

Sarcoidose

Sarcoidosis

Eduardo Pamplona Bethlem (*)

Sarcoidose é uma enfermidade sistêmica de natureza granulomatosa podendo ocasionar lesões em praticamente todos os órgãos da economia como lesões dermatológicas, oftalmológicas, hepáticas e gastroenterológicas, osteoarticulares, do sistema nervoso central, cardiológicas e glandulares entre outras, porém, acomete, preferencialmente, em mais de 80% das vezes, as estruturas linfonodais mediastínicas e o pulmão.

Esta enfermidade foi inicialmente reconhecida como curiosidade dermatológica desde a clássica descrição feita por Hutchinson, em 1877, de paciente com placas violáceas em mãos e pés que sofria de "gôta" e que morreu de insuficiência renal; Carls e Cesar Boeck contribuíram para a descrição do sarcóide múltiplo benigno da pele; E. Besnier descreve o lúpus pérmio e Tenneson sua histopatologia. Posteriormente, Jungling, entre outros, relata alterações ósseas, Heerfordt a febre úveo-parotídea, tendo sido Schaumann autor da descrição histopatológica mais detalhada e do caráter sistêmico da enfermidade. O acometimento pulmonar foi inicialmente descrito por A. Bittorf. Desde aquela época, diversos investigadores no mundo inteiro descreveram e têm descrito manifestações desta enfermidade chamada sarcoidose, que se exterioriza de maneira multissistêmica disseminada, não raramente mimetizando outras enfermidades. O interesse pela enfermidade é mundial e desde de 1958 os "sarcoidologistas" se reúnem a cada três anos. Hoje em dia existe a "World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG)" que continua promovendo a troca de experiências e conhecimentos sobre esta fascinante enfermidade que continua encoberta por um manto de mistério que engloba a sua própria etiologia.

Epidemiologia

A sarcoidose é uma enfermidade relativamente freqüente, com distribuição mundial não homogênea tendo maior prevalência nos países desenvolvidos, sendo pouco encontrada nos trópicos. Entretanto, a avaliação cuidadosa de relatos internacionais nas diferentes conferências mundiais sobre sarcoidose aponta no sentido desta enfermidade ser cada vez mais reconhecida nas diferentes áreas do planeta, sendo algumas com menor prevalência, o que também pode sugerir subdiagnóstico (1). Acomete preferencialmente pessoas entre 20 e 40 anos, mas pode ocorrer em velhos e crianças. Nos Estados Unidos, é uma enfermidade considerada mais freqüente em negros, entretanto há grande prevalência da enfermidade nos países nórdicos onde praticamente não há negros (2). O curso da enfermidade, porém, é de pior prognóstico nos negros (3). Em relação ao sexo, costuma-se considerá-la enfermidade mais freqüente em mulheres, mas este fato parece ocorrer somente entre os pacientes negros, pois a análise entre pacientes brancos não demonstra esta predileção (3). As diversas conferências mundiais sobre sarcoidose têm agrupado evidências no sentido de ser esta enfermidade cada vez mais reconhecida nas diferentes áreas do planeta e acometendo todas as etnias (1).

Etiologia

A sarcoidose é enfermidade de etiologia desconhecida. Diversos agentes causais têm sido incriminados como responsáveis pela enfermidade, entretanto, até hoje, nenhum deles é internacionalmente aceito. Desde muito tempo existe certo "namoro" entre micobactérias (entre estas o *M.*

* Professor Adjunto de Pneumologia - UNI-RIO, Livre Docente (UNI-RIO) e Doutor (EPM-UNIFESP) em Pneumologia.

tuberculosis) e a sarcoidose, pois Shaumann (4) já achava ser a doença causada por uma variante não álcool-ácido resistente do *M. tuberculosis* ou, então, uma forma atenuada do bacilo bovino; Pinner (5) pensava ser a sarcoidose uma forma não caseosa da tuberculose; Mankiewicz (6,7) aventou a hipótese de inter-relação entre bacteriófagos (líticos para micobactérias) e micobactérias e, naquela época, parecia ser a sarcoidose a resultante de certa atividade lítica exagerada contra micobactérias; Chapman e Speight (8) relataram alta incidência de anticorpos para micobactérias no soro de sarcoidóticos e Richter et al. (9), por técnica de fluorescência, encontraram micobactérias em linfonodos sarcoidóticos. Scadding (10) também incriminava a tuberculose na etiologia da sarcoidose e suecos hipotetizavam certa interação viral com micobactérias (11). Por outro lado, Bowman et al. (12), em estudo exaustivo, não foram capazes de isolar nenhum tipo de agente infeccioso em granulomas sarcoidóticos. Em época mais recente, estudos utilizando a técnica de reação em cadeia com polimerase ("PCR - Polymerase Chain Reaction") e hibridização do DNA/RNA na fase líquida ("liquid-phase hybridization") têm encontrado DNA e rRNA de *M. tuberculosis* em material biológico de sarcoidóticos (13,14). Outros estudos, entretanto, não têm sido capazes de confirmar estes achados e até mesmo os contradizem (15,16). Apesar destes fatos, as diferenças de ordem epidemiológica, clínica, radiológica, imunológica e terapêutica entre a tuberculose e a sarcoidose são de tal magnitude, que a idéia destas duas enfermidades terem um mesmo agente etiológico é improvável. Além das micobactérias, diversos outros agentes etiológicos também têm sido incriminados como *Propionibacterium acnes*, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma*, *Nocardia*, *Berillium*, *Zircônio*, pólen de pinus e poeira de amendoin. Os freqüentes relatos de evidênciação de altas taxas de anticorpos contra diferentes agentes virais como Herpes, Epstein-Barr, Citomegalovírus, Coxsackie B, entre outros, podem ser explicados pela hiper-reatividade B-linfocítica encontrada nesta enfermidade.

A suposição de ser a sarcoidose enfermidade autoimune se baseia na exteriorização desta doença com tiroidite sarcoidótica, síndrome de Sjögren, hipergamaglobulinemia, síndromes de associação com outras doenças autoimunes e boa resposta aos corticoesteróides. Entretanto, à luz do

conhecimento atual, a sarcoidose não é considerada enfermidade autoimune apesar de, provavelmente, existir uma desordem imunológica. Os atuais conhecimentos imunológicos na sarcoidose apontam para possível interação agressão x defesa que talvez tenha como campo de batalha o granuloma e, como palco de formação deste, um distúrbio imunológico mediado por célula, com liberação e interação exageradamente prolongada de citocinas, possivelmente gerado por algum antígeno de difícil digestão. Alguns estudiosos desta enfermidade, como D. Geraint James, acreditam existir um "terreno sarcoidótico" onde diferentes estímulos em determinada constituição imunológica desenvolveria a enfermidade (2).

Patologia

A lesão histológica básica na sarcoidose é o granuloma não caseoso, composto por células epitelióides com algumas células gigantes do tipo Langhans e envolto por pequeno número de linfócitos (Fig.1). É um granuloma do tipo imunológico. A necrose caseosa não é encontrada, mas discreto grau de necrose fibrinóide pode ser evidenciado. As células epitelióides são derivadas dos monócitos circulantes e são células grandes com tamanho em torno de 20µm, com citoplasma pálido eosinofílico, com nucléolos arredondados ou ovais. Sua função nestes granulomas é predominantemente secretória e não fagocítica (3). As células gigantes de Langhans têm arranjo de núcleos em forma de arco em volta de citoplasma granular central. Algumas inclusões podem ser apreciadas no interior destas células gigantes, especialmente quando a inflamação granulomatosa é de longa duração. Dentre estas, os corpos asteróides (Fig. 2) de aparência estrelada parecem

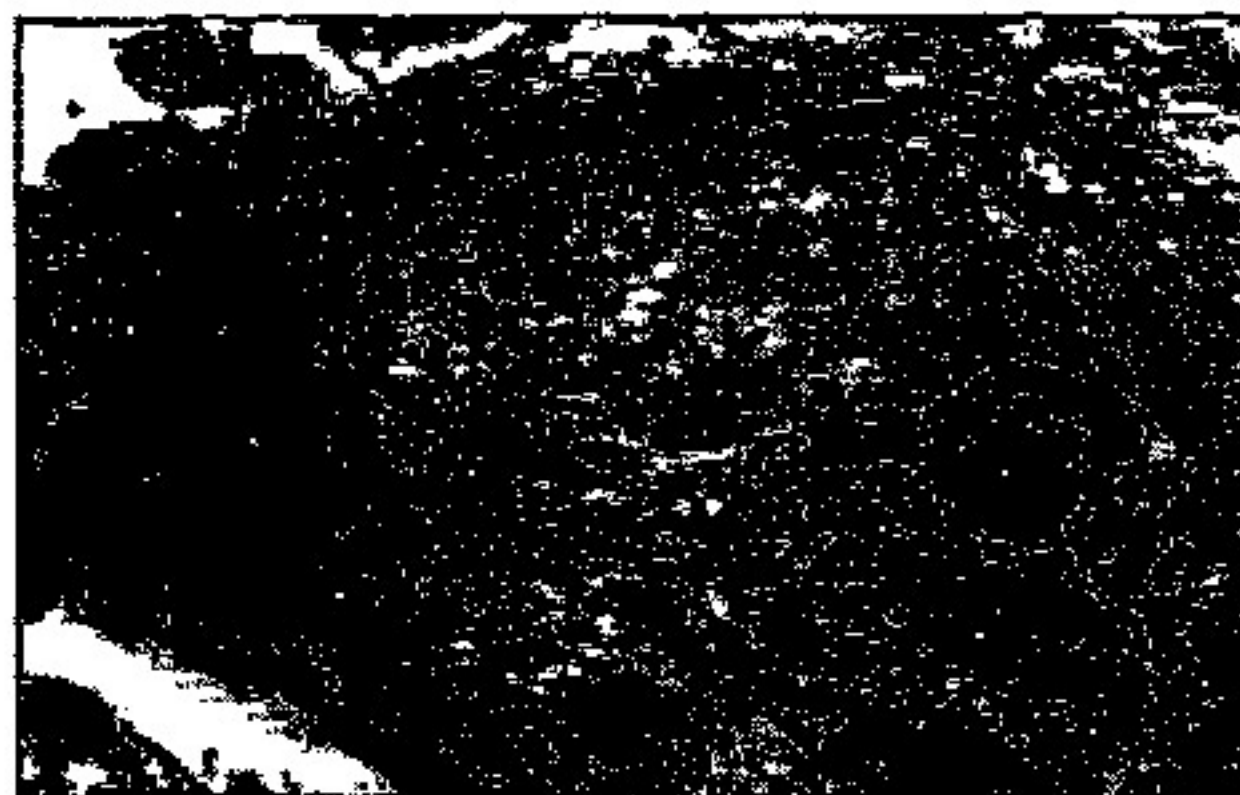


Fig. 1- Granuloma sarcoidótico tipo imunológico.



Figura 2 - Corpos asteróides.

ser derivados de filamentos intermediários de vimentin e microtúbulos (17) e costumam aparecer no centro celular. Os corpúsculos de Schaumann (Fig. 3) são calcificações laminadas de 10-100 μ m de diâmetro, encontrados no interior das células epitelióides e/ou gigantes, mas também podem ser encontrados em áreas de fibrose como marcador de atividade granulomatosa antiga. São corpúsculos residuais de provável natureza lisossômica que contêm cálcio, fosfatos e ferro (18). Estas inclusões são estruturas encontradas na sarcoidose, porém não são patognomônicas da enfermidade. Diferentes graus de hialinização destes granulomas podem ser encontrados e, destarte, granulomas imaturos compostos por acúmulos de macrófagos, células epitelióides e linfócitos podem coexistir com lesões francamente hialinizadas. A evolução destes granulomas também não é de todo conhecida e estes podem involuir desaparecendo sem lesão tecidual, permanecer por longos períodos ou evoluírem para importante fibrose. Esta evolução, provavelmente, é dependente da interação entre células como linfócitos ativados, macrófagos com ação de célula apresentadora de antígenos e, também, com ação supressora e outras células (19).

