Rev Respir Dis* 137: 592, 1988.
31. CAMPBELL DA, POULTER LW, DU BOIS RM: Immunocompetent cells in bronchoalveolar lavage reflect the cell populations in transbronchial biopsies in pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 132: 1300, 1985.
32. SPITERI MA, CLARKE SW, POULTER LW: Alveolar macrophages that suppress T-cell responses may be crucial to the pathogenetic outcome of pulmonary sarcoidosis. *Eur*

- Respir J 5: 394, 1992.
33. HOOGSTEDEN HC, VAN DONGEN JJ, VAN HAL PT, et al: Phenotype of blood monocytes and alveolar macrophages in interstitial lung disease. *Chest* 95: 574, 1989.
  34. FLINT KC, LEUNG KB, HUDSPITH BN, et al: Bronchoalveolar mast-cells in sarcoidosis: Increased numbers and accentuation of mediator release. *Thorax* 41: 94, 1986.
  35. DANIEL C, DEWAR A, CORRIN B, et al: Ultrastructural changes in bronchoalveolar lavage cells in sarcoidosis and comparison with the tissue granuloma. *Am J Pathol* 112: 7, 1983.
  36. SAINT-REMY J-MR, MITCHELL DN, COLE PJ: Variation in immunoglobulin levels and circulating immune complexes in sarcoidosis. Correlation with extent of disease and duration of symptoms. *Am Rev Respir Dis* 127: 23, 1983.
  37. THOMAS PD, HUNNINGHAKE GW: Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135: 747, 1987.
  38. BITTERMAN PB, ADELBERG S, CRYSTAL RG: Mechanism of pulmonary fibrosis: Spontaneous release of the interstitial lung disorders. *J Clin Invest* 72: 1801, 1983.
  39. MARTINET Y, ROM WN, GROTEENDORST GR, et al: Exaggerated spontaneous release of platelet-derived growth factor by alveolar macrophages from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 317: 202, 1987.
  40. CANTIN AM, BOILEAU R, BEGIN R: Increased procollagen III aminoterminal peptide-related antigens and fibroblast growth signals in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Resp Dis* 137: 572, 1988.
  41. Brennan NJ, Crean P, Long JP, et al: High prevalence of familial sarcoidosis in an Irish population. *Thorax* 39: 14, 1984.
  42. EDMONDSTONE WM, WILSON AG: Temporal clustering of familial sarcoidosis in non consanguineous relatives. *Br J Dis Chest* 78: 184, 1984.
  43. VALEYRE D, SOLER P, CLERICI C, et al: Smoking an pulmonary sarcoidosis: Effect of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis, and evolution of the disease. *Thorax* 43: 516, 1988.
  44. RICKER W, CLARK M: Sarcoidosis: A clinico-pathologic review of 300 cases, including 22 autopsies. *Am J Clin Pathol* 19: 725, 1949.
  45. MITCHELL KN, SCADDING JG, HEARD BE, et al: Sarcoidosis: Histopathological definition and clinical diagnosis. *J ClinPathol* 30: 395, 1977.
  46. POULTER IW: Immune aspects of sarcoidosis. *Postgrad Med J* 64: 536, 1988.
  47. ROSEN Y, MOON S, HUANG C-T, et al: Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 101: 170, 1977.
  48. ROSSMAN MD, DANIELE RP, DAUBER JH: Nodular endobronchial sarcoidosis: a study comparing blood and lung lymphocytes. *Chest* 79: 427, 1981.
  49. SHARMA OP, JOHNSON R: Airway obstruction in sarcoidosis: a study of 123 nonsmoking American black patients with sarcoidosis. *Chest* 94: 343, 1988.
  50. WOLLSCHLAGER C, KHAN F: Aspergillomas, complicating sarcoidosis. A prospective study in 100 patients. *Chest* 86: 585, 1984.
  51. MAARSSEVEEN ACM, VELDHNIZEN RW, STAM J et al: A quantitative histomorphologic analysis of lymph node granulomas in sarcoidosis in relation to radiological stage I and II. *J Pathol* 134: 441, 1983.
