

SARCOIDOSIS

ESTUDIO CLINICO DE 51 CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

R. VALOVIS

Se hace un estudio clínico de 51 pacientes con Sarcoidosis y se comparan los hallazgos con la literatura mundial.

Se encuentra una distribución igual por sexo y el grupo de edad con la mayor incidencia fué entre la segunda y cuarta década.

Con frecuencia fué asintomática, siendo hallazgo ocasional de una abreuografía y el sistema más comprometido fué el pulmón.

En este, el cuadro radiológico fué el de adenomegalias hiliares bilaterales con o sin infiltrados reticulonodulares difusos.

La prueba de Tuberculina con 5 TU fué negativa en todos menos un paciente. La presencia de otras anomalías de laboratorio como anemia, hipercalcemia e hiperglobulinemia fué rara.

Trabajo realizado durante el S.M.O. en el Hospital Santa Clara de Bogotá en el año de 1976.

Dr. Ricardo Valovis K.: Residente de Medicina Interna, Jackson Memorial Hospital, Miami.

Solicitud de separatas al Dr. Valovis.

INTRODUCCION

La Sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología y patogénesis desconocida caracterizada por la presencia de granulomas epitelioides no caseificantes, en todos los órganos y tejidos afectados, que evolucionan a la resolución o a tejido conectivo hialino anmorfo (1-3). Hutchinson en 1875 (4) y posteriormente Besnier (5) fueron los primeros en describir las lesiones cutáneas que el último denominó Lupus Pernio. Tenneson en 1892 (6) hizo el primer estudio histológico de las lesiones y Boeck (7) acuñó la palabra "sarkoid". Posteriormente Schauman (8) y otros autores reconocieron su distribución sistémica. Así sus manifestaciones clínicas son muy variadas, y los principales órganos afectados son el pulmón, ganglios linfáticos mediastinales y periféricos, hígado, piel, ojos y parótida. La apariencia histológica no es patognomónica y la tuberculosis, lepra, algunas micosis, beriliosis, silicosis, talcosis, polen de pino y reacciones sarcoidales locales de ganglios a tumores sólidos pueden dar origen a esta misma (9-13).

La reacción de Kveim (14), una prueba intracutánea que usa tejido humano sar-

coidal en suspensión salina utilizada adecuadamente ha demostrado ser un instrumento muy valioso en el diagnóstico y Siltzbach (15) ha encontrado reacciones positivas en un 80% de pacientes con sarcoidosis y menos de 1% de falsos positivos, principalmente en la enfermedad de Crohn. Estos hallazgos han sido confirmados por varios autores (16-18). Desafortunadamente en nuestro medio no contamos con esta prueba.

Aún cuando la Sarcoidosis tiene una incidencia mundial (3,19) son muy pocos los estudios realizados en Colombia (20-22).

El objeto del presente trabajo es hacer una recopilación de casos satisfactoriamente diagnosticados en distintos hospitales de Bogotá y comparar los resultados con los informados en la literatura mundial.

MATERIAL Y METODOS

Se hizo una revisión de los archivos de los Hospitales Santa Clara, San Juan de Dios, San José, San Carlos, Militar Central, Instituto de Cancerología, La Samaritana, San Ignacio y Clínica de la Policía. De los 51 casos con diagnóstico clínico de sarcoidosis, 47 tenían estudio anatomopatológico y en los cuatro restantes el cuadro clínico era de adenopatías hiliares bilaterales asintomático característico de esta entidad. Trece biopsias correspondían a ganglio linfático periférico, 16 a piel, 13 a ganglio mediastinal y 5 a pulmón. Las biopsias fueron coloreadas para estudio de BK y Hongos y todos los pacientes con compromiso pulmonar tenían estudio seriado de esputo para BK directo y cultivo.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se da la distribución en grupos de edad y sexo. Se aprecia una mayor incidencia entre la segunda, tercera y cuarta décadas con similar frecuencia entre hombres 27 casos y mujeres 24 casos.

Tabla 1— *Distribución por edad y sexo.*

	10-20	21-30	31-40	41-50	51-60
Masculino	11	10	3	3	
Femenino	7	7	7	3	1
Total	18	16	10	6	1

En la Tabla 2 se detallan la procedencia y raza. La mayoría de pacientes proviene de Cundinamarca. Excepto 3 pacientes, los demás eran de raza blanca.

Cundinamarca	41	Blanco	48
Boyacá	6	Negro	2
Tolima	1	Mestizo	1
Quindío	1		
San Andrés	1		
Guajira	1		

La forma de presentación de la enfermedad se detalla en la Tabla 3. Los síntomas sistémicos fueron poco frecuentes y el sistema más comprometido fué el pulmonar, seguido por la piel, parótida y osteoarticular.