É importante ressaltar que o granuloma sarcoidótico é idêntico, morfológica e imunologicamente, a granulomas gerados por outras enfermidades, sendo, portanto, fundamental afastar outras causas de granuloma antes de firmar-se o diagnóstico de sarcoidose.

Diagnóstico

O diagnóstico da sarcoidose é baseado em três pilares que devem, de maneira geral, estar presentes:

1. quadro clínico-radiológico-laboratorial compatível;
2. a presença de granuloma sarcóide ao estudo histológico (de preferência com caráter multissistêmico) e/ou um teste de Kveim-Siltzbach positivo;
3. ter-se afastado outras causas conhecidas de doença granulomatosa.

Clínico - A sarcoidose é enfermidade sistêmica e, portanto, pode se apresentar com os mais distintos sinais e/ou sintomas clínicos. Apesar de acometer principalmente as estruturas linfonodais mediastínicas e pulmonares, deve interessar ao internista e às mais diferentes especialidades. Praticamente não há sintoma/sinal característico de sarcoidose apesar de algumas apresentações serem altamente sugestivas. Assim, o surgimento de eritema nodoso, poliartralgias, febre e linfonodomegalias hilares bilaterais, com ou sem acometimento parenquimatoso (síndrome de Löfgren), ou mesmo a associação de aumento das parótidas, sintomas oculares e paralisia facial (síndrome de Heerfordt), podem fortemente sugerir o diagnóstico. Os sintomas respiratórios são mais frequentes, pois a sarcoidose é enfermidade predominantemente gânglio-pulmonar, porém não são característicos, e não é raro a enfermidade se exteriorizar com o paciente inteiramente assintomático. Em torno de 20 a 50% dos pacientes apresentam sintomas pulmonares como dispnéia, tosse e dor torácica. Escarros sangüíneos ou hemoptises não são frequentes (2,3). Os sinais e sintomas dependem do órgão acometido, extensão e tempo de existência da enfermidade. Os sinais e sintomas constitucionais como febre, perda ponderal, anorexia e astenia podem sugerir acometimento sistêmico da enfermidade (20,21). Quando a sarcoidose se exterioriza de forma aguda, normalmente com menos de 2 anos, tende a ter curso limitado com resolução espontânea e o acometi-

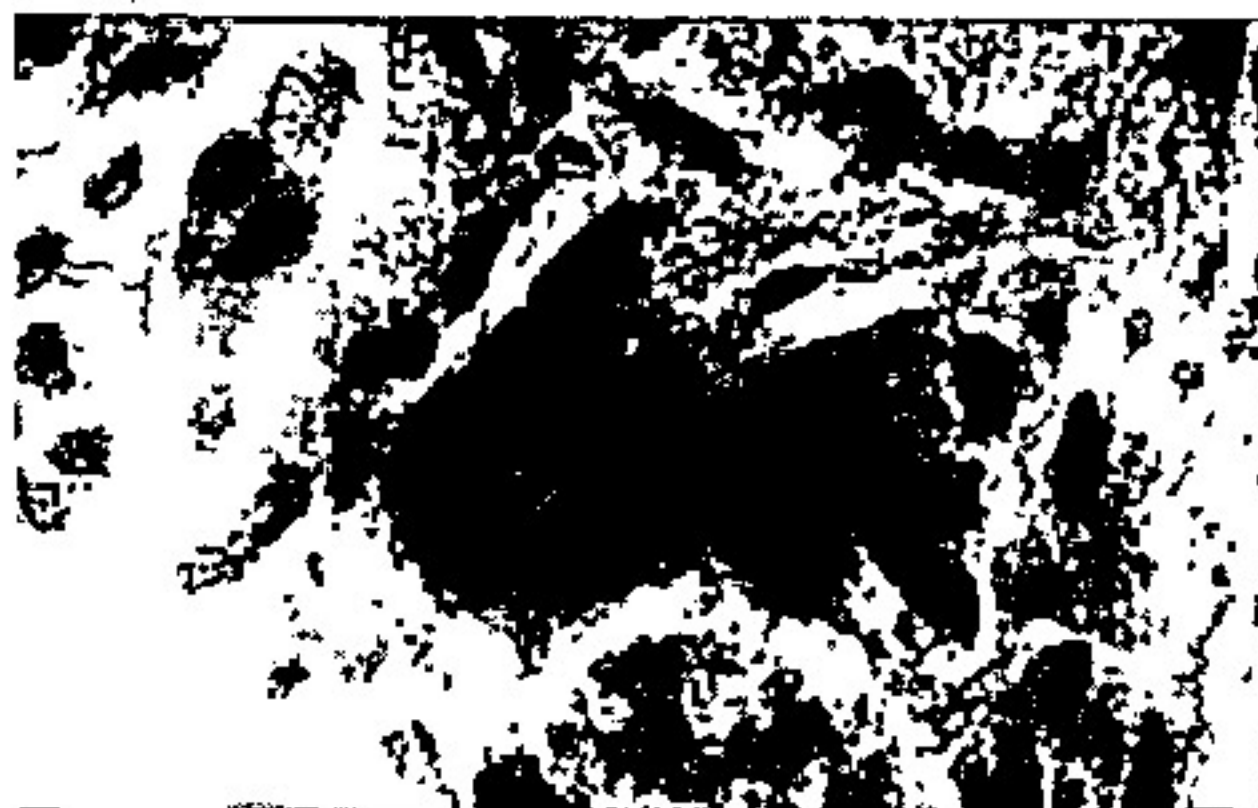


Figura 3 - Corpúsculo de Schaumann.

mento pulmonar-mediastínico tende a ser, preferencialmente, dos graus I e II, enquanto que, quando o curso é insidioso, com sintomas que perduram por mais de dois anos, anunciam possível progressão para fibrose com anormalidades estruturais dos órgãos acometidos. Nestes casos, o acometimento parenquimatoso pulmonar, quando existente, é predominantemente dos tipos III e IV (3).

Lesões cutâneas como lúpus pérmio (Fig. 4), placas cutâneas, erupções máculo-papulares (Fig.5), eritema nodoso (Fig.6) e nódulos subcutâneos são exemplos de comprometimento da pele na sarcoidose. Cicatrizes antigas podem adquirir um aspecto entumecido e eritematoso durante agudizações da sarcoidose (3), assim como infiltrado granulomatoso cutâneo discreto pode desenvolver-se ao redor dos locais de punção venosa. O eritema nodoso é acometimento cutâneo dos mais frequentes e, geralmente, anuncia um quadro de resolução espontânea, sendo raro a necessidade de tratamento com esteróides.

O acometimento oftalmológico varia de 5 a 20% e esta variação pode ser dependente, ou não, da realização de exame com lâmpada de fenda, uma vez que o acometimento ocular pode ser as-

sintomático. Qualquer estrutura ocular pode ser envolvida, porém a lesão mais comum é a uveíte, anterior ou posterior, aguda ou crônica.

O sistema reticuloendotelial pode estar acometido e linfonomegalias periféricas são frequentes em pacientes sarcoidóticos. Ao contrário das linfonomegalias tuberculosas, aquelas que ocorrem na sarcoidose, raramente fistulizam e formam escrófulas. As cadeias mais envolvidas são as cervicais posteriores, axilares e as inguinais. O mediastino anterior não costuma ser acometido pela sarcoidose e a presença de linfonomegalias nesta região deve trazer a tona a forte suspeita de linfoma (22). O envolvimento esplênico varia de 1 a 42% (23).

O acometimento hepático é frequente na sarcoidose, sendo o fígado palpável em torno de 20% dos pacientes e biópsias hepáticas rendem granulomas sarcóides em 60 a 80% dos pacientes (3), independente da presença de hepatomegalia. Parece haver maior positividade no grau I (87%) do que no grau II (67%) e grau III (59%), sendo, portanto, mais positiva nas fases ativas e iniciais da doença (3). Estes granulomas podem ser assintomáticos ou responsáveis por diferentes sín-



Figura 4 - Lúpus pérmio.

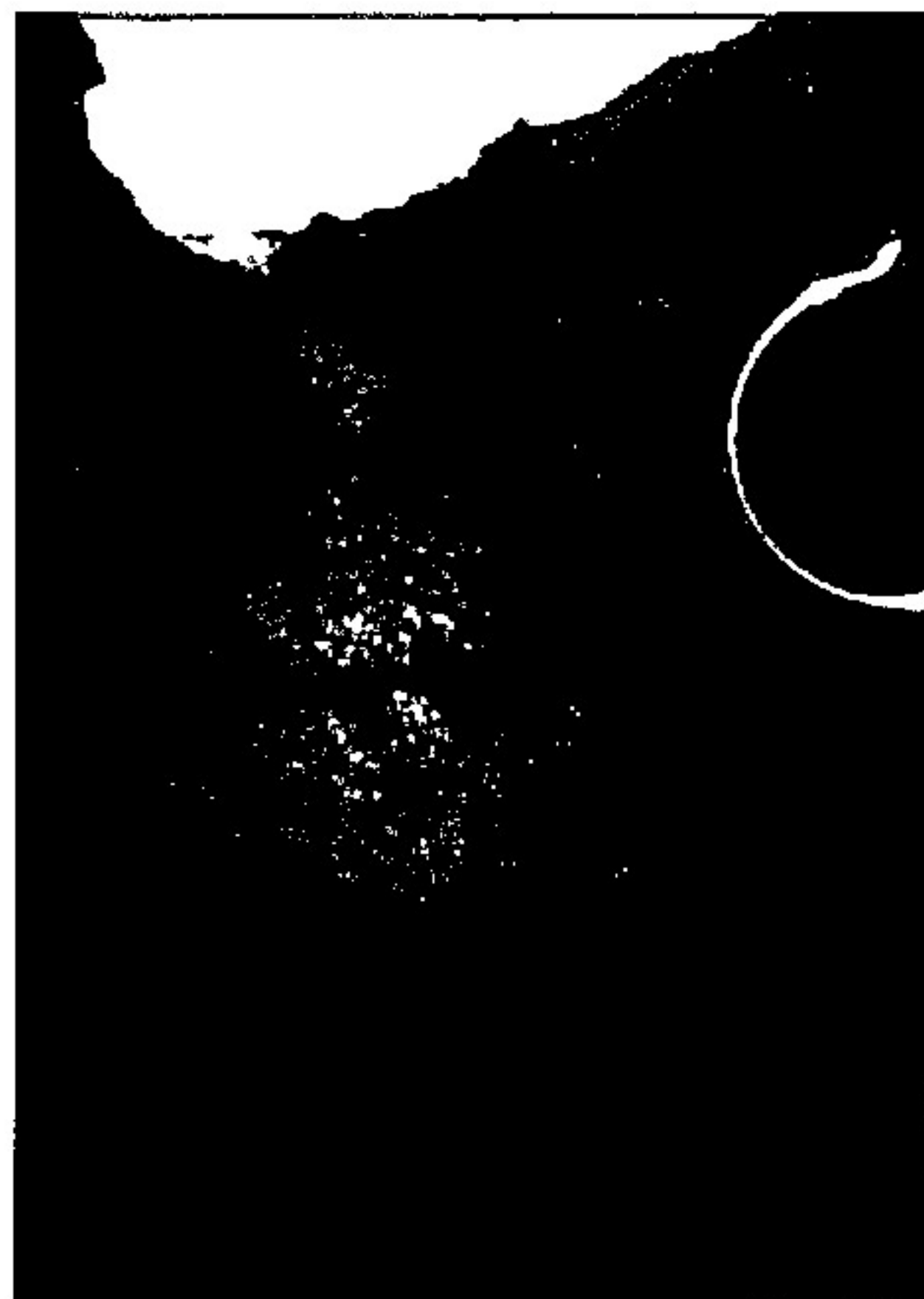


Fig. 5 - Lesões cutâneas máculo-papulares.

