

**UNIVERSIDAD DE BARCELONA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS EN LA SARCOIDOSIS:  
ANALISIS DE LA PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA  
ENFERMEDAD MEDIANTE TECNICAS ESTADISTICAS MULTIVARIANTES

Memoria presentada por:

**JUAN MA MAÑA REY**

para optar al grado de

**DOCTOR EN MEDICINA**

**BARCELONA, Marzo 1990**

### 2.1.2. CURVAS ACTUARIALES

Por otro lado, 193 pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 3 meses, estudiándose la probabilidad de persistir con sarcoidosis activa a lo largo del tiempo mediante "curvas actuariales" (o, en este caso, "curvas de persistencia de actividad"). Los resultados de este estudio se exponen en la tabla XVIII, y en las figuras 7 a 30 se representan las probabilidades estimadas de persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo, según el método de Kaplan y Meier. Según este análisis las categorías de los factores pronósticos que se asociaron a una mayor probabilidad estimada de persistencia de actividad a lo largo del tiempo y en orden de mayor a menor significación estadística fueron las siguientes:

Ausencia de EN, ausencia de adenopatías en la Rx tórax, síndrome respiratorio, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax, disminución de la CV, esplenomegalia, ausencia de captación de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas y/o paratraqueal derecha, adenopatías periféricas, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA  $\geq 2$  DE, edad  $\geq 40$  años, fiebre, sexo varón, hepatomegalia y captación de galio-67 por el parénquima pulmonar.

No se halló significación estadística con las siguientes variables: alteraciones electrocardiográficas asintomáticas,

lesiones oculares agudas, afección parotídea, disminución de la TLCO, lesiones cutáneas distintas del EN, artritis aguda, linfopenia y alteración de pares craneales.

En resumen, destaca que en la mayoría de las variables analizadas, la significación estadística obtenida por el método de las curvas actuariales fue superior al obtenido mediante la comparación de proporciones, debido, probablemente, al mayor número de casos que permitió estudiar el primer método. Asimismo, gracias a éste obtuvieron significación estadística la variable hepatomegalia, que en la comparación de proporciones se hallaba próxima a ella y la variable captación de galio-67 por el parénquima pulmonar.

TABLA XVIII. ANALISIS UNIVARIADO DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE LA PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS EN EL TIEMPO (193 CASOS)\*

VARIABLE	PACIENTES	TIEMPO DE ACTIVIDAD	PROBABILIDAD ESTIMADA DE ACTIVIDAD			P	
			MEDIA	1 a.	2 a.		5 a.
			MESES	(nº) %±ES**	(nº) %±ES		(nº) %±ES
Total	193	9.5	(59) 33±3	(35) 22±3	(18) 17±3		
Edad (años)							
<40	107	8	(27) 27±4	(11) 13±3			
≥40	86	11	(32) 40±5	(24) 35±5	(13) 26±5	0.0008	
Sexo							
Mujer	145	8	(35) 26±4	(22) 19±3	(10) 14±3		
Varón	48	14	(24) 54±7	(13) 34±7	(9) 26±7	0.0025	
Fiebre							
No	184	9	(54) 31±3	(30) 20±3	(13) 14±3		
Sí	9		(8) 89±1***			0.0023	
Síndrome respiratorio							
No	159	8	(42) 28±3	(22) 18±3	(9) 10±3		
Sí	34	14	(17) 54±8	(14) 45±8	(8) 40±9	<0.00001	
Eritema nudoso							
No	71	30	(42) 63±6	(33) 54±6	(16) 39±6		
Sí	122	7	(17) 15±3	(7) 7±2****		<0.00001	
Lesiones cutáneas							
No	163	9	(49) 32±3	(28) 21±3	(14) 16±3		
Sí	30	10	(10) 38±9	(7) 30±8		0.4965	
Lesiones oculares agudas							
No	179	9	(52) 31±3	(30) 21±3	(16) 15±3		
Sí	14	12	(7) 50±1			0.1164	

TABLA XVIII (continuación)

VARIABLE	PACIENTES	TIEMPO DE ACTIVIDAD	PROBABILIDAD ESTIMADA DE ACTIVIDAD			P	
			MEDIA	<u>1 a.</u>	<u>2 a.</u>		<u>5 a.</u>
			MESES	(nQ) %±ES	(nQ) %±ES		(nQ) %±ES
	NQ						
<b>Adenopatías periféricas</b>							
No	160	8	(41) 27±3	(23) 18±3	(10) 12±3	0.0004	
Si	33	16	(18) 58±8	(14) 45±8	(8) 36±9		
<b>Hepatomegalia</b>							
No	165	9	(47) 30±3	(25) 19±3	(9) 12±3	0.005	
Si	28	12	(12) 49±9	(10) 44±9	(7) 34±9		
<b>Esplenomegalia</b>							
No	179	9	(48) 28±3	(28) 18±3	(13) 13±3	0.0001	
Si	14	68	(11) 92±7	(7) 72±1			
<b>Artritis aguda</b>							
No	185	9.5	(56) 33±3	(32) 22±3	(16) 16±3	0.6415	
Si	8	8	(7) 87±1*****				
<b>Afección parotídea</b>							
No	181	9	(54) 32±3	(33) 21±3	(18) 17±3	0.3184	
Si	12	12	(7) 73±1***				
<b>Pares craneales</b>							
No	184	10	(55) 32±3	(32) 22±3	(17) 17±3	0.9775	
Si	9	11	(7) 78±1*****				
<b>Adenopatías Rx tórax</b>							
No	21	84	(16) 81±8	(14) 75±9	(10) 59±1	<0.00001	
Si	172	8	(43) 27±3	(20) 15±3	(7) 10±3		
<b>Infiltrados parenquimatosos Rx tórax</b>							
No	120	8	(22) 19±3	(10) 11±3		<0.00001	
Si	73	18	(37) 56±6	(25) 41±6	(14) 34±6		
<b>Alteraciones ECG asintomáticas</b>							
No	176	9	(53) 32±3	(29) 21±3	(14) 15±3	0.0804	
Si	17	12	(7) 42±1				

TABLA XVIII (continuación)

VARIABLE	PACIENTES	TIEMPO DE ACTIVIDAD	PROBABILIDAD ESTIMADA DE ACTIVIDAD			P	
			MEDIA	1 a.	2 a.		5 a.
			MESES	(nº) %±ES	(nº) %±ES		(nº) %±ES
	Nº						
<hr/>							
Linfopenia							
No	164	10	(50) 33±3	(31) 23±3	(16) 18±3		
Si	29	8	(9) 33±8			0.7698	
Hipergammaglobulinemia							
No	175	9	(46) 28±3	(26) 19±3	(12) 13±3		
Si	18	28	(13) 77±1	(9) 58±1		0.0005	
ECA sérica (156 casos)							
Normal	75	7	(14) 19±4	(9) 13±4			
Elevada	81	11	(33) 44±5	(18) 30±5	(7) 19±5	0.0007	
Captación galio adenopatías hilio-mediastínicas (151 casos)							
No	15	34	(11) 73±1	(9) 66±1			
Si	136	8	(28) 23±4	(14) 16±3	(7) 10±3	0.0001	
Captación galio parénquima pulmonar (151 casos)							
No	111	8	(25) 23±4	(15) 17±3	(8) 12±3		
Si	40	11	(14) 44±8	(9) 33±8		0.0402	
Capacidad vital (160 casos)							
Normal	133	8	(35) 27±4	(18) 18±3	(8) 10±3		
Disminuida	27	24	(14) 64±9	(11) 50±1		<0.00001	
Difusión del CO (134 casos)							
Normal	111	9	(33) 32±4	(19) 24±4	(10) 17±4		
Disminuido	23	11	(8) 39±1			0.4245	

\*El número total de casos en las variables correspondientes a los marcadores de actividad es inferior a 193 debido a que en determinados pacientes no se disponía de todos los datos.