Tabla 3— *Forma de presentación de la Enfermedad.*

Síntomas	No. Pacientes	%
I. Asintomáticos (Abreugrafía Sospechosa)	16	31%
II. A) Síntomas Sistémicos		
Malestar General	5	10%
Fiebre	1	2%
Pérdida de Peso	2	4%
B) Específicos		
Respiratorio: Tos y/o disnea	17	33%
Cardiovascular: Cor Pulmonale	1	2%
Piel:	13	25%
Placas Infiltrativas	7	
Nódulos Subcutáneos	5	
Eritema Nodoso	1	
Osteoarticular: Poliartritis	4	8%
Parótida: Tumefacción no dolorosa	5	9%

Los datos de laboratorio aparecen en la Tabla 4. El hallazgo más frecuente fué una prueba de tuberculina negativa seguido por una velocidad de sedimentación globular elevada.

Tabla 4— *Datos de Laboratorio.*

Exámen	No. Pac.	Resultado	%
Cuadro Hemático	35	Anemia (4)	11%
V. S. G.	35	Elevada (15)	42%
Tuberculina	39	Negativa (38)	97%
		Positiva (1)	3%
Proteínas Séricas	22	Albúminas Normales (22)	100%
		Globulinas elevadas (4)	18%
Calcemia	19	Normal (16)	84%
		Elevada (3)	16%
Calciuria	2	Normal (2)	100%
Serología	7	Positiva (1)	14%

Los hallazgos radiológicos aparecen en la Tabla 5. Como se aprecia fué poco frecuente el cuadro radiológico de infiltrados reticulonodulares sin adenomegalias hiliares (Grupo II) mientras que la combinación de ambos (Grupo III) sí lo fué. La presencia de adenomegalias hiliares bilaterales simétricas (Grupo I) fué también frecuente. Se practicaron Rx de Manos y Pies a 9 pacientes y todos resultaron normales.

Tabla 5— *Clasificación Radiológica.*

Grupo	No. Pacientes	%
Grupo I: Adenomegalias hiliares y paratraqueales	17	40%
Grupo II: Compromiso Pulmonar difuso sin adenomegalia	5	12%
Grupo III: Combinación de I y II	21	48%

Los resultados del tratamiento con esferoides se dan en la Tabla 6. En la mayoría de los pacientes hubo una notoria mejoría sintomática y una limpieza de las lesiones radiológicas.

Tabla 6— *Tratamiento con Esteroides.*

Grupo Radiológico	No. Pacientes	Bueno	Sin cambio
Grupo I	9	7	2
Grupo II	3	2	1
Grupo III	7	5	2

Los estudios de pruebas funcionales respiratorias mostraron un defecto de tipo restrictivo como se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7— *Pruebas Funcionales Respiratorias.*

Grupo Radiológico	No. Pacientes	Defecto Restric.	Normal
Grupo I	2	2	
Grupo II	1	1	
Grupo III	4	3	1

PRESENTACION DE CASOS

Caso No. 1: Paciente de 51 años de edad, sexo femenino, natural de Yacopí y procedente de Bogotá, oficio hogar, consultó por dolor retroesternal, tos con expectoración mucopurulenta escasa de 4 años de evolución. Al exámen físico se encontraron cianosis central, signos de dificultad respiratoria moderada y crecimiento ventricular derecho. Se le practicaron estudios seriados de esputo para BK directo y cultivos, todos negativos. La Prueba de Tuberculina fué negativa. Por toracotomía se le hizo estudio de biopsia pulmonar informada como compatible con el diagnóstico de Sarcoidosis, descartándose proceso tuberculoso, micótico y otros. Las pruebas funcionales respira-

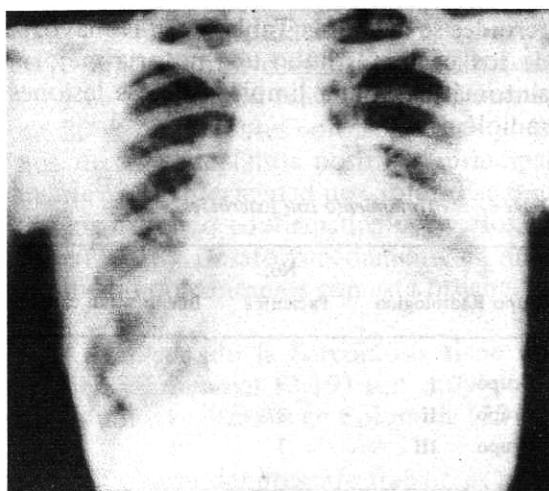


Figura 1— Caso No. 1: Rx. antes del tratamiento (Grupo III).