  52. THRASHER DR, BRIGGS DD: Pulmonary sarcoidosis. *Clin Chest Med* 3: 537, 1986.
  53. SHARMA OP: Sarcoidosis. *Dis Month* 36: 471, 1990.
  54. ISRAEL HL, LENCHNER GS, ATKINSON GW: Sarcoidosis and aspergilloma: The role of surgery. *Chest* 82: 430, 1982.
  55. OLIVE KE, KATARIA YP: Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Relationships to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Intern Med* 145: 1811, 1985.
  56. LOFGREN S, LUNDBACK H: The bilateral hilar lymphoma syndrome. I. A study of the relations to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 142: 259, 1952.
  57. SILVERMAN KJ, HUTCHINS GM, BUCKLEY BH: Cardiac Sarcoid. A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 58: 1204, 1978.
  58. DELARREY P: Neurologic manifestations in sarcoidosis. Review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Intern Med* 87: 336, 1977.
  59. SPRAGUE R, HARPER P, MCCLAIN S et al: Disseminated gastrointestinal sarcoidosis. Case report and review of the literature. *Gastroenterology* 87: 421, 1984.
  60. KAPLAN H: Sarcoid arthritis: A review. *Arch Intern Med* 112: 924, 1963.
  61. NESSAN VJ, JACOWAY JR: Biopsy of minor salivary glands in the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 301: 922, 1979.
  62. SHARMA OP, RATTO D: Pulmonary sarcoidosis: Radiographic feature. *Clin Dermatol* 4: 96, 1986.
  63. WINTERBAUER RH, BELIC N, MOORES KD: A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Intern Med* 78: 65, 1973.
  64. SPANN RW, ROSENOW EC, DEREMEE RA, et al: Unilateral hilar or paratracheal adenopathy in sarcoidosis. A study of 38 cases. *Thorax* 26: 296, 1971.
  65. ISRAEL HL, LEUCHNER G, STEINER RM: Late development of mediastinal calcification in sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 124: 302, 1981.
  66. ROSE RM, LEE RG, COSTELLO P: Solitary nodular sarcoidosis. *Clin Radiol* 36: 589, 1985.
  67. MCCORT JJ, PARÉ JAP: Pulmonary fibrosis and *cor pulmonale* in sarcoidosis. *Radiology* 62: 496, 1954.
  68. KIRKS DR, MCCORMICK VD, GREENSPAN RH: Pulmonary sarcoidosis. Roentgenologic analysis of 150

- patients. *AJR* 177: 777, 1973.
69. LITTNER MR, ACHACKEREN, PUTMAN CE, et al: The clinical assessment of roentgenographically atypical pulmonary sarcoidosis. *Am J Med* 82: 361, 1977.
  70. LEVY H, FELDMAN C, WADEE A, et al: Differential of sarcoidosis from tuberculosis using an enzyme linked immunosorbent assay for detection of antibodies against *Mycobacterium tuberculosis*. *Chest* 94: 1254, 1988.
  71. WILLIAMS JW, WALLACH ER: Laser microprobe mass spectrometry (LAMNS) analysis of beryllium, sarcoidosis and other granulomatous diseases. *Sarcoidosis* 6: 111, 1989.
  72. MITCHELL DM, MITCHELL DN, COLLINS JV, et al: Transbronchial lung biopsy through fiberoptic bronchoscope in diagnosis of sarcoidosis. *Br J Dis Chest* 74: 320, 1980.
  73. ROETHE RA, FULLER PB, BYRD RB, et al: Transbronchoscopic lung biopsy in sarcoidosis. Optimal number and sites for diagnosis. *Chest* 77: 400, 1980.
  74. MIKHAIL JR, MITCHELL DN, DRURY RAB, et al: A comparison of the value of mediastinal lymph node biopsy and the kveim test in sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 104: 544, 1971.
  75. MUNKGAARD S, NEUKIRCH F: Comparison of biopsy procedures in intrathoracic sarcoidosis. *Acta Med Scand* 205: 179, 1979.
  76. HILLERDAHL G, OSTERMAN NK, SCHMEKEL B: Sarcoidosis: Epidemiology and diagnosis. A 15 year European study. *Am Rev Resp Dis* 130:29, 1984.
  77. WINTERBAUER RH, HAMMER SP: Sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis: A review of recent events. In: Simmons DH, ed: *Current pulmonology*, vol. Yearbook Medical Publishers, pg. 117-164, 1986.