\*\*Error estándar.

\*\*\*Probabilidad acumulativa de actividad a los 9 meses.

\*\*\*\*Probabilidad acumulativa de actividad a los 22 meses.

\*\*\*\*\*Probabilidad acumulativa de actividad a los 4 meses.

\*\*\*\*\*Probabilidad acumulativa de actividad a los 6 meses.

PROBABILIDAD ESTIMADA DE PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS A LO LARGO DEL TIEMPO (Curvas actuariales según el método de Kaplan y Meier).

Fig.7: Serie general (n=193)

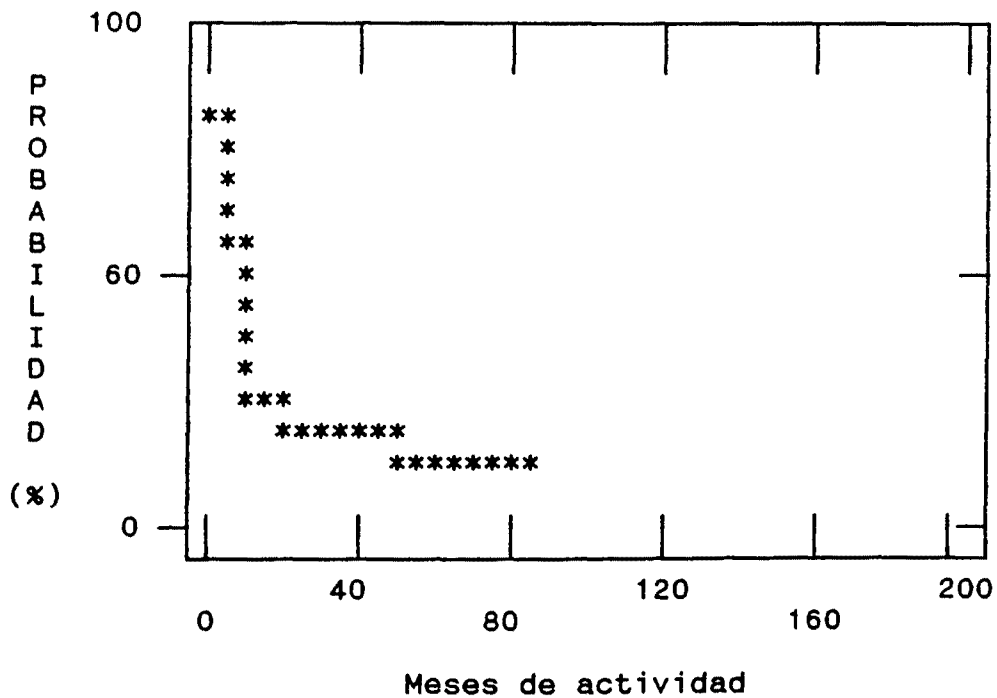


Fig.8: Edad

o: <40 años (n=107); x: ≥40 años (n=86)

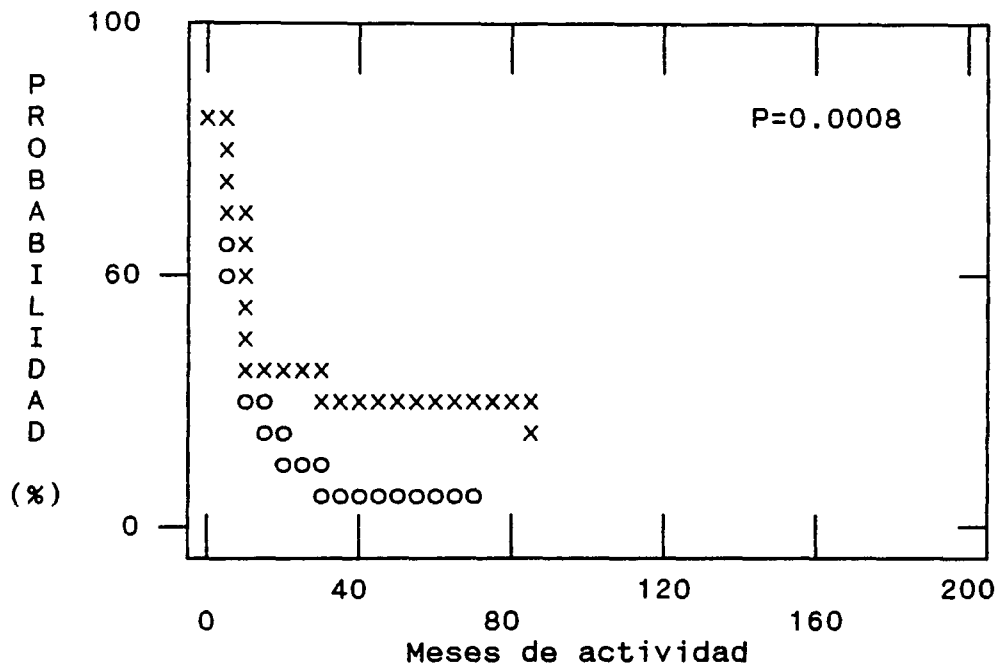


Fig.9: Sexo

o: Varón (n=48); x: Mujer (n=145)

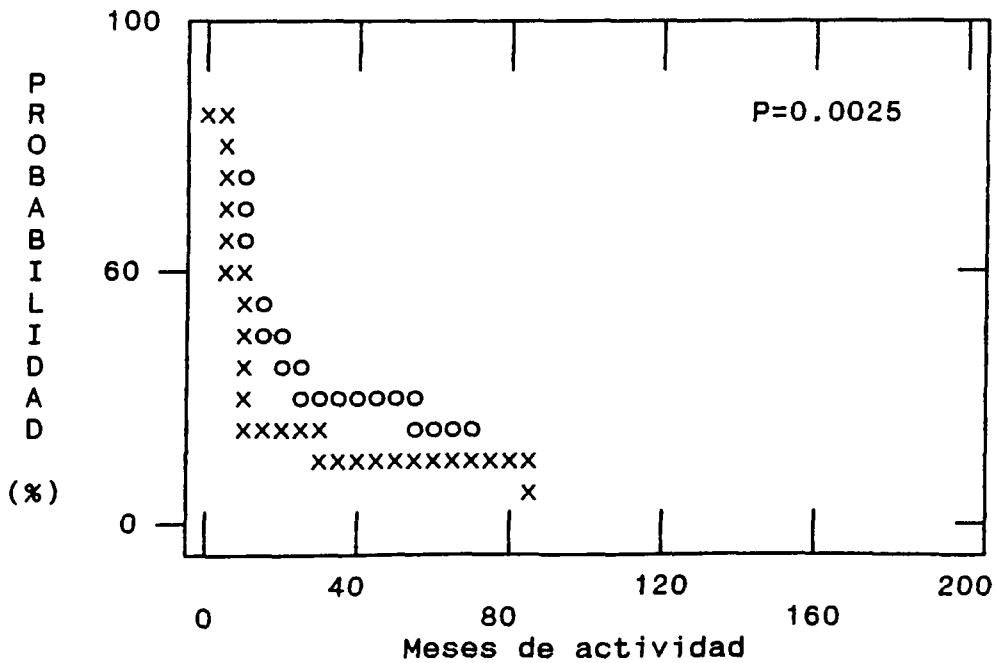




Fig.10: Fiebre

o: Si (n=9); x: No (n=184)