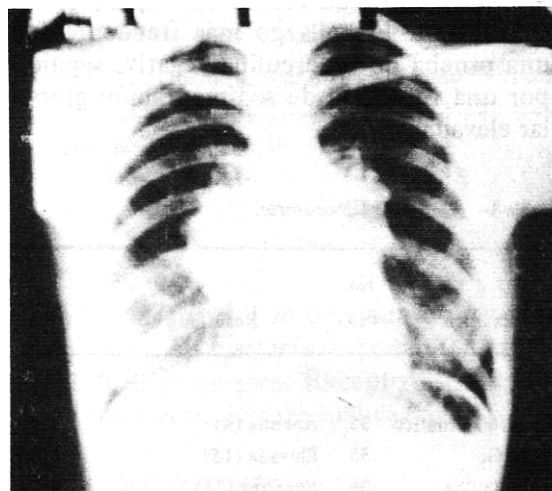


Figura 3— Rx. de tórax del Caso No. 2 donde se aprecian las adenopatías hiliares bilaterales características del Grupo I.

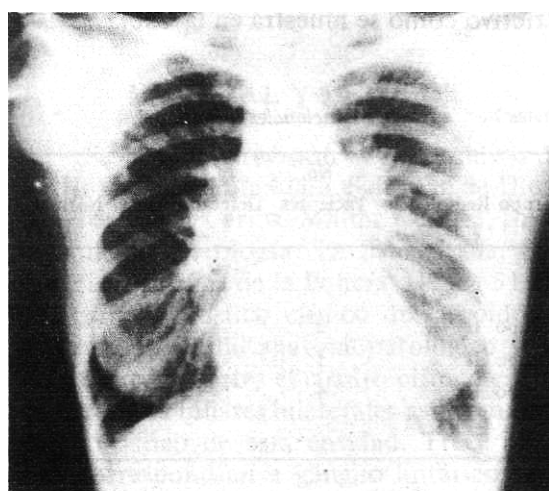


Figura 2— Caso No. 1: Rx. después del tratamiento.

torias mostraron un patrón de tipo restrictivo severo. El ECG era el de una hipertrofia ventricular derecha. La radiografía muestra infiltrados difusos reticulonodulares y adenomegalias bilaterales. La paciente recibió tratamiento con Prednisona, 60 mgs inicialmente, con disminución progresiva en un lapso de 6 meses al cabo de los cuales la mejoría clínica y radiológica fué notoria (Figuras 1 y 2).

Caso No. 2: Paciente masculino de 18 años de edad, natural de Bogotá, estudiante. Asintomático, consultó por abreuografía sospechosa. El examen físico fué normal y el examen seriado para BK en esputo fué negativo. La prue-



Figura 4— Rx. lateral de tórax del Caso No. 2.

ba de Tuberculina (5 TU) fué negativa. El estudio de ganglio de hilio pulmonar obtenido por toracotomía izquierda fué informado como compatible con Sarcoidosis. Recibió tratamiento con Prednisona 40 mgs. durante dos meses al cabo de los cuales las lesiones radiológicas mejoraron notablemente (Figuras 3 y 4).

DISCUSION

Siendo la Sarcoidosis con frecuencia asintomática y evolucionando hacia la resolución en la mayoría de los casos (23-25) las tasas de incidencia dependen en gran parte del interés con que se la busque (19,26), resulta inexacta y difícil, una aproximación de la incidencia en nuestro medio. Lo cierto es que en Colombia ha sido muy poco estudiada. Sastre (22) informó nueve casos y Guerrero (21) uno. En sitios como en los EE UU, la raza negra tiene una incidencia diez veces mayor (27), en el presente estudio solo dos pacientes eran de esta raza y un tercero mestizo. Esto se puede explicar por la procedencia del grupo estudiado de la región de Cundinamarca en su gran mayoría. Por otra parte la distribución igual por sexo y una mayor incidencia entre la segunda y la cuarta década está acorde con la literatura (11,27,28).

Las manifestaciones clínicas de la Sarcoidosis varían según el sitio, grado y actividad de las lesiones. Es raro que predominen los síntomas constitucionales (11) y así en esta serie se encontraron en menos del 10%. La presencia de fiebre fué muy rara aún cuando Nolan (29) la describió hasta en un 50% de su serie. Una forma de presentación aguda con fiebre, artralgia, adenomegalias hiliares con eritema nodosum conocida como Síndrome de Lofgren es frecuente en Europa (30). Solo la observamos en una paciente.