  78. NEVILLE E, WALKER AN, GERAINT-JAMES D: Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. *Q J Med* 208:525, 1983.
  79. SANGUINETHI CM, MONTRONI M, BALBI B, et al: Does activity of pulmonary sarcoidosis depend on disease duration? A corelation between bronchoalveolar lavage, scintigraphic, radiologic and physiologic parameters and time of onset of the disease. *Sarcoidosis* 4: 18, 1987.
  80. LYNCH DA, WEBB R, GAMSU G, et al: Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 13: 405, 1989.
  81. BRAUNER MW, GRENIER P, MOMPOINT D et al: Pulmonary sarcoidosis: Evaluation with high-resoluiton CT. *Radiology* 172: 467, 1989.
  82. MATHIESON JR, MAYO JR, STAGLES CA, et al: Chronic diffuse infiltrative lung disease: Comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Radiology* 171: 111, 1989.
  83. HANSELL DM: High resolution computed tomography in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis: Imaging insights. *Sarcoidosis* 9: 21, 1992.
  84. WINTERBAUER RH, HUTCHINSON JF: Clinical significance of pulmonary function test. *Chest* 78: 640, 1980.
  85. BRADVIK I, WOLLMER P, BLOM-BULOW B, et al: Lung mechanics and gas exchange during exercise in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 99: 572, 1991.
  86. BENJAMIM RG, SACKNER MA: Pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1:50, 1984.
  87. HARRISON BDW, SHAYLO JM, STOKES TC: Air flow limitation in sarcoidosis – a study of pulmonary function in 107 patients with newly diagnosed disease. *Respir Med* 85: 59, 1991.
  88. ISRAEL HL, FOUTS DW, BEGGS RA: A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 107: 609, 1973.
  89. LIBERMAN J: Elevation of serum angiotensin – converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 59: 365, 1975.
  90. ROHATGI PK: Serum angiotensin – converting enzyme in pulmonary disease. *Lung* 160: 287, 1982.
  91. NOSAL A, SCHLEISSNER LA, MISHKIN FS, et al: Angiotensin I converting enzyme and gallium scan in non invasive evaluation of sarcoidosis. *Ann Intern Med* 90: 328, 1979.
  92. LIEBERMAN J, ZAKRIA F.: Effect of captopril and enapril medication on the serum ACE test for sarcoidosis. *Sarcoidosis* 6: 118, 1989.
  93. BAUGHAM RP, PLOYSONGANG Y, ROBERTS RD, et al: Effects of sarcoid and steroids on angiotensin – converting enzyme. *Am Rev Respir Dis* 128: 631, 1983.
  94. GIANFRANCO R, FRANCO S: Ga lung scan has come to stay. *Sarcoidosis*, 1: 39, 1984.
  95. LINE BR, HUNNINGHAKE GW, KEOGH BA, et al: Gallium 67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: Correlation, with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 123: 440, 1981.
  96. BEAUMONT D, HERRY JY, SAPENE M: Gllium-67 in the evaluation of sarcoidosis: Correlations with serum angiotensin converting enzyme and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 37: 11, 1982.
  97. ABE S, MUNAKATA M, NICHIMURA M, et al: Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 85: 650, 1984.
  98. JAMES DG, RIZZATO G, SHARMA OP: Bronchopulmonary lavage (BAL) – a window of the lungs. *Sarcoidosis* 9: 3, 1992.
  99. SELROOS OB: Value of biochemical markers in serum for determination of disease activity in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1: 45, 1984.
  100. MULTHUSWAURY PP, LOPEZ-MAJANO V, RANGINWALA M, et al: Serum angiotensin – converting enzyme (SACE) activity as an indicator of total body granuloma

- load and prognosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 4: 142, 1987.
101. KNIPERS AF, ALBERTS C, ROOS CM, et al: Standardized quantitative <sup>67</sup>Ga scintigraphy in relation to carbon monoxide diffusion capacity in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 10: 36, 1993.
  102. DEREMEE RA, ROHRBACH MA: Serum angiotensin-converting enzyme in evaluating the clinical course of sarcoidosis. *Ann Intern Med* 92: 361, 1980.
  103. KEOGH BA, HUNNINGHAKE GW, LINE BR, et al: Therapy decisions in sarcoidosis: prospective use of bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning. *Am Rev Respir Dis* 121: 155, 1980.