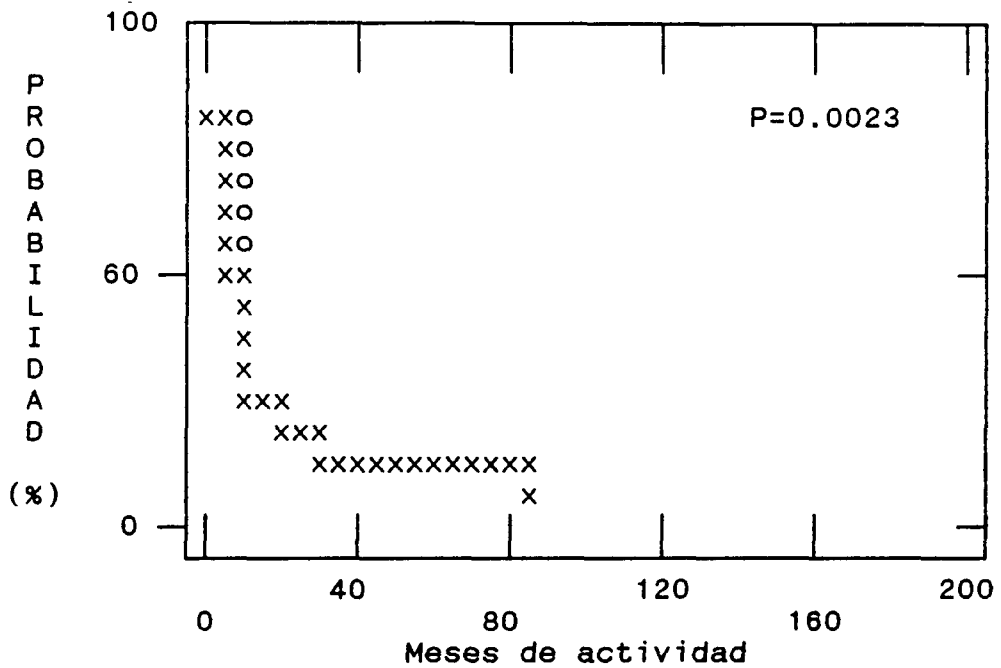


Fig.11: Síndrome respiratorio

x: Si (n=34); o: No (n=159)

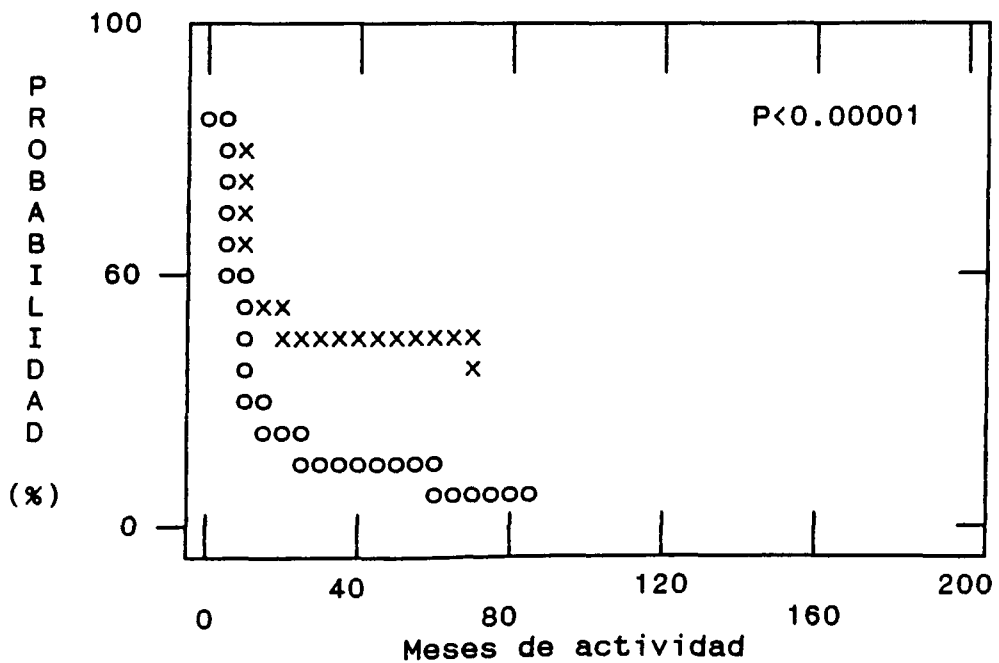


Fig.12: Eritema nudoso  
 x: Si (n=122); o: No (n=71)