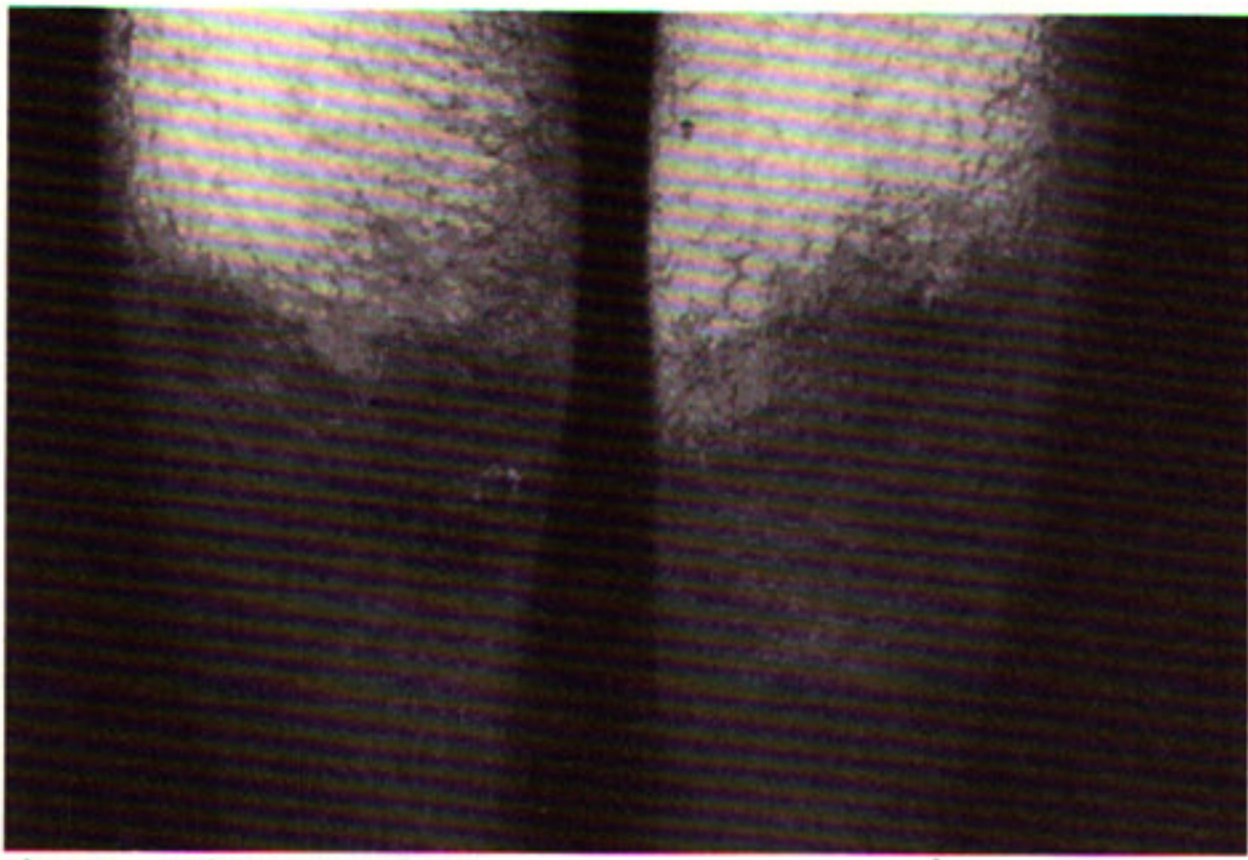


Fig. 6 - Eritema nodoso.

dromes hepáticas como colestase intra-hepática, hipertensão porta e síndrome de Budd-Chiari (24).

O acometimento do sistema músculo-esquelético é comum e o envolvimento articular pode ser encontrado em 25 a 39% dos casos (3). As articulações mais freqüentemente afetadas são as dos tornozelos, joelhos, punhos, cotovelos e interfalangeanas. O acometimento ósseo varia de 4 a 34% (3). As lesões mais comuns são cistos ósseos nas falanges das mãos e pés (Fig. 7a e 7b).

Qualquer parte do SNC pode ser acometida pela sarcoidose gerando com isso a possibilidade de um leque muito variado de exteriorização clínica, porém o acometimento dos pares cranianos, especialmente paralisia facial, meningite e lesões expansivas são mais freqüentes. O Sistema Nervoso Central (SNC) está envolvido em torno de 5 a 10%, porém, em algumas séries de necropsia, há relatos de 15 a 27% (25,26). Esta diferença pode ser explicada pela dificuldade diagnóstica de algumas lesões neurológicas mas, a medida que novas técnicas diagnósticas se fazem presentes, esta distância tende a diminuir.

A Sarcoidose cardíaca ocorre com certa freqüência e sem dúvida não é fenômeno raro. Em estudo retrospectivo um grupo da Johns Hopkins encontrou granulomas miocárdicos em 27% de 84 necropsias (27). Clinicamente, entretanto, este reconhecimento é menos freqüente, em torno de 5% (3), apesar de qualquer porção do coração poder ser envolvida. As porções mais atingidas são a parede do ventrículo esquerdo, septo ventricular, o ventrículo direito e, finalmente, a aurícula (3). Destarte, distúrbios de condução, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, quadro semelhante ao infarto do miocárdio e até morte súbita podem ocorrer (3).

Os acometimentos do SNC e cardiológico estão associados a maior mortalidade nesta enfermidade.

Acometimento renal, endócrino, do trato gastrointestinal, do sistema reprodutor e das vias aéreas superiores também podem ser encontrados.

Assim sendo, sabendo-se que para se diagnosticar uma enfermidade é preciso primeiro se pensar nesta possibilidade sendo, para tanto, necessário conhecer suas possíveis manifestações, o atendimento daquele paciente com sinais e sintomas diversos, porém sugestivos, e que freqüente distintos ambulatorios deve fazer nascer a suposição de poder ser este enfermo portador de sarcoidose.

Radiológico - Tendo a sarcoidose acometimento pulmonar dos mais freqüentes, o estudo radiológico do tórax tem importância fundamental. Por diversas vezes é o radiograma de tórax quem primeiro identifica a presença da enfermidade (3, 28-30). Apesar da apresentação radiológica ser muito sugestiva, esta não é isoladamente diagnóstica. Até hoje é de grande utilidade a tradicional classificação radiológica, a radiologia simples do tórax, empregada na sarcoidose. Inicialmente proposta por Wurm et al. (31) e posteriormente modificada por DeRemee (32), esta é assim dividida:



Fig. 7a - Cistos ósseos falangeanos na sarcoidose nas mãos.



Fig. 7b - Cistos ósseos falangeanos na sarcoidose nos pés.

- Grau 0 (zero) = radiograma de tórax normal e evidência de lesão extratorácica;
- Grau I = presença de linfonomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonomegalia paratraqueal, sem acometimento parenquimatoso pulmonar (Fig.8);
- Grau II = acometimento parenquimatoso pulmonar acompanhado de linfonomegalias hilares bilaterais, com ou sem linfonomegalia paratraqueal (Fig.9);
- Grau III = acometimento parenquimatoso pulmonar isolado (Fig. 10);
- Grau IV = acometimento parenquimatoso pulmonar com sinais radiológicos evidentes de fibrose, como atração de estruturas mediastínicas e formações bolhosas (Fig. 11).

Apesar de seqüencial, esta classificação não implica obrigatoriamente numa progressão temporal da doença. Destarte, a enfermidade pode se exteriorizar inicialmente, por exemplo, no grau III.

O grau 0 é considerado por alguns autores como uma fase inicial da enfermidade e isto pode representar a presença de lesões diminutas na periferia pulmonar, não detectáveis à radiologia simples (33,34), porém, Siltzbach (35) o considerava como uma fase tardia, onde o envolvimento pulmonar, inicialmente existente, teria involuído deixando lesões evidentes extrapulmonares. Algumas alterações funcionais pulmonares podem ser encontradas com este grau radiológico (36) e também granulomas podem ser evidenciados em biópsias pulmonares (37). Na quase totalidade destes casos com grau 0, o diagnóstico de sarcoidose é baseado na existência de lesões extrapulmonares comprovadamente de natureza sarcóide.

O grau I é apresentação inicial desta enfermidade. Sua presença geralmente anuncia resolução espontânea em torno de 60-80% em 2 anos, especialmente se acompanhado de eritema nodoso. O acometimento linfonodal mediastínico tende a ser hilar bilateral, mantendo espaço claro entre as linfonomegalias e a imagem cardíaca ao radiograma simples do tórax. São bem evidentes e algumas vezes bastante grandes. Podem estar acompanhados de acometimento paratraqueal em torno de 25%, sendo este acometimento mais evidenciado à direita do que à esquerda ou bilateral, pois os linfonodos paratraqueais esquerdos tendem a ser mais posteriores e em menor número e, portanto, mais difíceis de serem visualizados ao radiograma simples do tórax

em PA (38). É extremamente raro o ressurgimento de linfonomegalias mediastínicas quando estas, no grau I, desaparecem. O acometimento linfonodal paratraqueal isolado, isto é, sem evidência de acometimento hilar bilateral, da mesma forma que a presença de linfonomegalia hilar unilateral, é raro na sarcoidose e deve fazer suspeitar outro diagnóstico. Entram no diagnóstico radiológico diferencial os linfomas, histoplasmose, metástases linfonodais, carcinoma broncogênico, pneumoconiose, tuberculose (especialmente no co-infectado com o vírus da imunodeficiência adquirida), entre outros.

O grau II é também forma freqüente de sarcoidose, estando presente em torno de 20 a 35% dos pacientes (2,3). As características linfonodais mediastínicas encontradas neste grau são semelhantes àquelas descritas no grau I e o acometimento parenquimatoso tende a ser, preferencialmente, bilateral. O padrão retículo-nodular é o mais freqüente, mas padrões reticulares, micronodulares, algodonosos e mesmo o padrão predominantemente alveolar podem ser encontrados. Nos 505 casos de Bethlem et al. (2), o acometimento parenquimatoso como um todo, e não somente fibrose, se fez mais freqüente nas metades inferiores. Entretanto, as lesões fibróticas pulmonares sarcoidóticas tendem a se localizar nos terços superiores e posteriormente (3). O acometimento unilateral pode ocorrer mas não é freqüente. Cinco por cento dos casos podem se exteriorizar com lesões nodulares e, algumas vezes, verdadeiras massas pulmonares simulando doença metastática (Fig. 12). A incidência de sintomatologia pulmonar, como dispnéia acompanhada de febre ou perda ponderal, neste grau radiológico é mais freqüente, porém muitos doentes são assintomáticos. Até 60% destes doentes podem ter resolução espontânea ou melhora acentuada em dois anos. Entretanto, em torno de um quarto a um terço destes pacientes se mantêm estáveis ou evoluem para fibrose. O diagnóstico diferencial radiológico deve ser feito com linfangite carcinomatosa, beriliose, além daqueles relatados no grau I.