  104. CRYSTAL RG, ROBERTS WC, HUNNINGHAKE GW, et al: Pulmonary sarcoidosis: a disease characterised and perpetuated by activated lung T lymphocytes: NIH Conference. *Ann Intern Med* 94: 73, 1981.
  105. MUTHIAH MM, MACFARLANE JT: Current concepts in the management of sarcoidosis. *Drugs* 40 (2): 231, 1990.
  106. TURNER-WARWICK M, HASLAM PL, McALLISTER W, et al: Do measurements of zyme and gallium uptake help the clinician to treat patients with sarcoidosis? In Johns CJ (Ed.). *Proceedings of the tenth International Conference on Sarcoidosis and other granulomatous disorders*. September, 17, 1984.
  107. KIRTLAND SH, WINTERBAUER RH: Pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Med* 14: 344, 1993.
  108. RIZZATO G, BLASI A, ALBERTS C, et al: An european survey on <sup>67</sup>Ga lung scan in sarcoidosis. Experience in 12 centres in seven different countries. In: Blasi A, Olivieri D, Pezza A: *IV European Conference on Sarcoidosis and other granulomatous Disorders*. Sorrento (Naples) 6-7 Oct. 1983. Page 111-126.
  109. LIEBERMAN J, SCHLEISSNER L, NOSAL A, et al: Clinical correlation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, <sup>67</sup>Gallium scans chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest* 84: 522, 1983.
  110. ROHATGI P. AND BAIER H: Quantitative gallium scanning in pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 44: 304, 1983.
  111. SHARMA OP: Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids. *Am Rev. Respir Dis* 147: 1598, 1993.
  112. BISSON G, DRAPEAU G, LAMOUREAUX G et al: Computer-based quantitative analysis of Gallium<sup>67</sup> uptake in normal and diseased lungs. *Chest* 84: 513, 1983.
  113. BERGIN CS, BELL DY, COBLENTZ CL et al: Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology* 171: 619, 1989.
  114. ODLUM CM, FRITZGERALD MX: Evidence that steroids alter the natural history of previously progressive pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 3: 40, 1986.
  115. ZYCH D, KRYCHNIAK W, PAWLICKA L et al: Sarcoidosis of the lung. Natural history and effects of treatment. *Sarcoidosis* 4: 64, 1987.
  116. SILTZBACH LE: Effects of cortisone in sarcoidosis: a study of thirteen patients. *Am J Med* 12: 139, 1952.
  117. JAMES DG, CARSTAIRS LS, TROWELL J, et al: Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 2: 526, 1967.
  118. YAMAMOTO M, SAITO N: Effect of 18 month corticosteroid therapy on the stage I and II sarcoidosis patients. *Ann NY Acad Sci* 278: 7220, 1976.
  119. ROMER FK: Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan Med Bull* 29: 27, 1982.
  120. JOHNS CJ, ZACHARY JB, BALL WC: A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med J* 134: 271, 1974.
  121. JOHNS CJ, SCHONFELD SA, SCOTT PP et al: Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. *Ann N Y Acad Sci* 465: 702, 1986.
  122. VALEYRE D: Sarcoidose: diagnostic, évaluation, traitement. *Rev Prat (Paris)* 43 (9): 1167, 1993.
  123. SPRATLING L, TENHOLDER MF, UNDERWOOD GH, et al: Daily vs alternate day prednisone therapy for stage II sarcoidosis. *Chest* 88: 687, 1985.
  124. LOWER EE, BAUGHMAN RP: The use of low dose methotrexate in refractory sarcoidosis. *Am J Med Sci* 299: 153, 1990.
  125. BAUGHMAN RP, LOWER EE: The effect of corticosteroid or methotrexate therapy on lung lymphocytes and macrophages in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 142: 126, 1990.
  126. KATARIA YP: Chlorambucil in sarcoidosis. *Chest* 78: 36, 1980.
  127. ISRAEL HL, McCOMB BL: Chlorambucil treatment of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 8: 35, 1991.
  128. MARTINET Y, PINKSTON P, SALTINI C, et al: Evaluation of the in vitro and in vivo effects of cyclosporine on the lung T-lymphocyte alveolitis of active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 138: 1242, 1988.