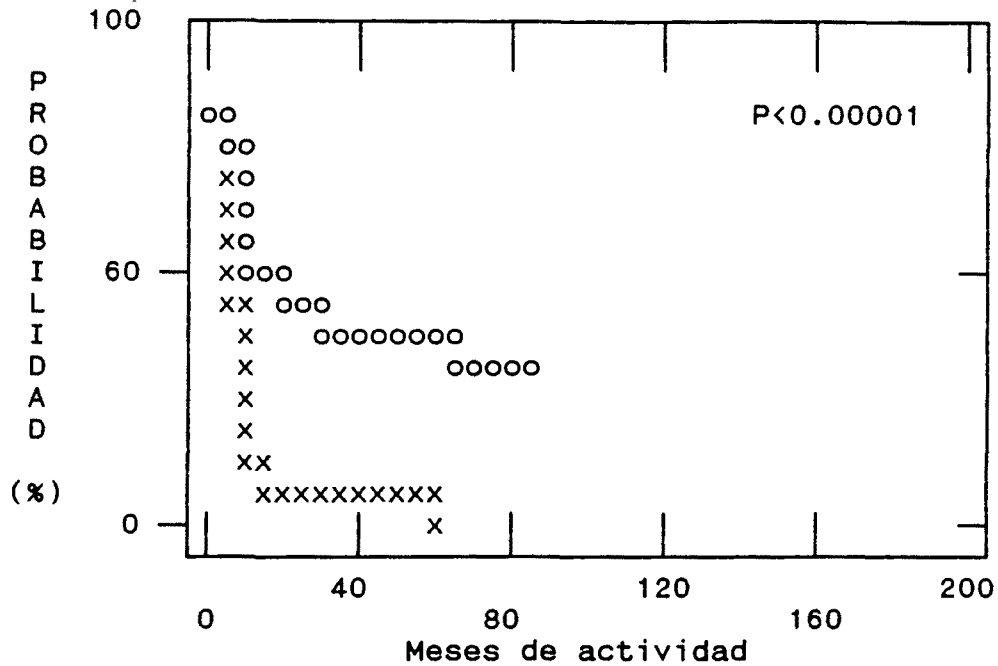
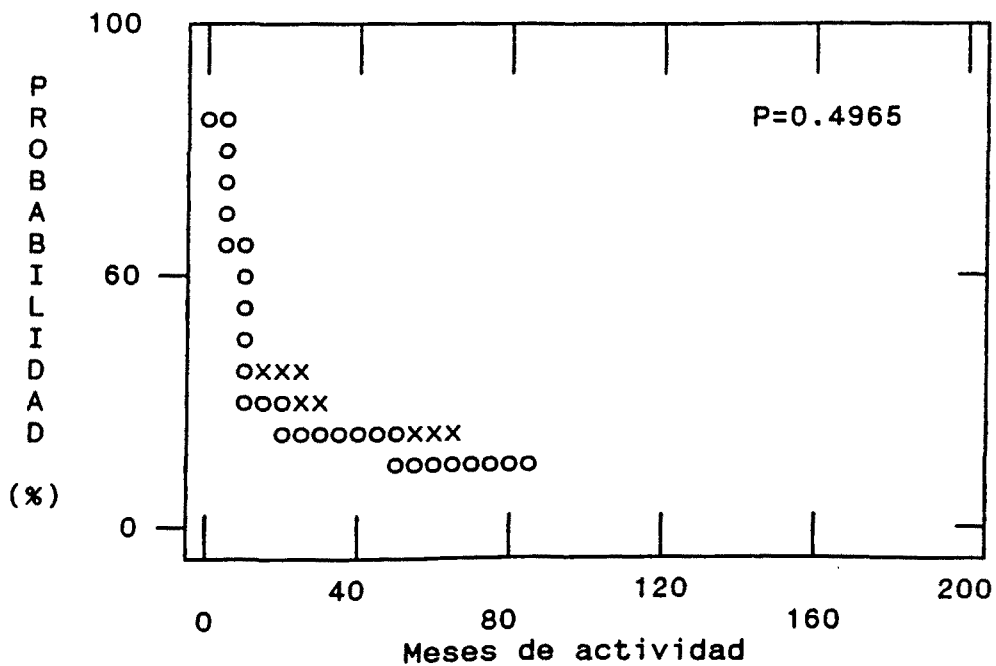
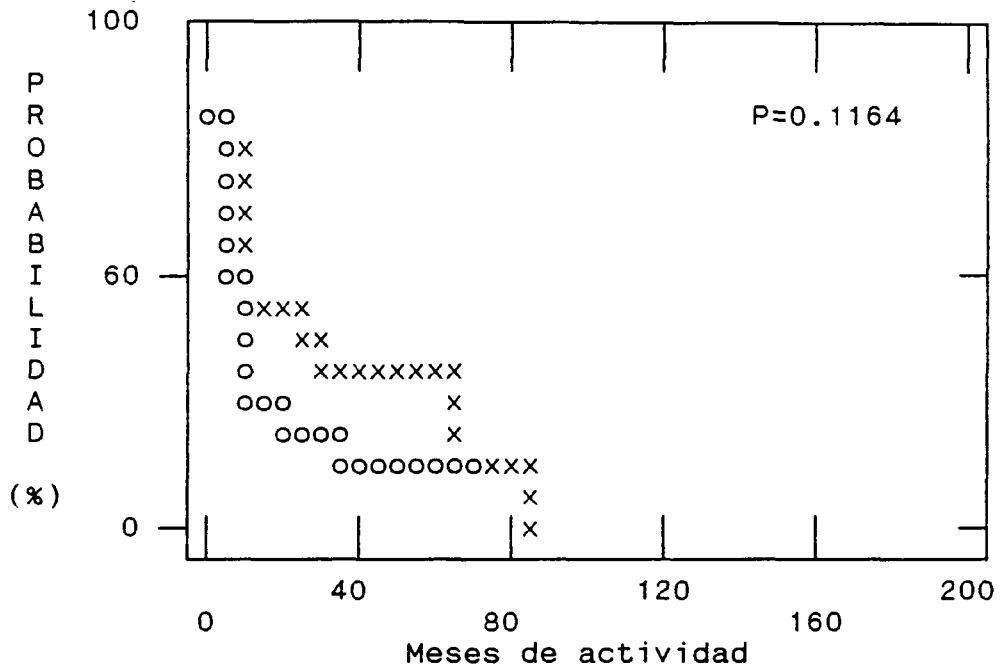


Fig.13: Lesiones cutáneas  
 x: Si (n=30); o: No (n=163)



**Fig.14: Lesiones oculares agudas**  
 x: Si (n=14); o: No (n=179)



**Fig.15: Adenopatías periféricas**  
 x: Si (n=33); o: No (n=160)

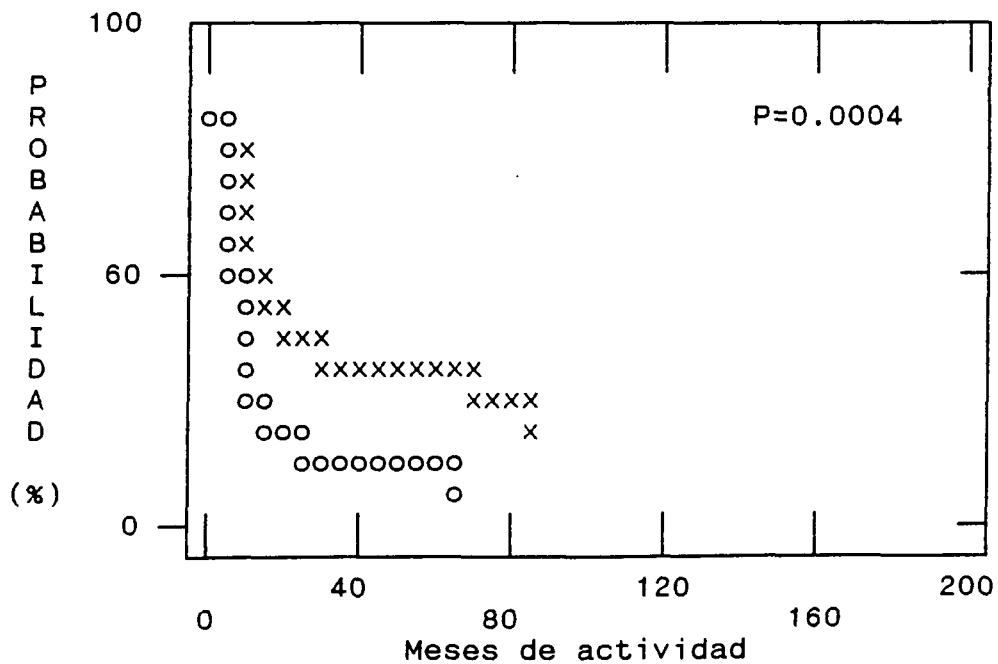




Fig.18: Artritis aguda  
 x: Si (n=8); o: No (n=185)