O grau III ocorre em torno de 15% dos casos (2,3) e o acometimento parenquimatoso é semelhante aquele descrito no grau II, porém, obviamente, sem evidência de acometimento linfonodal mediastínico ao radiograma simples do tórax. O diagnóstico diferencial radiológico neste grau é muito intenso e engloba praticamente a maioria das enfermidades estudadas no grupo das pneumopatias intersticiais difusas. Em torno de somente 15 a 30%



Fig. 8 - Radiograma simples de tórax grau I.



Fig. 9 - Radiograma simples de tórax grau II.

destes pacientes apresentam resolução espontânea em dois anos, enquanto outros evoluem para fibrose pulmonar.

O grau IV é caracterizado pela presença de alterações radiológicas compatíveis com fibrose pulmonar. Assim, distorções da arquitetura pulmonar como deslocamento hilar, traqueal, formações bolhosas, pinçamento diafragmático e bronquiectasias são encontradas. Estas retrações parenquimatosas tendem a se localizar preferencialmente nas porções superiores e posteriores. O diagnóstico radiológico diferencial, portanto, se faz com infiltrados tuberculosos crônicos, histoplasmose crônica cavitária, granuloma eosinofílico, silicose e pneu-

monia crônica inespecífica, entre outros. Em torno de um quinto a um terço dos pacientes com sarcoidose tendem a evoluir para fibrose pulmonar. Tosse com expectoração, dispnéia e até mesmo escarras sangüíneos podem ser encontrados, porém não são freqüentes. Quando as alterações fibróticas são importantes, pode haver insuficiência respiratória e *cor pulmonale* (39).

A tomografia computadorizada do tórax (TC), especialmente a de alta resolução (TCAR), contribui em muito para o trabalho diagnóstico nas pneumopatias intersticiais difusas, apesar de, na sarcoidose, a radiologia convencional ajudar bastante na suspeita diagnóstica desta enfermidade. A TCAR têm demonstrado a presença de lesões parenquimatosas pulmonares quando o radio-



Fig. 10 - Radiograma simples de tórax grau III.

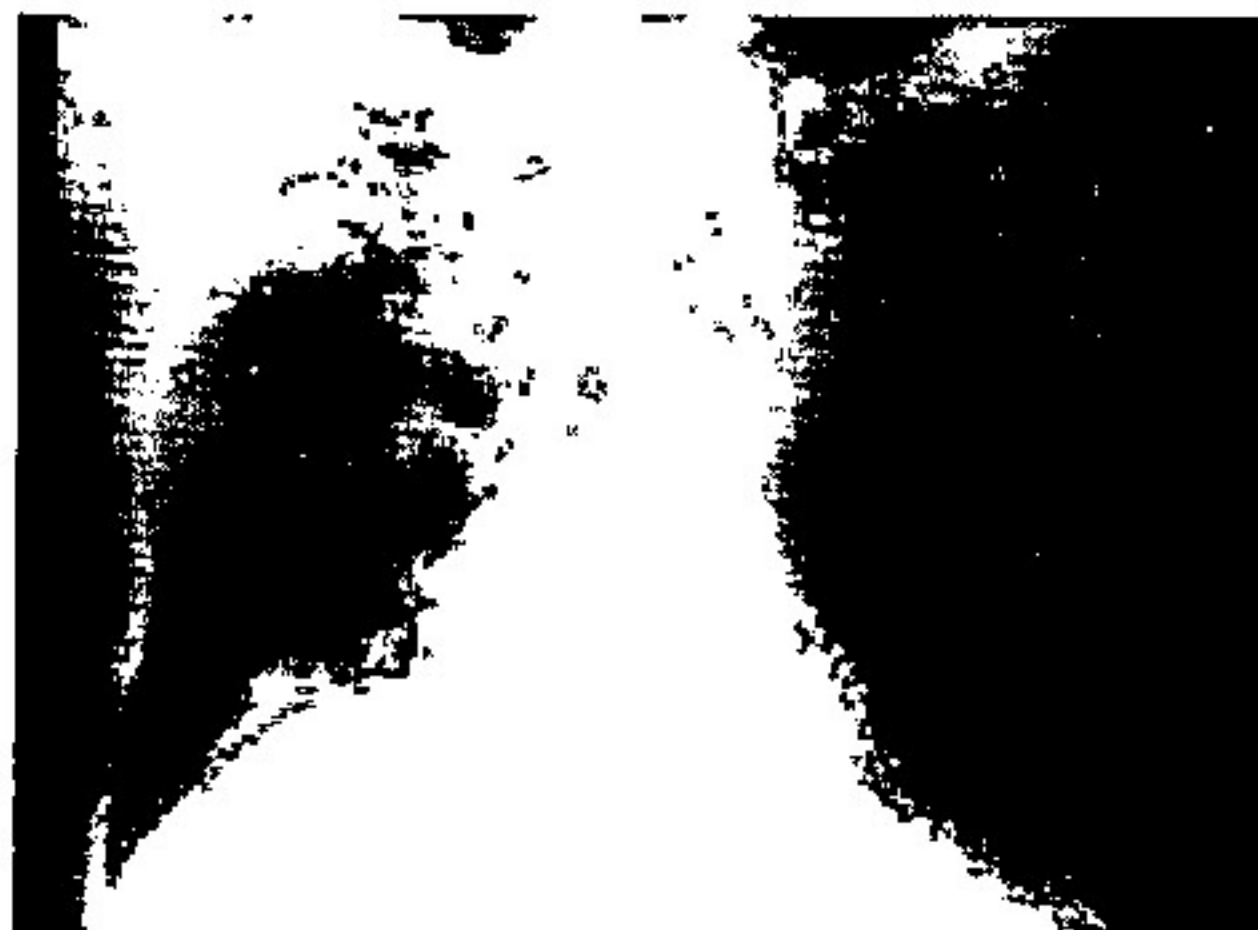


Fig. 11 - Radiograma simples de tórax grau IV.

grama simples do tórax é normal (33,40), mas, mesmo quando a TCAR é normal, não podemos, de modo seguro, afastar a existência de doença intersticial difusa, pois granulomas têm sido encontrados à biópsia pulmonar nestes casos (37, 41). O acometimento pleural na sarcoidose já foi considerado não freqüente, porém, relatos de até 35% foram encontrados por Solomon et al. (42) com o uso de TC. Estes geralmente são benignos, sem grande extensão, não ocasionando disfunção apreciável. A apresentação mais sugestiva da sarcoidose à TCAR é a presença de lesões predominantemente nodulares, geralmente menores que 5mm, que tendem a ser confluentes ao longo dos linfáticos, nos feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais (Fig. 13) (2,33,40-42). Entretanto, imagens lineares em "vidro fosco", padrão em "favo de mel", e bronquioloectasias também podem ser encontradas. Padrão em "vidro fosco" talvez possa refletir, semelhante a alguns estudos na Fibrose Pulmonar Idiopática, atividade da doença, pois Bergin et al. (40) demonstraram positividade à cintigrafia com gálio 67 em cinco pacientes dentre quinze com este padrão. Entretanto, praticamente não há estudos na sarcoidose que indiquem determinado achado tomográfico à TCAR como indicativo de pior ou melhor prognóstico ou mesmo indicação terapêutica. O padrão de distribuição periférica das lesões tende a ocorrer na sarcoidose especial-



Fig. 12 - Sarcoidose. Apresentação nodular ao radiograma simples de tórax simulando metástases pulmonares.

mente em suas fases iniciais, enquanto que bronquioloectasias e pulmão em "favo de mel" refletem acometimento crônico e fibrótico (33). A TCAR pode também ajudar na escolha do melhor local a ser biopsiado e, em alguns casos, a monitorar a resposta terapêutica (43,44). O diagnóstico diferencial à luz dos achados à TCAR entre linfangite carcinomatosa e sarcoidose é, em algumas situações, praticamente impossível, pois ambas se exteriorizam de modo semelhante. Entretanto, a linfangite carcinomatosa tende a apresentar espessamento septal maior e mais evidente que a sarcoidose. Algumas pneumoconioses como a silicose e a dos mineradores de carvão também apresentam padrão nodular semelhante à sarcoidose, mas estes tendem a ser mais difusos (45).

Outro método de imagem usado na avaliação de pacientes com sarcoidose é a cintigrafia com gálio 67. O gálio tem tropismo por tecidos inflamados, não tendo especificidade por nenhum tipo de processo inflamatório (infeccioso, neoplásico, imunológico, etc), tendo, com isso, muito pouco valor no diagnóstico da enfermidade. Esta predileção por tecidos com atividade inflamatória, constando no pulmão a presença de alveolite, faz da cintigrafia por gálio 67 método para detectar atividade da doença, mas, para tanto, é método sensível com baixa especificidade (46-48). A ausência de captação pode ter valor preditivo de exclusão de atividade da enfermidade (47).

Laboratorial - a avaliação laboratorial na sarcoidose é fundamental no sentido de afastarmos outras enfermidades granulomatosas. Assim, estudos bacterioló-

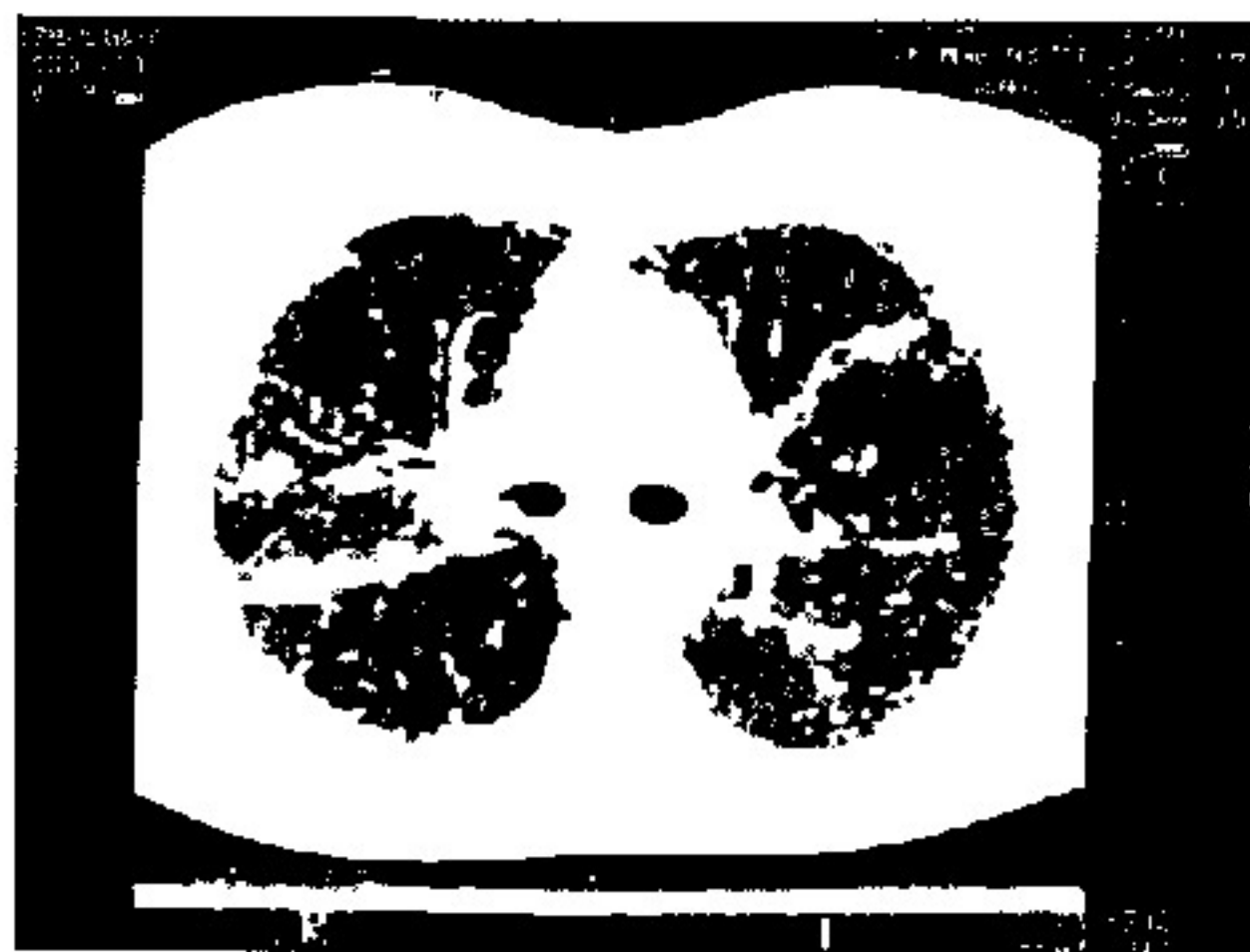


Fig. 13 - Sarcoidose. TCAR demonstrando padrão predominantemente nodular que tende a ser confluinte ao longo dos linfáticos, feixes broncovasculares, septos interlobulares, nas grandes cissuras e subpleurais.

gicos, micológicos, micobacteriológicos e citohistológicos devem ser apropriadamente realizados.