  129. SELROOS OB: Inhaled corticosteroids and pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 5: 104, 1988.
  130. BROWN HM, STOREY G, GEORGE WHS: Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 4: 585, 1972.
  131. HODSON ME, BATTEN IC, CLARK S, et al: Beclomethasone dipropionate aerosol in asthma; transfer of steroid-dependent asthmatic from oral prednisolone to beclomethasone dipropionate aerosol. *Am Rev Respir Dis* 110: 403, 1974.
  132. REED ChE: Aerosol glucocorticoid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 141: N.º 2 part 2 S82-S88, 1990.
  133. JUNIPER EF, KLINE PA, VANZIELEGHEM MA et al: Long-term effects of budesonide on airway responsiveness and clinical asthma severity in inhaled steroid-dependent

- asthmatics. *Eur Resp J* 3: 1122, 1990.
134. GUPTA SK: Treatment of sarcoidosis patients by steroid aerosol: A ten-year prospective study from Eastern India. *Sarcoidosis* 6:51, 1989.
  135. ZYCH D, PAWLICKA L, ZIELINSKI J: Inhaled budesonide vs prednisone in the maintenance treatment of pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 10: 56, 1993.
  136. SELROOS O: Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 485: 713, 1986.
  137. MORGAN AD, JOHNSON AM, KERR I et al: The action of an inhaled corticosteroid as a steroid sparing agent in chronic pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 135: A349, 1987.
  138. SELROOS O: Further experiences with inhaled budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis in: *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Eds. Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. Elsevier Science Publishers 637-640, 1988.
  139. PETERMANN W, ENTZIAN P, BARTH J: BAL and Lung Function Tests in steroid-treated patients with sarcoidosis – Comparison between oral and inhalative administration of steroids. *Eur Respir J* 1 (Suppl 2): 259, 1988.
  140. YOUNG RC, SAHETYA GK, HASSAN SN et al: Chronic airways obstruction in pulmonary sarcoidosis: its poor response to bronchodilators. *J Natl Med Assoc* 72: 965, 1980.
  141. ANDERSSON P, RYRFELDT A: Biotransformation of the topical glucocorticosteroids budesonide and beclomethasone 17 $\alpha$ , 21-dipropionate in human liver and lung homogenate. *J Pharm Pharmacol* 36: 763, 1984.
  142. SPITERI MA, NEWMAN SP, CLARKE SW, et al: Inhaled corticosteroids can modulate the immunopathogenesis of pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2: 218, 1989.
  143. ANDERSON P, EDSBACKER S, RYRFELDT A: In vitro biotransformation of glucocorticoids in liver and skin homogenate fractions from man, rat and hairless mouse. *J Steroid Biochem* 16: 787, 1982.
  144. WILLIAMS AJ, MAGHAT MS, STABLEFORTH DE et al: Dysphonia caused by inhaled steroids: Recognition of a characteristic laryngeal abnormality. *Thorax* 38: 813, 1983.
  145. TOOGOOD JH, BASKERVILLE J, JENNINGS B et al: Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 129: 723, 1984.
  146. NEWMAN SP, MILLER AB, LENNARD-JONES TR et al: Improvement of pressurized aerosol deposition with nebulizer spacer device. *Thorax* 39: 935, 1984.
  147. TOOGOOD JH, BASKERVILLE J, JENNINGS B et al: Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 70: 288, 1982.
  148. LEVINE BW, SALDEN M, HUTTER AM: Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 103: 413, 1971.
  149. REBUCK AS, SAUNDERS BR, McFADDEN GK et al: Cyclosporine in pulmonary sarcoidosis. *Lancet* i: 1486, 1987.
  150. BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION: Chloroquine in treatment of sarcoidosis. *Tuberc* 54: 87, 1973.
  151. LACHER MJ: Spontaneous remission or response to methotrexate in sarcoidosis. *Am Intern Med* 69: 12478, 1986.
  152. SHARMA O, HUGHES DTD, JAMES DG et al: Immunosuppressive therapy with Azathioprine in Sarcoidosis. In *Proc 5th International Conference on Sarcoidosis*. Prague L. Levinsky, F. Macholda Univ Karlova, Prague, 635-637.
  153. SCOTT J, HIGENBOTTAM T: Transplantation of the lungs and heart and lung for patients with severe pulmonary complications from sarcoidosis. *Sarcoidosis* 7: 9, 1990.