El compromiso pulmonar, es, la manifestación más común y quizás la más importante de la enfermedad. Con frecuencia es asintomática, en particular la variedad de adenopatías hiliares. Estas, casi siempre son bilaterales y simétricas y muy raramente presentan calcificaciones (31,32). En este estu-

dio el 88% presentaron adenopatías hiliares bilaterales. En el 40% fueron la única anormalidad radiológica y en los restantes se acompañó de un infiltrado reticulonodular difuso. El problema clínico de la adenopatía hilar bilateral ha recibido bastante interés (33,34); Schaumann en 1924 (35) fué el primero en reconocer a la Sarcoidosis como causa importante y el diagnóstico diferencial comprende entre otras a la Tuberculosis, algunas micosis, el linfoma y metastásis tumorales.

La diferenciación radiológica con el linfoma se basa en que en éste el compromiso tiende a ser predominantemente paratraqueal y unilateral, asociado a veces con derrame pleural y masa mediastinal anterior (36). La Tuberculosis tiende también a ser unilateral y presenta una demarcación menos clara (37). La adenopatía hilar unilateral por el contrario en la Sarcoidosis ocurre apenas en uno a tres por ciento de los casos (32) siendo el compromiso pleural también muy raro (38,39). Kent (13), en base a su estudio de 30 pacientes con características clínicas y radiológicas de Sarcoidosis, propone la biopsia pulmonar para lograr el diagnóstico definitivo ya que con éste método encontró diez pacientes con Tuberculosis. Sin embargo se trata de una serie pequeña y algunos casos no sugieren el cuadro clínico de Sarcoidosis. Por otra parte también, los estudios combinados de Lofgren y Lundback (34), Hodgson et al.(33) y Winterbauer et al.(36) ponen de manifiesto la rareza de la Tuberculosis como causa de adenopatía hilar bilateral, encontrando solo tres pacientes con TBC activa en un grupo de 397 pacientes.

Así mismo el último autor demostró convincentemente que la presencia de adenopatía hilar bilateral en pacientes asintomáticos con exámen físico normal o en asociación a eritema nodoso o uveitis debe considerarse a priori como Sarcoidosis y que la biopsia no es siempre necesaria para el diagnóstico. En nuestro medio, el Doctor C. Schrader (comunicación personal) encontró que la Sarcoidosis fué la primera causa

de masas mediastinales y en el presente trabajo 16 de los 17 pacientes con adenopatías hiliares bilaterales fueron asintomáticos y en todos la prueba de tuberculina negativa. Otro problema difícil y frecuente se presenta cuando los granulomas están limitados al pulmón, lo cual sucede hasta en un 25% de los casos (40,41). Con frecuencia constituye un hallazgo ocasional en un estudio radiológico y si hay síntomas, es característica la disparidad entre la severidad de los cambios radiológicos y las pocas manifestaciones clínicas. Una reacción granulomatosa a la prueba de Kveim, se considera el equivalente de hallar granulomas en otro sitio (42). Sin embargo apenas el 30% de los pacientes con esta variedad clínica dan una respuesta positiva y entonces la diferenciación con las múltiples causas de infiltrados pulmonares difusos puede resultar imposible (41, 43, 44).

La biopsia pulmonar resulta entonces el método más adecuado para el diagnóstico. Esta fué la situación en el 12% de nuestros pacientes a quienes se les practicó biopsia a cielo abierto.

Recientemente, algunos autores teniendo en cuenta la localización peribronquial de los granulomas han propugnado la biopsia transbronquial a través del fibrobroncoscopio con control fluoroscópico (45). Este procedimiento ha resultado ser muy eficaz y tener una morbilidad muy baja. Las pruebas de función pulmonar con frecuencia están alteradas en la Sarcoidosis aún en ausencia de cambios radiológicos aparentes (46). El trastorno es de tipo restrictivo y se han encontrado anomalías en la ventilación perfusión, aumento en el gradiente alveoloarterial y una disminución en la capacidad de difusión que puede permanecer aún cuando los síntomas y cambios radiológicos hayan retornado a la normalidad (47-49). En esta serie, 7 pacientes tenían pruebas funcionales que mostraron un defecto restrictivo en 6. En dos de ellos no había infiltrado aparente radiológico y por el contrario, en un paciente con infiltrado, las pruebas fueron

normales. Esto también ha sido descrito (50).