Alterações hematológicas como anemia, as vezes do tipo hemolítico, leucopenia, eosinofilia, linfopenia, monocitose e trombocitopenia podem ser encontradas (2). A hemossedimentação costuma estar elevada nas fases agudas da enfermidade sem ter, entretanto, nenhum valor prognóstico (2,3). Hiper-gamaglobulinemia não é incomum.

Hipercalemia tem sido relatada em até 60% dos casos (2,3), porém James et al. (49), em estudo de 3.676 pacientes com sarcoidose no mundo, encontraram taxa de 11%. Bethlem et al. (2) encontraram incidência de 8,3%. A dosagem do cálcio sérico pode estar elevada de maneira transitória durante o curso da enfermidade, dependendo da atividade da doença (3). A hipercalemia é secundária à maior absorção intestinal e não depende de lesões ósseas (50). Também não tem relação com hiperparatiroidismo, como inicialmente pensado, e a associação destas enfermidades parece ser casual (51-53). Tem relação com altas taxas séricas de calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) (54,55) que é produzido no processo de formação granulomatosa por macrófagos ativados (56), não tendo, portanto, origem renal (57). Hipercalemia é marcador fidedigno de atividade da doença e, quando persistente, pode levar a nefrocalcinose e insuficiência renal, sendo indiscutível a indicação terapêutica. Hipercalemiúria tende a ocorrer mesmo na ausência de hipercalemia. A incidência de hipercalemiúria pode alcançar até 62% (54), porém Bethlem et al. (2) encontraram 11,3%. A presença de hipercalemiúria discreta e transitória pode ser observada, mas quando persistente, é de indicação terapêutica.

Níveis séricos elevados da enzima conversora da angiotensina I e II (ECA) têm sido relatados na sarcoidose desde o clássico trabalho de Lieberman (58). Este fato tem sido encontrado com frequência que varia em torno de 40 a 90% (59-61), sendo que estudo internacional (62) envolvendo 12 centros e 1.941 pacientes com sarcoidose demonstrou sensibilidade de 57%. A ECA parece ser produzida pelo granuloma sarcoidótico sob influência T-linfocítica (63), tem ação quimiotática para macrófagos, podendo aumentar sua função fagocítica entre outras (63-65). Parece ser, portanto, mais um modulador do processo granulomatoso na sarcoidose. Entretanto, esta enzima também pode ser encontrada, em torno de 10%, em outras enfermidades (62), algumas delas de difícil diagnóstico diferencial com a sarcoidose, como a pneumonite por hipersensibilidade (alveoli-

te alérgica extrínseca), linfoma, tuberculose miliar, beriliose, silicose, asbestose, coccidioidomicose, hanseniose e doença de Gaucher, entre outras (3). Destarte, a dosagem desta enzima deve ser avaliada com critérios na composição diagnóstica da sarcoidose, pois apresenta taxa de falsa negatividade em torno de 40% e falsa positividade em torno de 10%. A dosagem sérica da ECA tem sido estudada como marcador de atividade na sarcoidose, refletindo a presença sistêmica de granulomas e não somente o acometimento pulmonar. No acometimento pulmonar, a ECA costuma estar mais elevada nos graus II e III e menos nos graus I e 0 (62), traduzindo maior acometimento granulomatoso. Portanto, a ECA denota a atividade da fase granulomatosa sistêmica da enfermidade, tendo por isso pouca relação com estudos de lavagem broncoalveolar e cintigrafia por gálio 67, que podem detectar a presença de alveolite ainda em fase pré-granuloma ou com poucos granulomas. A dosagem sérica da ECA não é, portanto, bom predictor da intensidade da alveolite na sarcoidose (64-66). Sua dosagem também não tem o menor valor como avaliador de prognóstico e nem é, por si só, indicador de terapia, pois valores iniciais não são diferentes entre pacientes que melhoram ou pioram (67-72). O uso de corticóide ou a diminuição da atividade da enfermidade baixam seus níveis séricos. Estes fatos fazem com que esta enzima seja de grande valor na monitoração do tratamento da enfermidade (59,60,73,74).

A lisosima costuma estar elevada na sarcoidose e tem certa correlação com a atividade da enfermidade. Os maiores valores são mais encontrados no grau II, nos pacientes com sintomas e com lesões extra-torácicas (75-77). Tem pouco valor diagnóstico pois encontra-se elevada em diversas outras doenças como tuberculose, beriliose, silicose e leucemias (77-79). Tem sido identificada em macrófagos e células epitelíoides, porém, preferencialmente, em granulomas jovens e não antigos (80,81). Tem comportamento semelhante ao da ECA, mas com menor especificidade, tendo com isso pouco valor na prática clínica.

Diversas outras substâncias têm sido relatadas na sarcoidose mas seus reais valores diagnósticos e prognósticos ainda merecem estudos. Assim, dosagem de beta-2-microglobulina (β_2m), receptores solúveis de interleucina-2, histamina, transcobalamina II, dosagem de componentes da matriz extracelular como peptídeos pró-colágenos, ácido hialurônico, fibronectina e vitronectina têm sido relatados. Além destes, diferentes marcadores bioquí-

micos de ativação celular, quer macrofágicos como a neopterinina e a carboxipeptidase-N, quer linfocíticos como a adenosina deaminase (ADA), ou mesmo neutrofílicos como colagenase e elastase, também têm sido estudados no diagnóstico e, principalmente, na avaliação de atividade da doença, porém ainda sem papel definido.

Funcional - o distúrbio restritivo é classicamente encontrado na sarcoidose pulmonar, gerando com isso diminuição dos volumes e capacidades pulmonares. Grandes acometimentos parenquimatosos e a presença de fibrose pulmonar podem levar a diminuição da complacência, distúrbios da relação ventilação/perfusão, alterações na difusão e até hipoxemia, principalmente ao exercício. O distúrbio de difusão é dos mais encontrados na sarcoidose, estando presente até mesmo nos graus 0 e 1. O distúrbio obstrutivo, pouco estudado inicialmente na sarcoidose, é sabido estar presente em grande número destes enfermos. Obstruções de grandes e pequenas vias aéreas podem ser encontradas tendo como possível explicação a existência de granulomas na mucosa brônquica, granulomas peribronquiolares, hiper-reatividade brônquica e fibrose peribronquiolar. Pacientes com obstrução brônquica importante e difusa tendem a apresentar sibilância, dispnéia, tosse seca e a enfermidade tende a ser persistente (3). Acometimentos fibróticos extensos podem levar a quadros de hipertensão pulmonar, *cor pulmonale*, insuficiência respiratória, hipoxemia grave e morte (2).

Imunológico (noções) - a quantidade de informação desenvolvida nesta última década a respeito dos mais distintos mecanismos imunológicos envolvidos na sarcoidose é de tal grandeza que fogem ao escopo deste trabalho. Algumas noções resumidas serão relatadas. A sarcoidose se exterioriza com hiper-reatividade B-linfocítica periférica e tecidual, evidenciada pelos constantes achados de diferentes anticorpos contra diversos agentes, além de fator reumatóide e anticorponuclear, aumento das imunoglobulinas séricas e imunocomplexos circulantes. Apresenta hiporreatividade T-linfocítica periférica, evidenciada, de maneira geral, por diminuição da hipersensibilidade retardada cutânea com anergia ao PPD e a outros estímulos, linfopenia periférica com relações CD4/CD8 algo diminuídas, por maior presença de células supressoras (2,3). Por outro lado, há intensa atividade T-linfocítica tecidual. Estudos no líquido de lavagem broncoalveolar demonstram hiper celularidade importante nos doentes

com sarcoidose ativa, sendo esta composta por aumento do número de linfócitos, quer percentual, quer absoluto, e também de macrofágos. Estes linfócitos são predominantemente do tipo T, com maior participação dos CD4 e menor participação dos CD8, com relações CD4/CD8 até maiores que 10:1, ao contrário do que é verificado na periferia. Este fato ocorre em todos os tecidos que são acometidos pelas lesões granulomatosas da sarcoidose, refletindo uma compartimentalização T-linfocítica CD4 tecidual com conseqüente queda periférica (82). Este aumento macrofágico-linfocítico compõe um terreno fértil para o desenvolvimento de granulomas. Os macrófagos na sarcoidose, de fato, apresentam altas densidades de moléculas da classe II de histocompatibilidade na superfície celular, sugerindo com isso maior capacidade destas células em apresentar antígenos aos linfócitos CD4 (2). Estes, por sua vez, liberam outras tantas citocinas que também modulam ações macrofágicas. Esta interação macrofágica-linfocítica é essencial na gênese granulomatosa da enfermidade. Este acúmulo celular ocorre basicamente por dois mecanismos: recrutamento periférico e proliferação local. Evidências do aumento macrofágico através de recrutamento periférico se baseiam no fato de macrófagos alveolares na sarcoidose apresentarem perfil de alguns marcadores celulares que são encontrados em monócitos e não em macrófagos maduros (83,84). A proliferação local também é suspeitada pela evidenciação nestes macrófagos de determinados antígenos que estão relacionados à proliferação celular estimulada por fatores de crescimento (83). A evidenciação de linfopenia periférica com infiltração T-linfocítica tecidual aponta no sentido da existência de recrutamento periférico destes linfócitos (82) e a constatação de produção exagerada de interleucina-2 (IL-2), linfocina envolvida na proliferação linfocítica, induz a possibilidade de reprodução local (85). Interessante é o fato de que linfócitos de pacientes sarcoidóticos, uma vez retirados dos pulmões, têm produção espontânea de IL-2 diminuída após 24 horas (86), o que pode sugerir a presença de estímulo local constante. Os reais mecanismos básicos que desencadeiam o acúmulo macrofágico e linfocítico ainda não estão definidos, porém o acúmulo macrofágico pode ser desencadeado por estímulo existente no microambiente e a IL-1 e IL-8 macrofágicas podem ser responsáveis pela quimiotaxia e ativação linfocítica, com posterior liberação de IL-2 e outras citocinas. Dentre estas,

encontram-se o BCGF (*B-cell growth factor*) e o BCDF (*B-cell differentiation factor*), que estimulariam o crescimento e diferenciação B-linfocítica, explicando, pelo menos em parte, a hiper-reatividade B-linfocítica encontrada nesta enfermidade (87). Com a manutenção desta corrente imuno-citológica, outras células também são envolvidas e ativadas como polimorfonucleares, eosinófilos e mastócitos e outros tantos fatores como mieloperoxidase, elastases, proteinases e radicais livres podem ser encontrados em pacientes com sarcoidose. Macrófagos alveolares liberando radicais livres, TNF- α e elastase tipo IV (88), seguramente contribuem para o desarranjo tecidual, com interrupções da membrana basal do epitélio, ocasionando colapsos alveolares com atração fibroblástica (89) e posterior fibrose. Entretanto, o fato e a sequência exata dos mecanismos que geram lesões fibróticas, ou regressão das lesões granulomatosas iniciais, ainda não estão esclarecidos.