  154. REITZ BA, BURTON NA, JAMIESON SW et al: Heart and lung transplantation: Auto & Allotransplantation in primates with extended survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 80: 360, 1980.
  155. REITZ BA, WALLWORK J, HUNT SA et al: Heart-lung Transplantation: a successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 306: 557, 1982.
  156. HUTTER JA, DESPINS P, HIGENBOTTAM TW et al: Heart-Lung transplantation: better use of resources. *Am J Med* 4: 11, 1988.
  157. WALLWORK J, JONES K, CAVAROCCHI N et al: Distant procurement of organs for clinical Heart-Lung Transplantation using a single flush technique. *Transplantation* 44: 654, 1987.
  158. HUTTER JA, SCOTT JP, WREGHITT T et al: The importance of cytomegalovirus in Heart-Lung Transplant recipients. *Chest* 95: 627, 1989.
  159. HIGENBOTTAM T: Physiology of the transplanted lung and results. WB Saunders Co Editor J Wallwork, 533-44, 1989.
  160. GRIFFITH BP, PARADIS IL, ZEEVI A et al: Immunologically mediated disease of the airways after pulmonary transplantation. *Ann Surg* 208: 371, 1988.
  161. YOUSEM SA, BURKE KM, BILLINGHAM ME: Pathological pulmonary alterations in longterm human Heart-Lung Transplantation. *Hum Pathol* 16: 911, 1985.
  162. SCOTT JP, HIGENBOTTAM TW, CLELLAND C et al: The natural history of obliterative bronchiolitis and occlusive vascular disease in patients following Heart-lung Transplantation. *Trans Proc* 21: 2592, 1989.
  163. COOPER DTC, NOVITZKY O, ROSE AG et al: Acute pulmonary rejection precedes cardiac rejection following Heart-Lung Transplantation in the primate model. *J Hearth Transplant* 5: 29, 1986.
  164. HIGENBOTTAM TW, STEWART S, WALLWORK J: Transbronchial lung biopsy to diagnose rejection and infection in Heart-lung Transplant. *Trans Proc* 20: 767, 1988.
  165. MILLET B, HIGENBOTTAM TW, FLOWER CDR et al: The radiographic appearances of infection and acute rejection.

- tion of the lung after Heart-Lung Transplantation. *Am Rev Respir Dis*, 140: 62, 1989.
166. TOWE GB, LYNCH JP: Methotrexate in sarcoidosis. *Am J Med Sci* 300: 33, 1990.
  167. PACHECO V, MARECHAL C, MARECHAL F et al: Azathioprine treatment of chronic pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 2: 107, 1985.
  168. REBUK AS, STILLER CR, BRAUDE AC et al: Cyclosporine for pulmonary sarcoidosis. *Lancet* 1: 1174, 1984.
  169. YORK EL, KOVITHAVONGS T, MAN SF et al: Cyclosporine and chronic sarcoidosis. *Chest* 98: 1026, 1990.
  170. RIZZATO G, FRAIOLI P, MONTEMURRO L: Long-term therapy with deflazacort in chronic sarcoidosis. *Chest* 99: 301, 1991.
  171. KARMA A: Ocular sarcoidosis. *Semin Respir Med* 13: 425, 1992.
  172. NUSSENBLATT RB, PALESTINE AG. *Sarcoidosis In: Nussenblatt RB, Palestine AG, eds: Uveitis. Fundamentals and clinical practice. Chicago: Year Book Medical Publishers, pg. 198-211, 1989.*
  173. BIELORY L, FROHMAN LP: Low-dose cyclosporine therapy of granulomatous optic neuropathy and orbitopathy. *Ophthalmology* 98: 1732, 1991.
  174. LEONG P, HART LL: Immunosuppressives in sarcoidosis. *Drug Int Clin Pharm* 19: 909, 1985.
  175. JAMES DG: Sarcoidosis of the skin. *Semin Respir Med* 13: 432, 1992.
  176. JONES E, CALLEN JP: Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol* 23: 487, 1990.
  177. ZIC JA, HOROWITZ DH, ARZUBIAJA C et al: Treatment of cutaneous sarcoidosis with cloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol* 127: 1043, 1991.