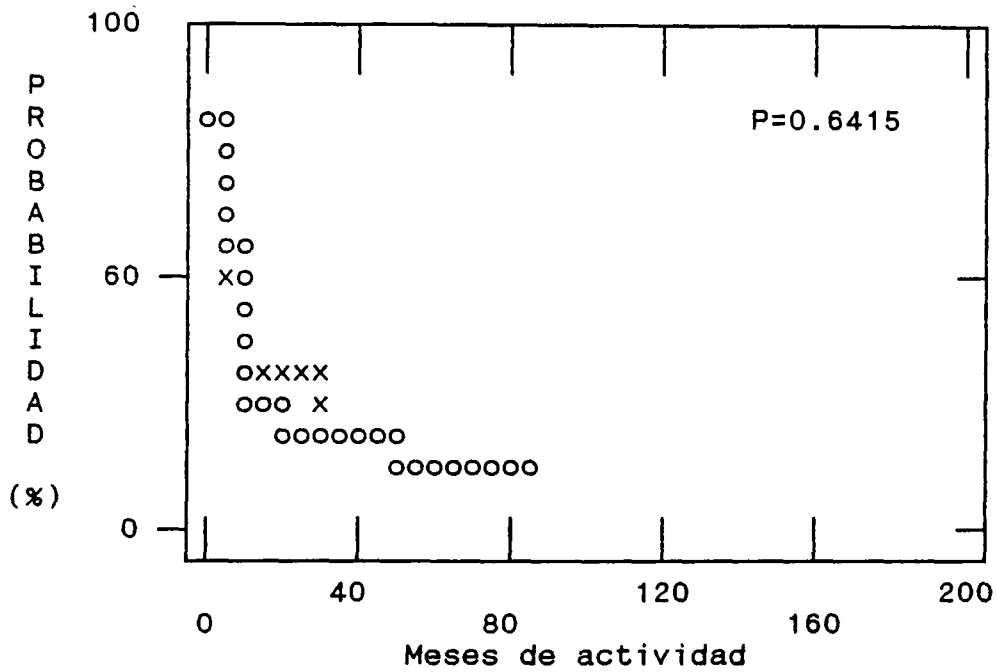


Fig.19: Afección parotídea  
 x: Si (n=12); o: No (n=181)

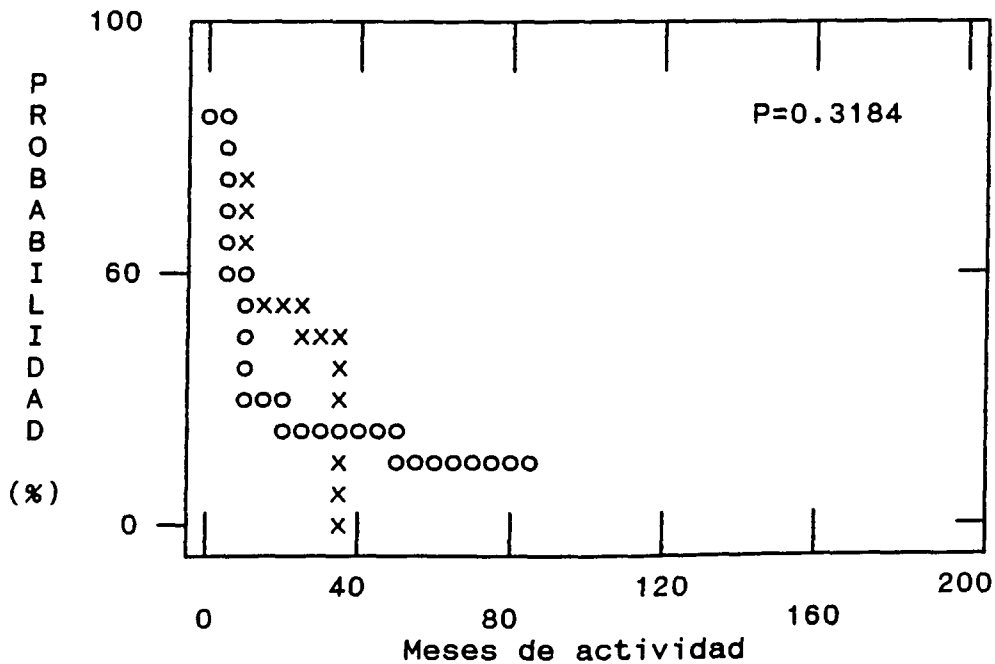


Fig.20: Afección de pares craneales  
 x: Si (n=9); o: No (n=184)

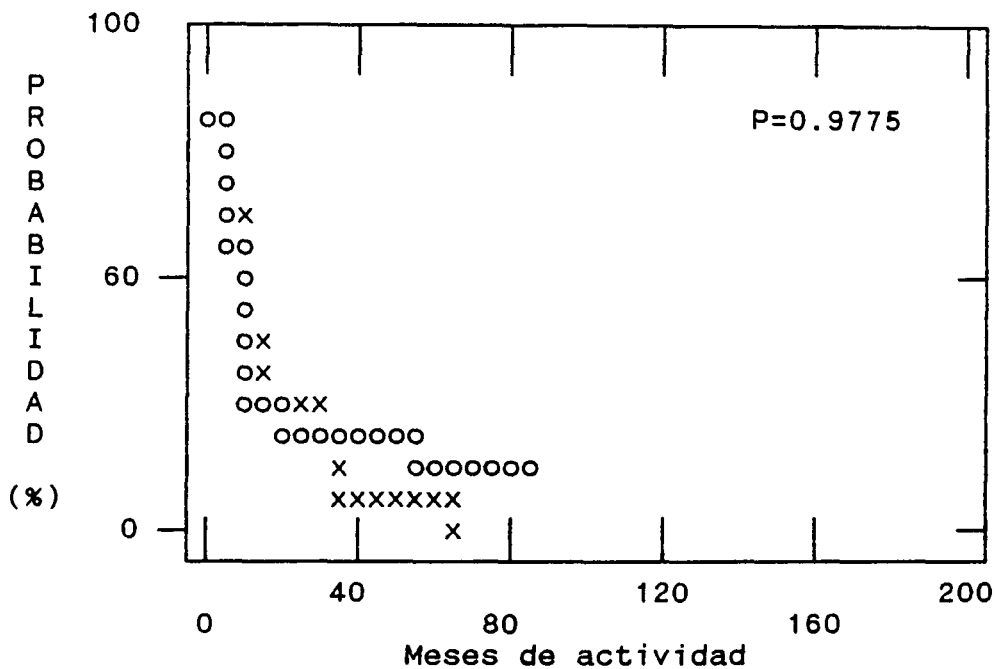


Fig.21: Adenopatías en la Rx tórax  
 x: Si (n=172); o: No (n=21)

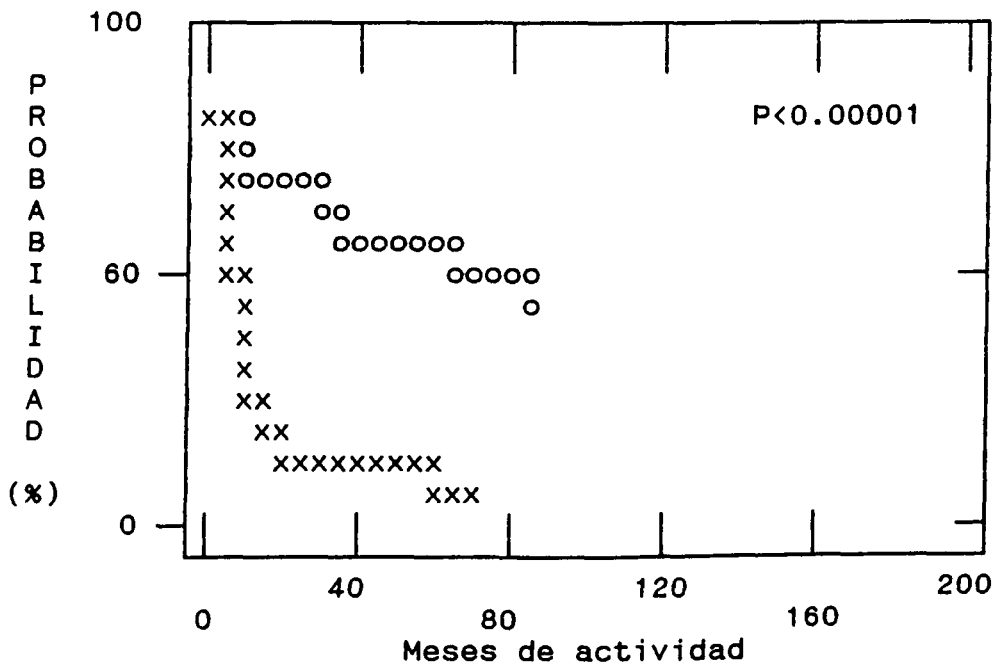


Fig.22: Infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax  
 x: Si (n=73); o: No (n=120)