En cuanto al pronóstico de las lesiones pulmonares el 70 a 80% de los pacientes con adenopatías hiliares con y sin compromiso parenquimatoso visible, presentan una resolución radiológica sin secuelas. Cuando los cambios pulmonares están presentes por espacio de dos años la resolución es más rara, sucede probablemente en un 20% de los casos (31,32,38). La utilidad de los esteroides para prevenir esta eventualidad, es hoy aún muy discutida. Los pocos estudios no han demostrado una diferencia significativa en los resultados a largo plazo aún cuando el grupo tratado muestra una mejoría sintomática y radiológica con mayor rapidez (51-55). El Consenso (1) parece ser que la indicación para el uso de esferoides es la presencia de síntomas lo suficientemente molestos que justifiquen la administración de una droga por un tiempo indeterminado que a veces puede ser muy largo con los consiguientes efectos adversos. Así, excepto en lo que respecta a algunas manifestaciones como la hipercalcemia y uveitis es discutible si su administración altera el pronóstico final. En nuestra serie, 19 pacientes recibieron tratamiento y en 14 de estos hubo una respuesta favorable en un lapso de tres a seis meses.

De las manifestaciones extratorácicas de la Sarcoidosis el compromiso de la piel siguió en frecuencia a los pulmones. Semiológicamente las lesiones variaron de pequeñas papulas a placas eritematosas infiltradas y nódulos subcutáneos. El 25% de los pacientes de esta serie presentó compromiso cutáneo y no dista mucho del 30% informado en la literatura (28).

Kaplan (56) en su revisión sobre las manifestaciones osteoarticulares encontró que estas variaban desde una poliartritis migratoria a episodios únicos o recurrentes mono y/o poliarticulares. En el 8% de nuestros pacientes hubo compromiso articular. En ocasiones la enfermedad se presenta con fie-

bre, uveitis y agrandamiento de las glándulas salivares y lacrimales, lo que ha sido llamado fiebre uveoparotídea o síndrome de Herfordt (11). Esta combinación no la observamos en ningún paciente, aunque sí en forma aislada.

Aún cuando el 75% de los pacientes presentan granulomas hepáticos (27,57) apenas un 20% tienen manifestaciones clínicas. La ictericia severa es rara pero con frecuencia la fosfatasa alcalina está elevada. En ninguno de nuestros pacientes se encontró manifestación clínica, pero en 2 de 5 pacientes la Fosfatasa Alcalina, estaba elevada.

Las respuestas inmunológicas de la Sarcoidosis han sido objeto de bastante estudio (58-62) y se ha encontrado una depresión de la respuesta de hipersensibilidad cutánea retardada Tipo IV, en la clasificación de Mc Coombs y Gell, sin que haya manifestación, clínica de una disminución de la función protectora de este sistema, como sucede por ejemplo en la enfermedad de Hodgkin (63), en la cual hay más propensión a ciertas infecciones micóticas y virales. La producción de anticuerpos humorales está conservada y a veces exagerada (64) y las Inmunoglobulinas del tipo Ig M e IgA están elevadas en la fase temprana de la enfermedad (65). Esta combinación de hallazgos inmunológicos parece darse solamente en la Sarcoidosis y la teoría actual sobre la etiología más aceptada (42) es que se deba a una interacción entre un agente infeccioso todavía no identificado y un sujeto con respuestas inmunológicas muy particulares. En nuestra serie de 39 pacientes con prueba de Tuberculina con 5 TU, solo uno dió respuesta positiva. Es probable que con tuberculina más fuerte, es decir 100 y 250 TU el porcentaje hubiera sido un poco más alto lo cual fué evidenciado por Chusid (66) y así, en su estudio de 350 pacientes solo el 14% reaccionó a Tuberculinas de 1 a 10 TU mientras que el 32% reaccionaron únicamente a 100-250 TU. Otros autores (11) han encontrado que en pacientes que se presentan con adenopatías hiliares menos de la mitad reaccio-

naron negativamente a 100 TU. Por otra parte, estudios en pacientes que en el pasado eran Tuberculinos positivos muestran que al desarrollar la enfermedad la prueba disminuye o se negativiza (67). Sutherland (68) encontró que el desarrollo de la Sarcoidosis intratorácica no tenía relación alguna con el status de vacunación y respuesta de tuberculina previos y la minoría de pacientes que reaccionan a la tuberculina no difieren en las características y curso de la enfermedad.

Los informes a cerca de la recuperación de las reacciones Tipo IV con la resolución de la enfermedad son contradictorios.

En los Estados Unidos la mayoría de los pacientes que se recuperan muestran una respuesta deprimida (61,66) mientras que, en otros países como Suecia, Japón, Francia se encuentra algún grado de recuperación (67,69). El punto importante puesto de relieve por Chusid (66) es que la presencia de tuberculosis activa en un paciente con Sarcoidosis por lo general se acompaña de una prueba de Tuberculina positiva. Así, el desarrollo de una prueba positiva a la Tuberculina no siempre significa una resolución de la enfermedad. No encontramos estudio en nuestro medio de frecuencia de pacientes con TBC activa que son Tuberculino negativos, en particular aquellos en estado no muy avanzado de la enfermedad. Trabajos de autores extranjeros (70) muestran que si bien esto ocurre es un fenómeno raro.