  178. WEBSTER GF, RAZSI LK, SANCHEZ M et al: Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 24: 451, 1991.
  179. SHARMA OP, MAHESHWARI A, THAKER K: Myocardial sarcoidosis. *Chest* 103: 253, 1993.
  180. ISHIKAWA T, KONDOH H, NAKAGAURA S et al: Steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Chest* 85 (3) 445, 1984.
  181. DEMETER SL: Myocardial sarcoidosis unresponsive to steroids. Treatment with cyclophosphamide. *Chest* 94: 202, 1988.
  182. SCHAEDEL H, KIRSTEN D, SCHMIDT A et al: Sarcoid heart disease – results of follow-up investigations. *Eur Heart J* 12 (suppl): 26, 1991.
  183. OKSANEN V: Neurosarcoidosis. *Semin Respir Med* 13: 459, 1992.
  184. ALLEN RKA, MERORY J: Intravenous pulse methylprednisolone in the successful treatment of severe sarcoid polyneuropathy with pulmonary involvement. *Aust NZ J Med* 15: 45, 1985.
  185. JAMES DG: Sarcoidosis. *Postgrad J Med* 60: 234, 1984.
  186. SORIANO FG, CARAMELLI P, NITRINI R et al: Neurosarcoidosis: Therapeutic success with methotrexate. *Postgrad Med J* 66: 142, 1990.
  187. STERN BJ, SCHONFELD SA, SEWELL C et al: The treatment of neurosarcoidosis with cyclosporine. *Arch Neurol* 49: 1065, 1992.
  188. BEJAR JM, KERBY GR, ZIEGLER DK et al: Treatment of central nervous system sarcoidosis with radiotherapy. *Ann Neurol* 18: 258, 1985.
  189. MUTHER RS, McCARRON DA, BENNETT WM: Granulomatous sarcoid nephritis: a cause of multiple renal tubular abnormalities. *Clinical Nephrology* 14: 190, 1980.
  190. SHARMA AM, KADAKIA J, SHARMA OP: Gastrointestinal sarcoidosis. *Semin Respir Med* 13: 442, 1992.
  191. SHERLOCK S: The liver in sarcoidosis. *Semin Respir Med* 13: 450, 1992.
  192. MELLISSANT CF, SMITH SJ, KAZZAZ BA et al: Bleeding varices due to portal hypertension in sarcoidosis favorable effect of propranolol and prednisone. *Chest* 103: 628, 1993.
  193. ROHATGI PK: Osseous sarcoidosis. *Semin Respir Dis* 13: 468, 1992.
  194. ENGLE FA, COONEY DF: Tetraplegia secondary to sarcoidosis. Case report. *J Neurosurg* 50: 665, 1979.
  195. GUILFORD WB, MENTZ WM, KOPELMAN HA et al: Sarcoidosis presenting as a rib fracture. *A JR* 139: 608, 1982.
  196. SOSKEL NT, SHARMA OP: Pleural involvement in sarcoidosis. *Semin Respir Med* 13: 492, 1992.
  197. BRETE SJ, PFOTENHAUER MA: Massive pleural effusion in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 86: 261, 1962.
  198. O' LEARY TJ, HONES G, YIP A et al: The effects of chloroquine serum 1, 25-dihydroxy vitamin D and calcium metabolism in sarcoidosis. *N Engl J Med* 315: 727, 1986.
  199. ADAMS JS, DIZ MM, SHARMA OP: Effective reduction in the serum 1,25 dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis associated hypercalcemia with short course chloroquine therapy. *Ann Intern Med* 111: 437, 1989.
  200. ADAMS JS, SHARMA OP, DIZ MM et al: Kectonazole decreases the serum 1,25-dihydroxyvitamin D and calcium concentration in sarcoidosis – associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 70: 1090, 1990.
  201. BIA MJ, INSOGNA K: Treatment of sarcoidosis associated hypercalcemia with ketoconazole. *Am J Kidney Dis* 18: 702, 1991.
  202. JOHNS CJ: The prognosis and management of sarcoidosis. *Mt Sinai J Med* 44: 782, 1977.
  203. MAÑÁ J, BADRINAS F: Prognosis of sarcoidosis an unresolved issue. *Sarcoidosis* 9: 15, 1992.
  204. TAKADA K, INA Y, NODA M et al: The clinical course and prognosis of patients with severe, moderate or mild sarcoidosis. *J Clin Epidemiol* 46: 359, 1993.