Lavado Broncoalveolar (LBA) - Os estudos realizados no LBA contribuíram e têm contribuído em muito para o esclarecimento e conseqüente entendimento de diversos aspectos na sarcoidose. É um método relativamente simples com grande importância no estudo desta enfermidade, porém sua aplicação clínica ainda não está de todo definida. Sua aplicação diagnóstica, prognóstica e para indicação terapêutica dependem de fatores como o achado de situações específicas da enfermidade, dentro do contexto clínico-radiológico-laboratorial, capaz de diferenciá-la de outras enfermidades e, também, os achados de "marcadores de atividade" devem ser confrontados com situações clínicas bem definidas, sendo que este fato nem sempre ocorre na sarcoidose (90).

O achado de linfocitose no LBA é freqüente na sarcoidose, porém não é específico desta enfermidade, sendo encontrado em diversas outras doenças e, além do mais, a própria enfermidade pode se exteriorizar sem este predomínio ou mesmo com aumento de neutrófilos em suas fases mais fibróticas (82, 91). Não tem valor prognóstico nem é, isoladamente, indicativo de terapia. Entretanto, quando persistente por mais de um ano, fala a favor de evolução arrastada da enfermidade. A avaliação da subpopulação T-linfocítica existente demonstra maior participação de linfócitos CD4 com altas relações CD4/CD8, sendo que relações CD4/CD8 maiores que 4:1, dentro de contexto clínico-radiológico compatível, tem valor diagnóstico

semelhante ao achado de granuloma sarcóide à biópsia pulmonar transbroncoscópica (92). Praticamente só a berliose pode apresentar padrão semelhante. Nas pneumonites por hipersensibilidade há grande linfocitose no LBA, mais expressiva até que na sarcoidose, porém estes linfócitos T tendem a ser predominantemente do tipo CD8. Altas relações CD4:CD8 têm sido relatadas como indicadoras de pior prognóstico (67,93,94), entretanto, achados contraditórios a este fato também são encontrados, especialmente, não se levando em conta a duração e modo de apresentação da enfermidade (95-98). Destarte, pacientes com síndrome de Löfgren, que sabidamente anunciam regressão espontânea em um ano, podem apresentar linfocitose elevada com altas relações CD4:CD8.

Mastócitos também podem ser evidenciados no LBA de sarcoidóticos, sendo, porém, também evidenciados em outras pneumopatias intersticiais difusas (91). Sua presença pode indicar provável desenvolvimento de fibrose (99).

Fatores solúveis dosados no LBA têm pouco valor diagnóstico, sendo de pouca especificidade e, com as inevitáveis variações de diluição dependentes do método de lavagem broncoalveolar, têm problemas de ordem técnica na dosagem. O LBA na sarcoidose pode apresentar produção aumentada de IL-2, receptores de IL-2 (IL-2R), interferon gama, imunoglobulinas, especialmente IgG, tendo esta certa correlação com outros parâmetros ditos como "marcadores de atividade". Seu aumento no LBA também se correlaciona com a presença de células produtoras de IgG, demonstrando ativação policlonal B-linfocítica e/ou extravasamento capilar intra-alveolar (100). A ECA também pode encontrar-se elevada no LBA refletindo, de maneira mais fiel que sua dosagem sérica, o acometimento pulmonar. Sua aplicação clínica, entretanto, ainda encontra-se em estudos. Diversos outros mediadores químicos, lipídios do surfactante e substâncias envolvidas no equilíbrio elastase-antielastase, podem ser encontrados (101).

Fato interessante foi recentemente descrito por Kataria (102), demonstrando que células extraídas do LBA e submetidas a tratamento adequado, quando injetadas intradermicamente no mesmo paciente, eram capazes de gerarem reação granulomatosa semelhante ao teste de Kveim-Siltzbach. Entretanto, ainda não está claro se esse princípio ativo está ligado aos macrófagos alveolares ou aos linfócitos.

A avaliação da atividade da doença merece alguns comentários. Sob a denominação de "marcadores de atividade" estão incluídos diferentes análises clínicas, funcionais, radiológicas, cintigráficas, bioquímicas e imunológicas. Como exemplos, temos a apreciação da apresentação clínica e o envolvimento de diferentes órgãos pela enfermidade, os testes de função pulmonar, cintigrafia por gálio, retinoangiografia com fluoresceína, dosagem de marcadores relacionados aos macrófagos/células epitelióides (ECA, lisosima, carboxipeptidase), aos linfócitos (β -2M, IL-2R, ADA), ao granuloma (ECA, neopterin, calcitriol) e ao colágeno (colagenase, peptídeo pró-colágeno tipo III), entre outros existentes e que ainda serão publicados. Porém, esta denominação "marcadores de atividade" pode significar diferentes entendimentos como: a) a constatação de determinado fenômeno característico da enfermidade e, portanto, com valor diagnóstico, b) a evidenciação da existência de determinado fato, como a presença de granulomas, sem necessariamente apontar para um pior ou melhor prognóstico ou, então, c) ser capaz de avaliar o prognóstico e conseqüente indicação terapêutica. A sarcoidose é uma enfermidade com alta taxa de resolução, tendo em torno de 15-30% dos pacientes evoluindo para fibrose. Além disso, muitos enfermos se curam espontaneamente e outros sob ação de drogas. Esta doença ainda apresenta diversas "esquinas escuras" no nosso conhecimento e é uma enfermidade muito complexa para ser avaliada por um único parâmetro isolado, por mais que nossa vontade assim o deseje. Até o presente momento não existe, isoladamente, teste capaz de, seguramente, predizer qual paciente portador de sarcoidose irá regredir espontaneamente e qual irá progredir para fibrose (103). Nossa abordagem na avaliação do prognóstico destes pacientes é ainda muito baseada em experiências individuais e intuitivas.

Biópsias Teciduais/Teste de Kveim-Siltzbach - A evidenciação de estrutura granulomatosa sarcóide é fundamental para a composição diagnóstica da sarcoidose. Praticamente qualquer órgão acometido pela enfermidade pode ser biopsiado. Assim, como exemplos, biópsias cutâneas, linfonodais (periférica e mediastínica), conjuntival, glândulas salivares, muscular, mucosa nasal, hepáticas, esplênica, uterina, do sistema nervoso central, miocárdica, brônquica e pulmonar podem ser realizadas. Toda biópsia deve responder a três princípios básicos:

a) obter material adequado para exame, b) ser de fácil execução e c) ser segura, isto é, ter baixas morbidade e mortalidade.

Caso o paciente apresente lesão periférica biopsiável, como lesão cutânea, linfonodal, de glândula lacrimal, estes lugares devem ser abordados, sob anestesia local e ambulatorialmente. A "lei de Sutton" deve estar em mente. William Dock, professor da Universidade Estadual de Nova York, notando que algumas vezes diversos exames eram realizados exceto o mais óbvio, reportou-se à resposta dada por Willie Sutton, ladrão de bancos, que quando perguntado por que assaltava bancos respondeu: "- É porque lá é que está o dinheiro!". Este mesmo pensamento deve estar presente quando não evidenciamos lesões periféricas biopsiáveis e, neste caso, sendo a sarcoidose a enfermidade que acomete o pulmão em mais de 80% dos casos, é para aí que devemos dirigir nossa biópsia. O método de biópsia pulmonar mais utilizado na sarcoidose é a biópsia pulmonar transbroncoscópica (BPT). A rentabilidade diagnóstica deste método é alta, sendo, de maneira geral, superior a 80%, com baixa morbidade e mortalidade praticamente inexistente (3,87,104-106). Raramente é necessário a realização de biópsia pulmonar a céu aberto ou por toracoscopia nesta enfermidade. A BPT é o método preferido pelos pacientes quando confrontados com a possibilidade de realização de biópsia de ângulo venoso e de mediastinoscopia/mediastinotomia (107). A BPT evidencia estrutura granulomatosa mesmo no grau I, onde, ao radiograma simples do tórax, não há acometimento pulmonar visível (3,87,104,105). Nestes casos, algumas vezes, a TCAR ou mesmo a cintigrafia por gálio 67 podem orientar o melhor local de biópsia pulmonar. Biópsia hepática é outra alternativa válida, especialmente nas fases iniciais da enfermidade, porém o diagnóstico diferencial de lesões granulomatosas hepáticas pode ser complexo.

O teste de Kveim-Siltzbach (KS) é método de inestimável valor no diagnóstico desta enfermidade quando o material é validado clinicamente, como sempre preconizou e demonstrou Siltzbach (108-110). Consiste na injeção intradérmica de 0,15ml de suspensão de gânglio ou baço sarcoidótico e posterior biópsia cutânea do local de inoculação. A evidenciação de estrutura granulomatosa tipo sarcóide ocorre na presença de sarcoidose em suas fases ativas, principalmente (111). É a melhor maneira de diagnosticar-se a enfermidade diante de quadro de acometimento do SNC, uveíte, eritema nodoso, granulomas hepáticos e hipercalcúria, por

exemplo. É o método preferido pelos doentes na investigação diagnóstica da enfermidade, principalmente quando esta é assintomática e permite certo período de observação. Entretanto, além da indispensável biópsia cutânea, necessita de 4 a 6 semanas de observação, sem uso de esteróide ou antiinflamatórios, pois podem inibir a reação, tempo este muitas vezes imprescindível para iniciarmos o tratamento em determinados doentes. Outra desvantagem é que este material antigênico não é comercializado, sendo fabricado por alguns cientistas interessados na enfermidade em todo o mundo, e este material distribuído num espírito de camaradagem entre os "sarcoidologistas". Estes óbices, ao lado da rápida e fácil obtenção de estrutura granulomatosa com a biópsia pulmonar transbroncoscópica, fazem com que este teste de grande valor venha a ter pouca utilidade na prática clínica.

Tratamento

O tratamento da sarcoidose praticamente se baseia no uso de corticóide. As lesões granulomatosas da sarcoidose são, na maioria das vezes, extremamente sensíveis aos corticóides e estes devem sempre ser usados quando indicados, em qualquer das suas formas de administração. Entretanto, a sarcoidose é enfermidade de etiologia desconhecida, com grande diversidade de apresentação clínica e de evolução variada, de certo modo, imprevisível, e que apresenta grande taxa de resolução espontânea. Estes fatos fazem com que exista grande dificuldade de análise dos diversos estudos existentes quanto ao tratamento, gerando opiniões distintas (3). Apesar de existir certa dúvida quanto a influência que os corticoesteróides possam ter na história natural da sarcoidose, seguramente esta droga previne a fibrose ocular e cegueira, previne a fibrose e hipertensão pulmonar, normaliza o metabolismo cálcico evitando possível nefrocalcinose e insuficiência renal e alivia, de maneira eficaz, a sintomatologia gerada pela enfermidade (30,112).

Pacientes com grau I, especialmente com eritema nodoso, devem ser observados sem tratamento (2,3), apesar de James et al. (113) terem demonstrado regressão das linfonomegalias com tratamento (corticóide ou antiinflamatório não esteróide), em 1 de cada 2, e regressão espontânea somente em 1 de cada 6 pacientes não tratados após seis meses de observação. Havendo piora, obviamente, trata-se.