En base a nuestros hallazgos sugerimos que la presencia de una reacción positiva a la prueba de Tuberculina en un adulto joven con el cuadro clínico de adenopatías hiliares debe alertar al clínico a descartar una TBC activa, aún cuando hasta un 5% de los pacientes con Sarcoidosis mantienen un alto grado de sensibilidad a la Tuberculina (68), en ausencia de TBC activa.

Otros hallazgos de laboratorio de menor importancia que acompañan a la Sarcoidosis son una anemia leve, a veces leucopenia y eosinofilia con una velocidad de sedi-

mentación globular elevada durante la fase activa de la enfermedad (71). Estos fueron poco frecuentes y estamos de acuerdo con Winterbauer y otros (36) en que la presencia de anemia importante debe poner alerta al clínico sobre la presencia de linfoma. Se sabe desde hace bastante tiempo que la hiperglobulinemia es frecuente en la fase activa de la enfermedad (72,73). En nuestro estudio estaban elevadas en apenas el 18%. Sin embargo faltaron estudios electroforéticos que muestran que es la fracción de las gammaglobulinas la que está elevada (74).

SUMMARY

A Clinical study of 51 patients with Sarcoidosis was made and the results were compared with the worldwide literature.

There was no difference in distribution as regards to sex and the age group with the highest incidence was the one between the second and fourth decades. The disease was frequently asymptomatic, being an unsuspected finding in a chest X - ray study. The most frequently affected organ was the lung and the characteristic chest X - ray picture was that of bilateral hilar adenomegaly with or without diffuse lung infiltrates.

Tuberculin tests with 5 TU were negative in all except one patient. The finding of other laboratory anomalies such as anemia, hypercalcemia and hyperglobulinemia was unusual.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la colaboración de los Doctores Jorge Restrepo Molina, Camilo Schrader y los Jefes de Estadística de los Hospitales Santa Clara, San Juan de Dios, Militar Central, San Ignacio, San José, San Carlos, La Samaritana, Instituto de Cancerología y Clínica de la Policía.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mitchell, D.N. and Scadding, J.G.: Sarcoidosis. Am. Rev. Resp. Dis. 110: 774, 1974.
- 2.- Proceedings of the International Conference on Sarcoidosis. Am. Rev. Tuberc. 84: 171, 1960.
- 3.- Scadding, J.G.: Sarcoidosis. Eyre and Spottiswoode, London. 1967.
- 4.- Hutchinson, J.: Illustrations of Clinical Surgery Consisting of Plates, Photographs, Wood Cuts, Diagrams, etc. London: J.A. Churchill, p. 42, 1875.
- 5.- Besnier, E.: Nupus Pernio de la fase, synovite fongueuses (Scrofulotuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures. Ann. Dermat. Syph. 10: 333, 1889.
- 6.- Tenneson, M.: Lupus Pernio. Bull. Soc. Franc. Dermat. Syph. 3: 417, 1892.
- 7.- Boeck C: Multiple Benign Sarcoid of Skin. J. Cutan. and Genetourin. Dis. 17: 543, 1889.
- 8.- Schäumman, J.: Sur le lupus pernio, Mémoire présenté en Novembre 1914 a la Société Française de Dermatologie et de Syphilographie pour le prix Zambaco, P.A. Norstedt Soner. Stocknelm. 1934.
- 9.- Dolph, O.A.: The Granulomatous Inflammatory response. Am. J. Path. 84: 165, 1976.
- 10.- Israel, H.L. and Sones, M.: The differentiation of Sarcoidosis and beryllium disease. A.M.A. Arch. Indust. Health, 19: 160, 1959.
- 11.- Senz, B. and Palomino, J.C.: Tuberculoid Leprosy, Arch. Derm. Syph. 39: 456, 1939.
- 12.- Vogel, R.A. and Thrash, A.M.: Pine Pollen granuloma in animals. Am. Rev. Resp. Dis. 84: 81, 1961.
- 13.- Kent, D.C. et al.: The definitive evaluation of Sarcoidosis. Am. Rev. Resp. Dis. 101: 721, 1970.
- 14.- Kveim, A.: En ny og spesifikk Kutenreaks veds Boecks sarcoid. Nord. Med. 9: 169, 1941.
- 15.- Siltzbach, L.E.: The Kveim test is a reliable mean of diagnosing Sarcoidosis. In Controversies in Internal Medicine, p. 349.
- 16.- Hurley, T.H. and Lane, W.R.: The Kveim Test. Lancet 2: 1373. 1971.
- 17.- Editorial.: Kveim Siltzbach test vindicated. Lancet 1: 88, 1972.
- 18.- Editorial.: Kveim Revisited Reassessed. N. Engl. J. Med. 292: 859, 1975.
- 19.- Terris, M. and Chaves, A.D.: An epidemiologic study of Sarcoidosis. Am. Rev. Resp. Dis. 94: 50, 1966.