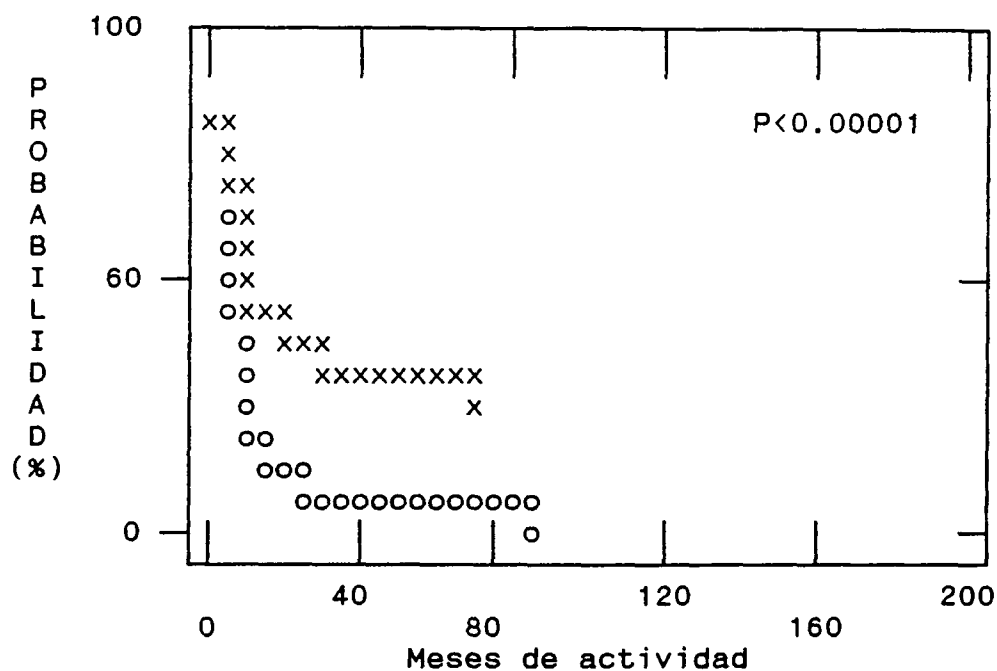


Fig.23: Alteraciones ECG asintomáticas  
 x: Si (n=17); o: No (n=176)

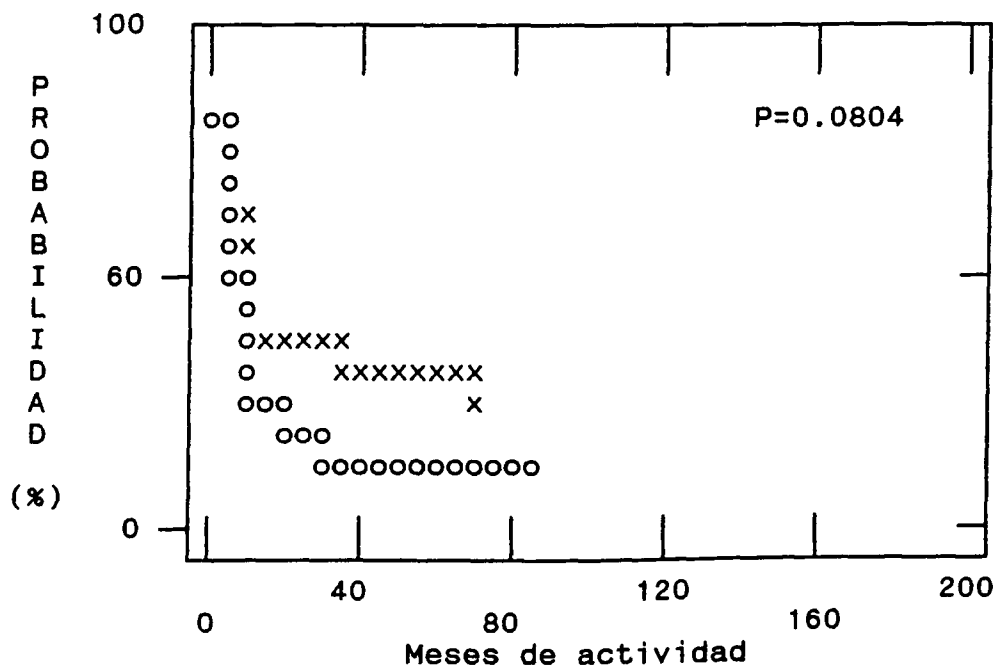


Fig.24: Linfopenia

x: Si (n=29); o: No (n=164)

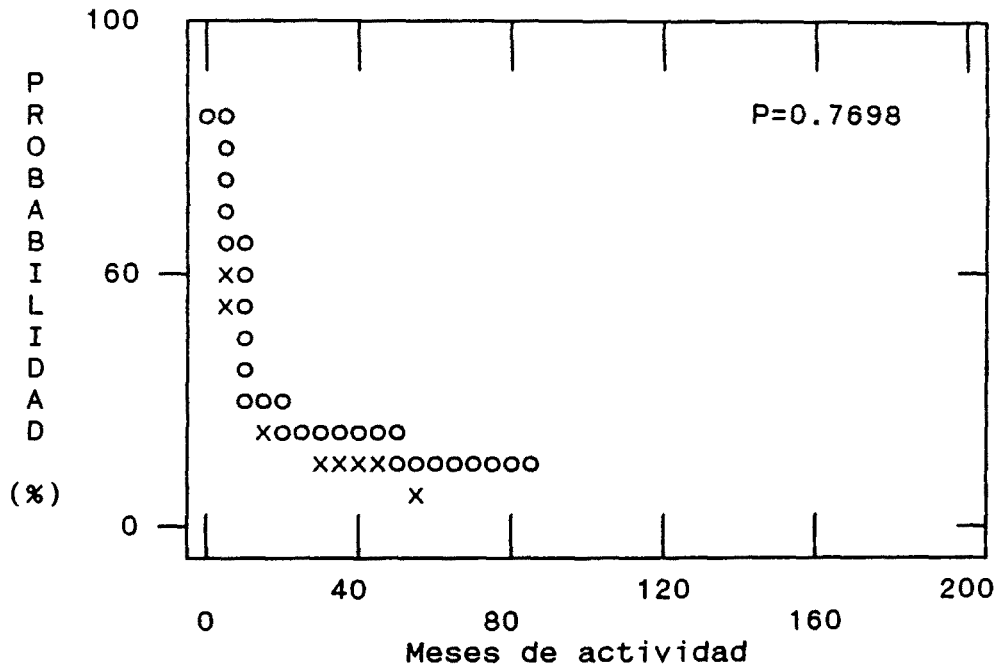


Fig.25: Hipergammaglobulinemia

x: Si (n=18); o: No (n=175)