  205. JAMES DG, WILLIAMS WJ: Multisystemic clinical fea-

- tures. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. WB Saunders Company, Philadelphia, pp: 38-48, 1985.
206. ISRAEL HL, KARLIN P, MENDUKE H et al: Outcome of sarcoidosis related to race, extrathoracic involvement and initial roentgenographic lesions. *Ann NY Acad Sci* 465: 609, 1986.
  207. HILLERDAL G, NOU E, OSTERMAN K et al: Sarcoidosis: epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 130: 29, 1984.
  208. REICH JM, JOHNSON RE: Course and prognosis of sarcoidosis in a nonreferral setting. Analysis of 86 patients observed for 10 years. *Am J Med* 78: 61, 1985.
  209. CUMMINSKEY JM: Pulmonary function testing in sarcoidosis. In: Lieberman J (Ed). *Sarcoidosis*. Grune & Stratton, Orlando, pp 137-44, 1985.
  210. THUNELL M, STJERNBERG N, ROSENHALL L et al: Pulmonary function in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 4: 129, 1987.
  211. UEDA E, KAWABE T, TACHIBANA T et al: Serum angiotensin converting enzyme activity as an indicator of prognosis in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 121: 667, 1980.
  212. ROMER FK: The level of angiotensin-converting enzyme as indicator of 2 year prognosis in untreated pulmonary sarcoidosis without erythema nodosum. *Acta Med Scand* 211: 293, 1982.
  213. RUST M, BERGMAN L, KUHN T et al: Prognostic value of chest radiograph, serum angiotensin-converting enzyme and T helper cell count in blood and bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 48: 231, 1985.
  214. CHOUDAT D, STANILAS LGM, MORDELET DMS et al: Serum activity of angiotensin converting enzyme and pulmonary radiograph as prognostic criteria in sarcoidosis. *Eur J Respir Dis* 64: 355, 1983.
  215. NIDEN AH, MISHKIN FS, SALEM F et al: Prognostic significance of Gallium lung scan in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 465: 435, 1986.
  216. WARD K, O'CONNOR C, ODLUM C et al: Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: The critical influence of disease presentation. *Thorax* 44: 6, 1989.
  217. VERSTRACTEN A, DEMEDTS M, VERWILGHEN J et al: Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 98: 560, 1990.
  218. SELROOS O: Bronchoalveolar lavage and biochemical markers in serum for monitoring disease activity and prognosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 9: 145, 1992.
  219. ISRAEL BD, VENET A, CHRÉTIEN J: Persistent high alveolar lymphocytosis as a predictive criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 465: 395, 1986.
  220. BJEMER L, ROSENHALL L, ANGSTROM T et al: Predictive value of bronchoalveolar lavage cell analysis in sarcoidosis. *Thorax* 43: 284, 1988.
  221. COSTABEL U, BROSS KJ, GUZMAN J et al: Predictive value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Am NY Acad Sci* 465: 418, 1986.
  222. TURNER-WARWICK M, HASLEM PL, McALLISTER W et al: Do measurements of bronchoalveolar lymphocytes and neutrophils, serum angiotensin-converting enzyme and gallium uptake help the clinician to treat patients with sarcoidosis? *Ann NY Acad Sci* 465: 387, 1986.
  223. STÁTON GW, GILMAN MJ, PINE JR et al: Comparison of clinical parameters, bronchoalveolar lavage, gallium<sup>67</sup> lung uptake and serum angiotensin converting enzyme in assessing the activity of sarcoidosis. *Sarcoidosis* 3: 10, 1986.
  224. LAVIOLETTE M, LA FORGE J, TENNINA S et al: Prognostic value of bronchoalveolar lavage lymphocyte count in recently diagnosed pulmonary sarcoidosis. *Chest* 100: 380, 1991.
  225. EULE H, WEINECKE A, ROTH I: The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 465: 695, 1986.
  226. ZAKI MH, LYONS HA, LEILOJ L et al: Corticosteroid therapy in sarcoidosis. *SH J Med* 87: 487, 1987.
  227. BASCOM R, JOHNS CJ: The natural history and management of sarcoidosis. *Adv Intern Med* 31: 213, 1986.