- 20.- González, E.: Sarcoidosis. Breve revisión con énfasis en sus manifestaciones intratorácicas y presentación de un caso. *Ant. Med.* 15: 175, 1965.
- 21.- Guerrero, R.: Un caso de sarcoidosis, revisión de la literatura. *Publicaciones Hosp. San Juan de Dios, Cali No. 13: 1, Sp 1961.*
- 22.- Sastre, J.: Sarcoidosis. Tesis de Grado. Universidad Javeriana, 1969.
- 23.- Israel, H.L. et al.: Sarcoidosis. Clinical observations on one hundred and sixty cases. *A.M.A. Arch. Intern. Med.* 102: 766, 1958.
- 24.- Rudberg-Roos, L.: The course and prognosis of Sarcoidosis as observed in 296 cases. *Acta. Tuberc. Scand. Suppl. 52: 1-140, 1962.*
- 25.- Sone, M. et al.: Course and Prognosis of Sarcoidosis. *Am. J. Med.* 29: 84-93, 1960.
- 26.- Cummings, M. et al.: Concepts of Epidemiology of Sarcoidosis. Preliminary report of 1,194 cases reviewed with special reference to geographic ecology. *Postgrad. Med. J.* 19: 437-446, 1956.
- 27.- Longcope, E. and Freiman, D.H.: A study of Sarcoidosis based on a combined investigation of 160 cases including 30 autopsies from the John Hopkins Hospital and Massachusetts General Hospital. *Medicine* 31: 1, 1952.
- 28.- Mayorek, R. 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.
- 29.- Nolan, J. et al.: The fever of Sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 61: 455-461, 1964.
- 30.- Lofgren, S., and Lundback, H.: The bilateral hilar lymphoma syndrome. I. A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta. Med. Scand.* 142: 259-273, 1952.
- 31.- Smellie, H. et al.: The natural history of pulmonary Sarcoidosis. *Quart. J. Med.*, 29: 539-558, 1960.
- 32.- Smellie, H. et al.: The hilar lymph nodes in Sarcoidosis, with special reference to prognosis. *Lancet* 2: 66-70, 1957.
- 33.- Hodgson, C. et al.: Bilateral hilar adenopathy: its significance and management. *Ann. Intern. Med.* 43: 83-89, 1955.
- 34.- Lofgren, S. and Lundback, H.: The bilateral hilar lymphoma syndrome. II. A study of the relation to tuberculosis and Sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med. Scand.* 142: 259-273, 1952.
- 35.- Schaumann, J.: Benign lymphogranuloma and its cutaneous manifestations. *Brit. J. Derm.* 36: 515-544, 1924.
- 36.- Winterbauer, R. et al.: A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann. Intern. Med.* 78: 65-72, 1973.
- 37.- Fraser and Paré: Diagnoses of diseases of the chest, p. 1090. Mc Graw Hill, 1970.
- 38.- Ellis, K. and Rentahl, G.: Pulmonary Sarcoidosis. Roentgenographic observations on course of disease. *Amer. J. Roentgen.* 88: 1070-1083, 1962.
- 39.- Berte, S. et al.: Massive pleural effusion in Sarcoidosis. *Am. Rev. Resp. Dis.* 86: 261-264, 1962.
- 40.- Scadding, J.G.: Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years observation. *Brit. Med. J.* 2: 1165-1172, 1961.
- 41.- Buechner, H.: Diffuse pulmonary lesions: the problems of differential diagnosis. *Dis. Chest* 43: 155, 1963.
- 42.- Siltzbach, L.E.: The Kveim test in Sarcoidosis: a study of 750 patients. *J. Am. Med. Ass.* 178: 476, 1961.
- 43.- Gould, D. et al.: Radiological analysis of disseminated lung disease. *Am. J. Med. Sci.* 238: 621, 1959.
- 44.- James, D. and Meek, J.: Miliary diseases of the lungs. *Disease A month. Year Book Medical Publishers. Chicago.* July 1962.
- 45.- Leading Article: Diagnosis of Pulmonary Sarcoidosis. *Brit. Med. J.* 5996, 1975.
- 46.- Young, R. et al.: A physiologic roentgenographic disparity in Sarcoidosis. *Dis. Chest* 50: 81-86, 1966.
- 47.- Leading article. Pulmonary function in Sarcoidosis. *Brit. Med. J.* 1: 710-711, 1967.
- 48.- Bousy, S. et al.: The course of pulmonary function in Sarcoidosis. *Ann. Intern. Med.* 62: 939-955, 1965.
- 49.- Sellers, R. et al.: The effects of Sarcoidosis on Pulmonary function, with particular reference to changes in pulmonary compliance. *Am. Rev. Resp. Dis.* 91: 660-664, 1965.