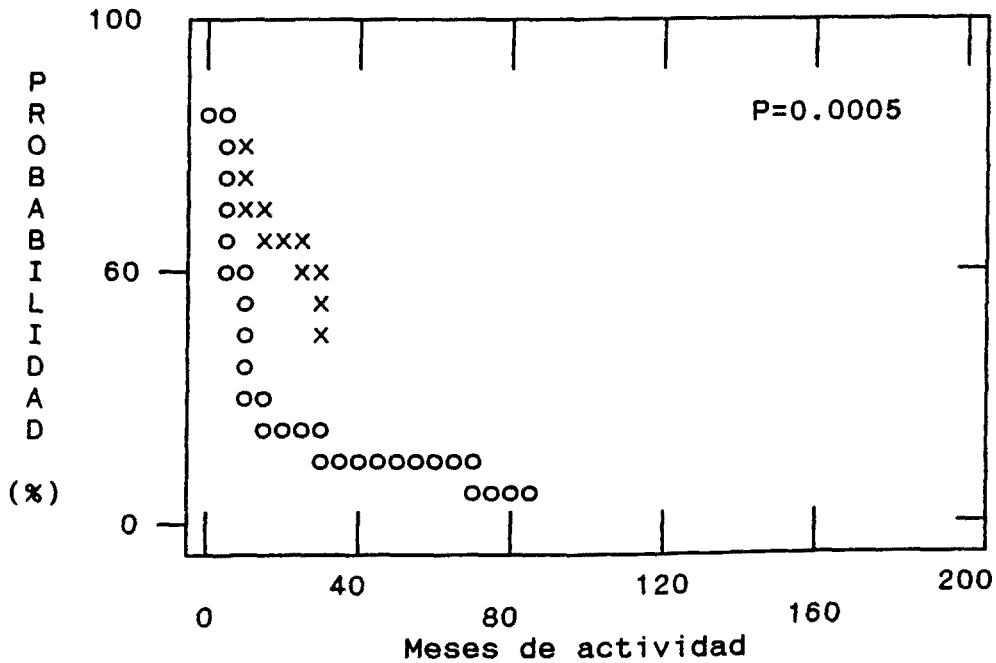




Fig.26: Nivel sérico de la ECA  $\geq 2$  DE  
 x: Si (n=81); o: No (n=75)

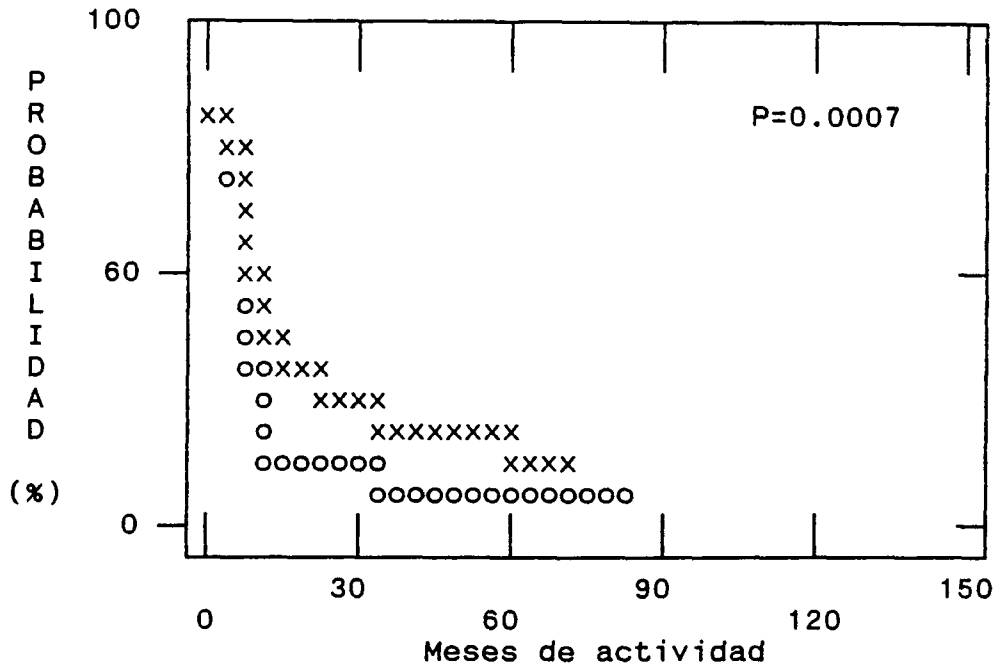


Fig.27: Captación galio adenopatías hilio-mediastínicas  
 x: Si (n=136); o: No (n=15)

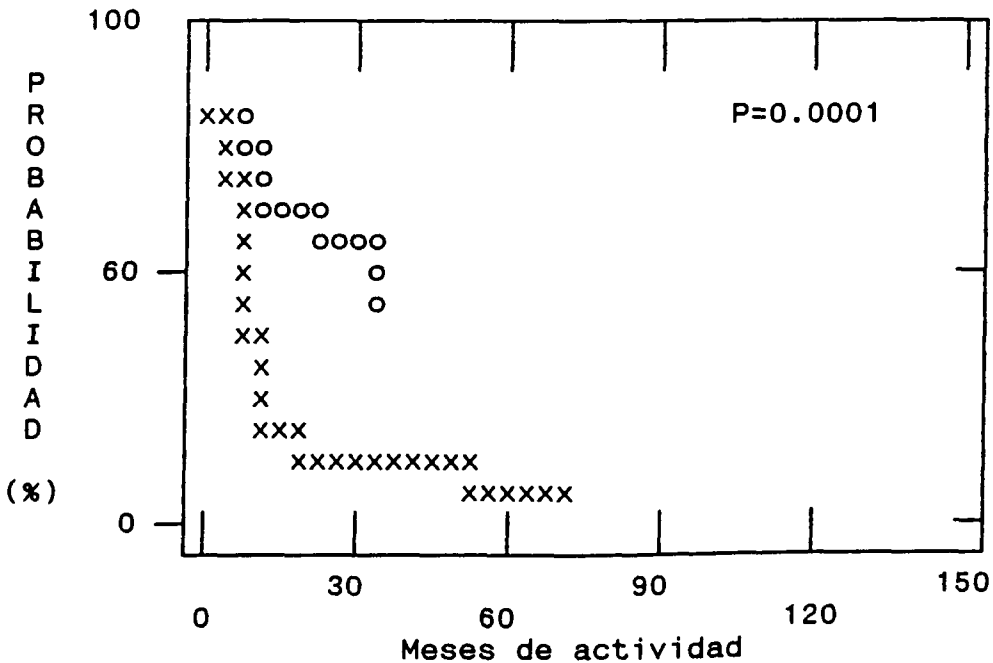


Fig.28: Captación galio parénquima pulmonar  
 x: Si (n=40); o: No (n=111)