Dificuldade maior existe quanto à indicação terapêutica no grau II. Sendo este sintomático deve ser tratado. Quando assintomático mas com captação aumentada de gálio-67, aumento da ECA sangüínea e alta relação CD4:CD8 no LBA também deve ser tratado. Alguns estudiosos, entretanto, preconizam a observação clínica por seis meses neste grau radiológico, quando este se apresenta assintomático e sem grande disfunção pulmonar (1-3). Caso haja piora ou não melhora após seis meses, trata-se. Posição contrária a esta baseia-se no fato que os corticoesteróides são capazes de abortar o processo inflamatório granulomatoso existente evitando a possível geração de fibrose, devendo-se tratar todo grau II (112).

O grau III apresenta grau de resolução espontânea pequena e, praticamente, deve sempre ser tratado. O LBA, a cintigrafia por gálio-67 e, principalmente, a dosagem sérica da ECA devem ser usados no acompanhamento do tratamento.

O grau IV já apresenta importante fibrose, tendo, portanto, os corticoesteróides pouca ação. Porém, na presença de sinais de atividade da enfermidade, onde a cintigrafia por gálio-67 pode ser extremamente útil, um curso de corticoesteróide deve ser tentado. Diante da ausência de captação na cintigrafia por gálio-67, indiscutivelmente, não há indicação de corticoterapia.

No que tange a sarcoidose extratorácica existe consenso. Destarte, devem ser tratadas com corticoesteróide lesões de órgãos vitais como o SNC e coração, acometimento ocular, lesões hepáticas e renais importantes, envolvimento esplênico (principalmente com anemia, leucopenia, trombocitopenia e hemorragia), o acometimento de vias aéreas superiores (pois, freqüentemente, indicam cronicidade da enfermidade), hipercalcemia e hipercalciúria persistente, lesões glandulares com ressecamento ocular e bucal por acometimento lacrimal e das parótidas, tiroidites, lesões cutâneas, especialmente as deformantes e o lupus pérmio, e, quando intenso, o acometimento articular, ósseo e muscular.

As diversas formas de aplicação de corticoesteróides podem ser usadas. Assim, pulsoterapia tem lugar especial na neurosarcoidose, que tem morbidade importante e aumento da mortalidade. A dose usada deve ser de 500mg de metilprednisolona IV em dias alternados ou 1g a cada semana num total de 4 a 6 injeções, na dependência da resposta terapêutica. Colírios e pomadas oftálmicas com corticóides podem ser tentadas no acometimento ocular, porém se houver

uveíte posterior, corticóide sistêmico deve ser usado. Corticóides tópicos inalatórios podem ser usados no tratamento de manutenção da sarcoidose pulmonar crônica e, especialmente, das vias aéreas superiores. Lesões cutâneas podem ser tratadas com cremes/pomadas ou até mesmo injeções locais de corticóides (3,112), claro que na dependência da extensão destas lesões.

Não existe forma única de regime de tratamento na sarcoidose. A maioria dos autores utiliza a prednisona na dose de 20 a 60mg diários, geralmente em dose única, que é gradualmente reduzida até a dose de manutenção de 5 a 10mg diários ou 10 a 20mg em dias alternados. Recaídas podem ocorrer em torno de 25% dos pacientes, geralmente quando diminui-se a dose para 10 a 15mg/dia ou mesmo após o tratamento. Doses maiores, isto é, 60 a 80mg, podem ser necessárias na presença de uveíte aguda, cardiopatia sarcoidótica, hipercalcemia persistente e acometimento pulmonar extenso (2,3).

Praticamente não há substituto para os corticóides no tratamento da sarcoidose, entretanto, outras drogas podem ser usadas, geralmente quando há algum impedimento no uso daqueles, em determinadas situações especiais ou como uma alternativa para se diminuir e/ou espessar as doses de corticóide. Antiinflamatórios não hormonais, por exemplo, podem ser usados na vigência de eritema nodoso, poliartralgias e irite aguda. Hidroxicloroquina é útil no tratamento de lesões fibróticas crônicas pulmonares e cutâneas. A dose utilizada é de 200mg em dias alternados por 9 meses. Este esquema, de modo geral, evita a toxicidade ocular, porém se faz necessário um acompanhamento oftalmológico. Metotrexate pode ser usado no tratamento do lupus pérmio e lesões cutâneas crônicas, mas também em certas lesões pulmonares crônicas, com o intuito de diminuir e espessar as doses de corticóide. É geralmente usado na dose de 10mg, uma vez por semana durante três meses. Outras drogas imunossupressoras como azatioprina (50mg 3x/dia/3 meses), ciclofosfamida (50mg 1x/dia/3 meses) e clorambucil (5mg 1x/dia/3 meses) também podem ser usadas com o intuito principal de espessar e diminuir a dose de corticóide (112).

Em situações especiais pode ser considerada a possibilidade de transplante de órgãos (pulmonar, cardíaco e hepático), sendo fato interessante a ocorrência de granulomas nos órgãos transplantados, mesmo com imunoterapia efetiva (112).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Teirstein AS. Sarcoidosis, a Ship in search of a sail. In: James DG. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Lung Biology in Health and Disease, vol. 73, New York: Marcel Dekker, Inc., 1994: 745-761.
- 2-Bethlem EP, Bethlem N, James DG. Sarcoidose. In: Bethlem N. Pneumologia, 4 ed., Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1995: 744-763.
- 3-Sharma OP. Sarcoidosis: Clinical management. London: Ed. Butterworths, 1984.
- 4-Shaumann J. Lymphogranulomatosis benign in the lighth of prolonged clinical observations and autopsy findings. Br J Dermatol 1936; 48: 399.
- 5-Pinner M. Noncaseating tuberculosis. Am Rev Tuberc 1937; 36: 706.
- 6-Mankiewicz E. Mycobacteriophages isolated from persons with tuberculous and non-tuberculous conditions. Nature (Lond) 1961; 191: 1416-1417.
- 7-Mankiewicz E. The relationship of sarcoidosis to anonymous bacteria. In: Proc. 3rd. Internat. Conf. on Sarcoidosis. Acta Med Scand 1964; 425 (suppl): 68-73.
- 8-Chapman JS & Speight M. Futher studies of mycobacterial antibodies in the sera of sarcoidosis patients. In: Proc. 3rd. Internat. Conf. on Sarcoidosis. Acta Med Scand 1964; 425 (suppl): 61-67.
- 9-Richter J, Bartak F, Halova R. Detection of mycobacteria by fluorescent microscopy in sarcoidosis. In: Proc. 5th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Prague: Universita Karlova, 1971: 83-84.
- 10-Scadding JG. Futher observations on sarcoidosis associated with M. tuberculosis infection. In: Proc. 5th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Prague: Universita Karlova, 1971: 89-92.
- 11-Hanngren A, et al. Is sarcoidosis due to an infectious interaction between virus and mycobacterium? In: Proc. 6th Internat. Conf. on Sarcoidosis, Tokyo: University of Tokyo Press, 1974: 8-11.
- 12-Bowman BV, Koehler RM, Kubina G. On the isolation of infectious agents from granulomas of patients with sarcoid. Am Rev Resp Dis 1973; 107: 467.
- 13-Saabor SA, Jonhson NM, Mcfadden. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. Lancet 1992; 339: 1012-1015.
- 14-Mitchell IC, Turk JL, Mitchell DN. Detection of mycobacterial rRNA in sarcoidosis with liquid-phase hybridization. Lancet 1992; 339: 1015-1017.
- 15-Gerdes J, et al. Mycobacterial nucleic acids in sarcoid lesions. Lancet 1992; 339: 1536.
- 16-Bocart D, et al. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1142-1148.
- 17-Cain H & Kraus B. The ultrastructure and morphogenesis of asteroid bodies in sarcoidosis and other granulomatous disorders. In: Jones Williams W,

- Davies BH, eds. Proc. 8th Int. Conf. on Sarcoidosis. Cardiff: Alpha Omega, 1978: Press 30-37.
- 18-Williams JW & Williams D. The properties and development of conchoidal bodies in sarcoid and sarcoi-like granulomas. *J Pathol Bacteriol* 1968; 96: 491-494.
 - 19-Spiteri MA, Poulter LW, James DG. The macrophage in sarcoid granuloma formation. *Sarcoidosis* 1989; 6 (suppl 1): 12-14.
 - 20-Maycock RL, et al. Manifestation of sarcoidosis: Analysis of 145 patients with review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35: 67.
 - 21-Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases 1970-1980. *Medicine* 1982; 61: 269.
 - 22-Berkman YM & Javors BR. Anterior mediastinal lymphadenopathy in sarcoidosis. *AJR* 1974; 120: 821-831.
 - 23-Siltzbach LE, et al. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57: 847.
 - 24-Sherlock S, Dooley JC. *Diseases of the Liver and Biliary System*, 9th ed., Oxford: Blackwell, 1993: 461.
 - 25-Waxman JS, Sher JH. The spectrum of central nervous system sarcoidosis: a clinical and pathologic study *Mt Sinai J Med* 1979; 46: 309-317.
 - 26-Manz HJ. Pathobiology of neurosarcoidosis and clinicopathologic correlation. *Can J Neurol Scand* 1986; 73: 283-290.
 - 27-Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1979; 58: 1204-1211.
 - 28-Smellie H & Hoyle C. The natural history of pulmonary sarcoidosis. *Q J Med* 1960; 29: 539-558.
 - 29-Kirks DR, McCormick VD, Greenspan RH. Pulmonary sarcoidosis: roentgenographic analysis of a 150 patients. *Am J Roentgenol* 1973; 117: 777-786.
 - 30-James DG & Williams WJ. *Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders*. Philadelphia: Saunders, 1985.
 - 31-Wurm K, Reindel H, Heilmey L. *Der Lungnboec in Roentgenbild*. Stuttgart: Goerg Thieme Verlag, 1958.
 - 32-DeRemee RA. The roentgenographic staging of sarcoidosis: historic and contemporary perspectives. *Chest* 1983; 83: 128-133.
 - 33-Brauner MW, et al. Pulmonary sarcoidosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1989; 172: 467-471.
 - 34-Gurney JW. Cross-sectional physiology of the lung. *Radiology* 1991; 178: 1-10.
 - 35-Siltzbach LE. Sarcoidosis: clinical features and management. *Med Clin N Am* 1967; 51: 483.
 - 36-Marshall R & Karlsh AJ. Lung function in sarcoidosis. *Thorax* 1971; 26: 402-405.
 - 37-Koerner SK, et al. Transbronchial biopsy for the diagnosis of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1975; 293: 268-270.
 - 38-Fraser RG, et al. *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 3rd. ed., Philadelphia: Saunders, 1991: 2604-2647.
 - 39-Tierstein AS, Siltzbach LE. Sarcoidosis of the upper lung fields simulating pulmonary tuberculosis. *Chest* 1973; 64: 303-308.
 - 40-Bergin CJ, et al. Sarcoidosis: correlation of pulmonary parenchymal pattern at CT with results of pulmonary function tests. *Radiology* 1989; 171: 619-624.
 - 41-Muller NR, Kullinig P, Miler RR. The CT findings of pulmonary sarcoidosis: analyses of 25 patients. *AJR* 1989; 152: 1179-1182.
 - 42-Solomon A, Kreel L, Mcnicol M, Johnson N. Computed tomography in pulmonary sarcoidosis. *J Comput Assist Tomogr* 1979; 3: 754-758.
 - 43-Hamper UM, et al. Typical and atypical CT manifestations of sarcoidosis *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10(7): 928-930.
 - 44-Muller NR, et al. Disease activity in idiopathic pulmonary fibrosis: CT and pathologic correlation. *Radiology* 1987; 165: 731-734.
 - 45-Hansell DM. High resolution computed tomography in sarcoidosis and extrinsic allergic alveolitis: imaging insights. *Sarcoidosis* 1992; 9: 21-28.
 - 46-Line BR, et al. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlations with clinical studies, pulmonary function studies, and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 449-446.
 - 47-Klech H, Kohn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis. Sensitivity and specificity of 67 gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte subpopulations. *Chest* 1982; 82: 732-738.
 - 48-Gupta RG, Oparil S, Szidon J, Ddaise M. Clinical significance of serum angiotensin-converting enzyme levels in sarcoidosis. *J Lab Clin Med* 1979; 93: 940-949.
 - 49-James DG, et al. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann. N. Y Acad Sci* 1976; 278: 321.
 - 50-Henneman PH, Caroli FL, Dempsey FF. The mechanism responsible for hypercalciuria in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1954; 33: 941.
 - 51-Rudberg-Rooos I. Course and prognosis of sarcoidosis as observed in 296 cases. *Acta Tuberc Scand* 1962; 41(suppl 52): 1.
 - 52-Cushard WG, Simon AB, Canterbury JM. Parathyroid function in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1972; 286: 395.