- 50.- Bates, D. and Christie, R.: Respiratory function in diseases. Philadelphia, W.B Saunders, 1964.
- 51.- Hapke, E.J. and Meek, J.C.: Steroid treatment in pulmonary Sarcoidosis. In fifth International Conference on Sarcoidosis, p 621.
- 52.- Israel, H.L. et al.: A controlled trial of Prednisone treatment of Sarcoidosis. Am. Rev. Resp. Dis. 107: 609, 1973.
- 53.- Johns, C.J. et al.: A ten year study of corticosteroid treatment of Pulmonary Sarcoidosis. Johns Hopkins Med. J. 134: 271, 1974.
- 54.- Young, R.L. et al.: Pulmonary Sarcoidosis: A prospective evaluation of glucocorticoid therapy, Ann. Intern. Med. 73: 207, 1970.
- 55.- Emirgil, C. et al.: Long term study of pulmonary sarcoidosis: The effect of steroid therapy as evaluated by pulmonary function studies, J. Chronic. Dis. 22: 69, 1969.
- 56.- Kaplan, H.: Sarcoid arthritis: a review. Arch. Intern. Med. 112: 924-935, 1963.
- 57.- Israel, H.L. et al.: Hepatic granulomatosis and Sarcoidosis. Ann. Intern. Med. 79: 669, 1973.
- 58.- Friou, G.L.: Delayed cutaneous hypersensitivity in Sarcoidosis, J. Clin. Invest. 31: 630, 1952.
- 59.- Sones, J. et al.: Altered immunologic reactions in Sarcoidosis. Ann. Intern. Med. 40: 260, 1965.
- 60.- Lordon, R.E. et al.: Sarcoidosis II. A clinical evaluation of the alteration in delayed hypersensitivity. Am. Rev. Resp. Dis. 97: 1009, 1968.
- 61.- Israel, H.L. et al.: Immunologic defect in patients recovered from Sarcoidosis. New Eng. J. Med. 273: 1003, 1965.
- 62.- Buckley, C.E. et al.: Altered immunologic activity in Sarcoidosis. Ann. Intern. Med. 64: 508, 1966.
- 63.- Scadding, J.G.: In Clinical Aspects of Immunology by P.G.H. Gell, R.R.A. Coombs and P.J. Lachmann. p. 1066, Blackwell Scientific Publications, 1975.
- 64.- Sands, J.H. et al.: Evidence for serologic hyperactivity in Sarcoidosis. Am. J. Med. 59: 401, 1955.
- 65.- Celikoglu, V. et al.: Serum Immunoglobulins levels in Sarcoidosis, Fifth Internat. Conf. Sarcoidosis, Universita Karlova, Prague, 168, 1971.
- 66.- Chusid, E.L. et al.: Tuberculin tests during the course of Sarcoidosis in 350 patients. Am. Rev. Resp. Dis. 104: 13, 1971.
- 67.- Turiaf, J. et al.: Developement et signification de l'anergie cutanée a la tuberculine dans la Sarcoidose. Rev. Tuberc. Pneumol. 32: 5, 1968.
- 68.- Sutherland, F. et al.: Incidence of intrathoracic Sarcoidosis in young adults participating in a trial of tuberculosis vaccines. Brit. Med. J. 2: 497, 1965.
- 69.- Hosoda, Y. et al.: Long term observation in Tuberculin sensitivity in Sarcoidosis. In La Sarcoidose. Rapports de la IV Conférence Internationale, Paris, Septembre, 1966. Turaf and Chabot, éd., Masson, Paris, p. 308, 1967.
- 70.- Editorial: Relation between delayed hypersensitivity and Immunity in Tuberculosis. Am. Rev. Resp. Dis. 111: 116, 1975.
- 71.- Carol, J.: Sarcoidosis. In Harrison, Principles of Internal Medicine. Sixth edition. Mc Graw Hill, p. 1070, 1970.
- 72.- Salvensen : The Sarcoid of Boeck, a disease of importance to Internal Medicine. Acta. Med. Scand. 86: 127, 1935.
- 73.- Harrel and Fisher: Blood Chemical studies in Boeck sarcoid. J. Clin. Invest. 18: 687, 1939.
- 74.- Mc Cuiston and Hudgins: Serum electrophoresis in Sarcoidosis, tuberculosis and diseases due to unclassified mycobacteria. Am. Rev. Resp. Dis. 82: 59, 1960.