- 53-Lebacqz EG, et al. Hypercalciuria in sarcoidosis with normocalcemia: pathogenesis and treatment. In: Williams WJ & Davies BH. Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis, Cardiff: Ed. Alpha Omega, 1980: 215.
- 54-Papapoulos SE, et al. 1,25-Dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcemia of sarcoidosis. *Lancet* 1979; 1: 627-630.
- 55-Bell NH, et al. Evidence that increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D is the probable cause for abnormal calcium metabolism in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1979; 64: 218-255.
- 56-Adams JS, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72: 1856-1860.
- 57-Barbour GL, et al. Hypercalcemia in anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med* 1981; 305: 440-443.
- 58-Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) level in sarcoidosis. *Am J Med* 1975; 59: 365-372.
- 59-Selroos OBN. Biochemical markers in sarcoidosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 24: 185-216.
- 60-Fanburg BL. Serum angiotensin 1-converting enzyme in the diagnosis and determination of activity of sarcoidosis. In: Fanburg BL. Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung, New York: Ed. Marcel Dekker, 1983: 263-272.
- 61-Rizzato G. Markers of activity. *Sem Respir Med* 1986; 8: 30-40.
- 62-Studdy PR, James DG. The specificity and sensitivity of serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis and others diseases. Experience in twelve centers in six different countries. In: Chrétien J, Marsac J, Saitiel LC. Sarcoidosis, Paris: Ed. Pergamon Press, 1983: 332-344.
- 63-Silverstein E, Friedland J, Stanek AE. Pathogenesis of sarcoidosis. Mechanism of angiotensin converting enzyme elevation: T-lymphocyte modulation of enzyme induction in mononuclear phagocytes: Enzyme properties. In: Chrétien J, Marsac J, Saitiel LC. Sarcoidosis, Paris: Ed. Pergamon Press, 1983: 319.
- 64-Schoenberger CI, et al. Lung inflammation on sarcoidosis: comparison of serum angiotensin-converting enzyme levels with bronchoalveolar lavage and gallium-67 scanning assessment of the T lymphocyte alveolitis. *Thorax* 1982; 37: 19-25.
- 65-Cohen RD, et al. Does serum angiotensin converting enzyme reflect intensity of alveolitis in sarcoidosis? *Thorax* 1985; 40: 497-500.
- 66-Sugimoto M, et al. Activation of alveolar macrophages in pulmonary sarcoidosis: lack of correlation with serum angiotensin-converting enzyme activity. *Jpn J Med* 1986; 25: 135-143.
- 67-Baughman RP, et al. Comparison of gallium-67 scanning, bronchoalveolar lavage, and serum angiotensin-converting enzyme levels in pulmonary sarcoidosis: predicting response to therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 676-681.
- 68-Hollinger WM, et al. Prediction of therapeutic response in steroid-treated pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 65-69.
- 69-Choudat D, et al. Serum activity of angiotensin converting enzyme and pulmonary radiography as prognosis criteria in sarcoidosis. *Eur J Respir Dis* 1983; 64: 355-359.
- 70-Rust M, et al. Prognosis value of chest radiograph, serum angiotensin-converting enzyme and T helper cell count in blood and in bronchoalveolar lavage of patients with pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1985; 48: 231-236.
- 71-Finkel R, et al. Pulmonary function tests, serum angiotensin-converting enzyme levels, and clinical findings as prognostic indicators in sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465: 665-671.
- 72-Harf R, et al. Prognostic value of ACE lysozyme and pulmonary lymphocytosis in sarcoidosis: results of a multicentric prospective study. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders, Amsterdam: Ed. Elsevier, 1988: 595-597.
- 73-Lieberman J. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and serum lysozyme in sarcoidosis. In: Lieberman J. Sarcoidosis, Orlando, FL: Ed. Grune & Stratton, 1985: 145-159.
- 74-Römer FK, Jacobsen F. The influence of prednisone on angiotensin-converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 43: 377-382.
- 75-Pascual RS, et al. Usefulness of serum lysozyme measurement in diagnosis and evaluation of sarcoidosis. *N Engl J Med* 1973; 289: 1074-1076.
- 76-Selroos O, Klockars M. Serum lysozyme in sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1977; 58: 110-116.
- 77-Turton CWG, et al. Value of measuring serum angiotensin I converting enzyme and serum lysozyme in the management of sarcoidosis. *Thorax* 1979; 34: 57-62.
- 78-Osserman EF, Lawlor DP. Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia. *J Exp Med* 1966; 124: 921-951.
- 79-Grörhagen-Riska C. Angiotensin converting enzyme. I. Activity and correlation with serum lysozyme in sarcoidosis, other chest or lymph node diseases and healthy persons. *Scand J Respir Dis* 1979; 60: 83-93.

- 80-Klockars M, Selroos O. Immunohistochemical demonstration of lysozyme in the lymph nodes and Kveim reaction papules in sarcoidosis. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A* 1977; 85: 169-173.
- 81-Silverstein E, et al. Elevation of granulomatous lymph node and serum lysozyme in sarcoidosis and correlation with angiotensin-converting enzyme. *Am J Clin Pathol* 1977; 68: 219.
- 82-Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: a disorder mediated by excess helper T-lymphocytes activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305: 429-434.
- 83-Agostini C, et al. Pulmonary alveolar macrophages in patients with sarcoidosis and hypersensitivity pneumonitis: characterization by monoclonal antibodies. *J Clin Immunol* 1987; 7: 64-70.
- 84-Barth J, et al. Diminished activity of tartrate resistant acid phosphatase in alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis. *Thorax* 1988; 43: 901-904.
- 85-Hunninghake GW, et al. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 634-638.
- 86-Muller-Quernheim J, et al. Compartmentalized activation of the interleukin-2 gene by lung T lymphocytes in active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1986; 137: 3475-3483.
- 87-Bethlem EP. Biópsia Pulmonar Transbroncoscópica na Sarcoidose Gânglio-pulmonar. Rio de Janeiro 1987. (Tese - Mestrado - ITP/UFRJ).
- 88-Agostini C, et al. Pulmonary alveolar macrophages from patients with active sarcoidosis express type IV collagenolytic proteinase. An enzymatic mechanism for influx of mononuclear phagocytes at sites of disease activity. *J Clin Invest* 1989; 84: 605-612.
- 89-Rennard SI, et al. Production of fibronectin by the human alveolar macrophage: mechanism for the recruitment of fibroblasts to sites of tissue injury in interstitial lung diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 7147-7151.
- 90-Klech H, et al. World wide clinical survey on bronchoalveolar lavage (BAL) in sarcoidosis. Experience in 62 centres in 19 countries. *Sarcoidosis* 1986; 3: 113-122.
- 91-Haslam PL. Bronchoalveolar Lavage. *Semin Respir Med* 1984; 6: 55-70.
- 92-Costabel U, et al. Sensitivity and specificity of BAL findings in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1992; 9 (suppl 1): 211-214.
- 93-Costabel U, et al. Predictive value of bronchoalveolar T-cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465: 418-426.
- 94-Ceuppens JL, et al. Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis: correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 563-568.
- 95-Gerli R, et al. Helper inducer T cells in the lungs of sarcoidosis patients: analysis of their pathogenic and clinical significance. *Chest* 1989; 95: 811-816.
- 96-Verstraeten A, et al. Predictive value of bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1990; 88: 560-567.
- 97-Valeyre D, et al. The relationship between disease duration and non-invasive pulmonary exploration in sarcoidosis with erythema nodosum. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 938-943.
- 98-Ward K, et al. Prognostic value of bronchoalveolar lavage in sarcoidosis: the critical influence of disease presentation. *Thorax* 1989; 44: 6-12.
- 99-Bjermer L, et al. The mast cell and signs of pulmonary fibroblast activation in sarcoidosis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1987; 82: 298-302.
- 100-Rankin JA, et al. An analysis of the inter-relationships among multiple bronchoalveolar lavage and serum determination, physiologic tests, and clinical disease activity in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1991; 8: 21-28.
- 101-James DG, Rizzato G, Sharma OP. Bronchopulmonary lavage (BAL): a window of the lungs. *Sarcoidosis* 1992; 9: 3-14.
- 102-Kataria YP. Cutaneous granulomata in response to injection with autoclaved bronchoalveolar lavage cell preparation in sarcoidosis patients. In: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E. *Sarcoidosis*, Amsterdam: Ed. Excerpta Medica, 1988: 139-142.
- 103-Semenzato G. Assessment of disease activity in sarcoidosis: Deeds and misdeeds. *Sarcoidosis* 1993; 10: 100-103.
- 104-Bethlem EP, et al. Biópsia pulmonar transbroncoscópica na sarcoidose gânglio-pulmonar: experiência em 33 casos. *Pulmão RJ* 1991; 1(1): 21-24.
- 105-Whitcomb ME, et al. The role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. *Chest* 1980; 74: 205-208.
- 106-Teirstein AS. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of sarcoidosis. In: Fanburg, B.L., *Sarcoidosis and Other Granulomatous Diseases of the Lung*, New York: Ed. Marcel Dekker, 1983: 323.

- 107-Teirstein AS, Siltzbach LE, Dorph D. Report of international questionnaire regarding diagnostic procedures in sarcoidosis: the impact of fiberoptic bronchoscopy. In: Williams WJ, Davies BH. Sarcoidosis, Cardiff: Ed. Alpha Omega, 1980: 230-237.
- 108-Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis: a study of 750 patients. JAMA 1961; 178: 476-482.
- 109-Siltzbach LE. The international Kveim test study: 1960-1966. In: Turiaf T, Chabot J. Proceedings of IV International Conference on Sarcoidosis, Paris: Ed. Masson, 1967: 201-213.
- 110-Siltzbach LE. Surveillance of Kveim test results. In: Ivai K, Hoso Y. Proceedings of VI International Conference on Sarcoidosis, Tokyo: Ed. University of Tokyo Press, 1974: 79-83.
- 111-Nelson CT. Kveim reaction in sarcoidosis. Arch Dermat Syph 1948; 60: 377-389.
- 112-James DG. Treatment. In: JAMES, D.G., Sarcodosis and Other Granulomatous Disorders. Lung Biology in Health and Disease vol 73, New York: Marcel Dekker, Inc., 1994: 607-617.
- 113-James DG, Carstairs LD, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis: report of a controlled therapeutic trial. Lancet 1967; 1: 526-528.