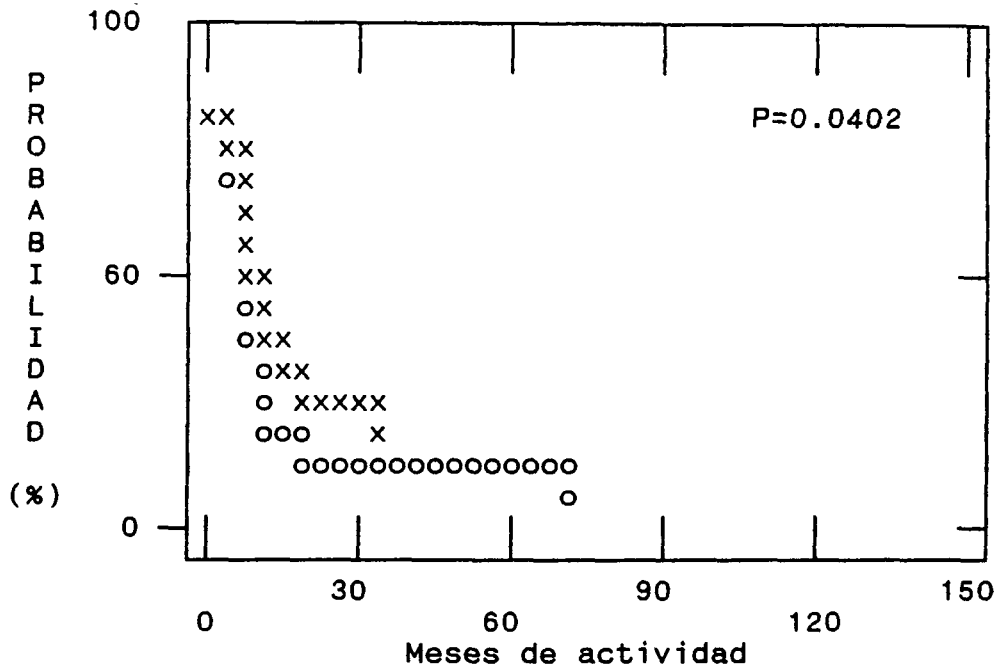


Fig.29: Capacidad vital  
 x: Normal (n=133); o: Disminuida (n=27)

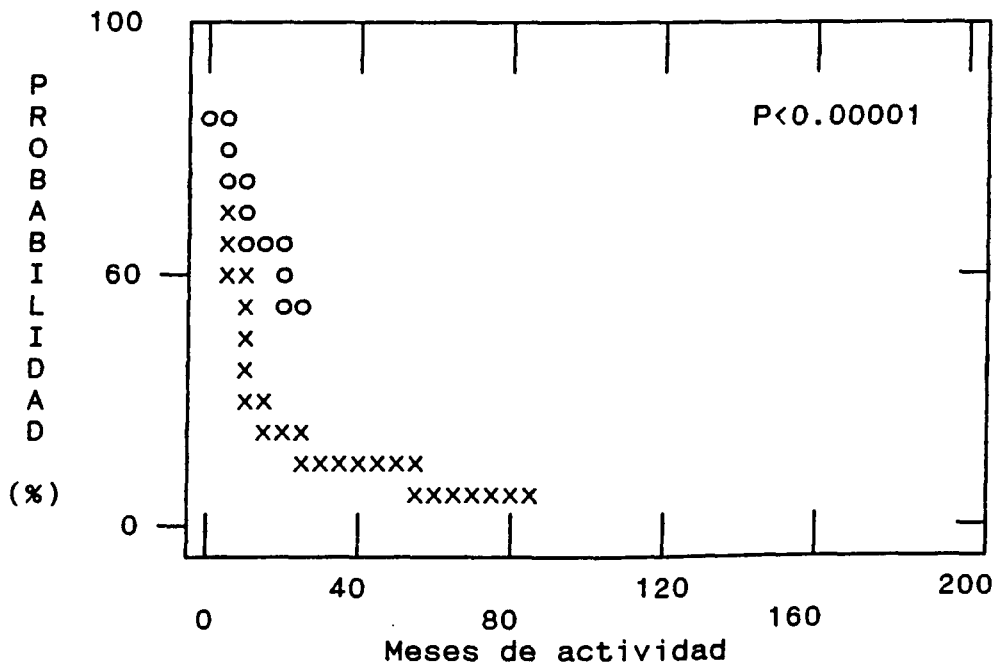
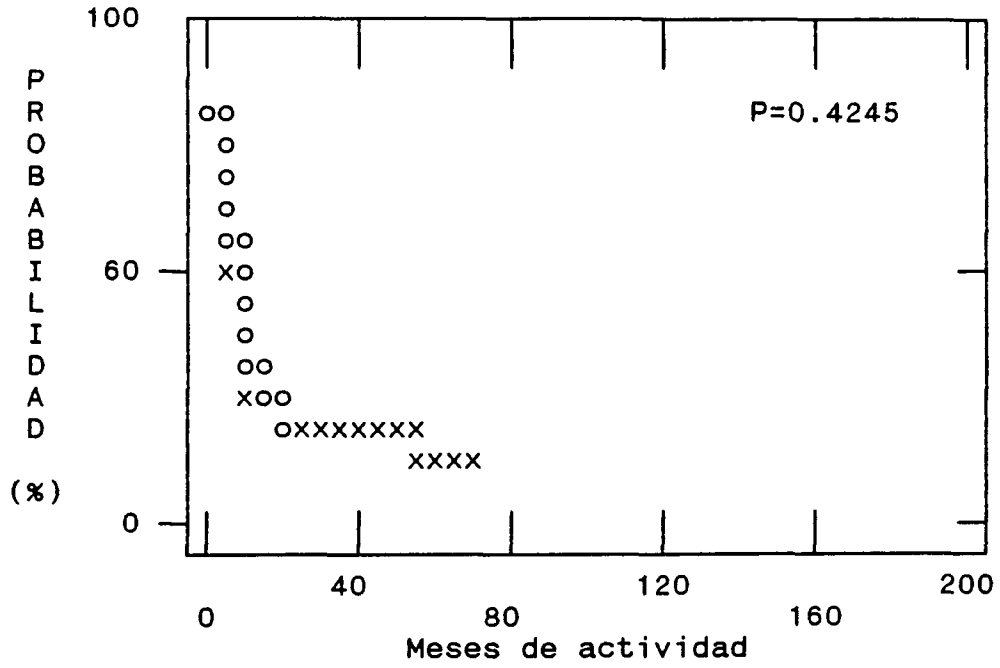


Fig.30: Test de difusión del CO  
x: Normal (n=111); o: Disminuido (n=23)



## 2.2. ANALISIS MULTIVARIANTE

En función de los dos tipos distintos de análisis univariantes efectuados, fueron realizados los análisis multivariantes. A partir de la "comparación de proporciones" se efectuó un "test de regresión logística múltiple" y a partir de las "curvas actuariales" se realizó un "test de Cox aplicado a curvas actuariales".

### 2.2.1. TEST DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE

Los resultados obtenidos mediante el test de regresión logística múltiple se exponen en la tabla XIX. Para efectuar dicho análisis multivariante se utilizó como variable dependiente la persistencia o ausencia de actividad de la sarcoidosis a los 2 años del diagnóstico. Como variables independientes se incluyeron todas aquéllas que con la "comparación de proporciones" habían obtenido significación estadística o se hallaban muy próximas a ella. En consecuencia, fueron analizadas las siguientes variables:

Sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, EN, lesiones oculares agudas, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax e hipergammaglobulinemia.

No se incluyeron, por representar una importante reducción de la muestra, las siguientes variables con las que también se había obtenido significación estadística: nivel sérico de la ECA, captación de galio-67 por las adenopatías hilio-mediastínicas y CV. Sin embargo, estas exploraciones sí se tuvieron en cuenta, a medida que fueron introducidas a lo largo de los años, en la definición de la variable dependiente "persistencia o ausencia de actividad a los dos años del diagnóstico de sarcoidosis". En consecuencia, el estudio efectuado fue esencialmente clínico, aunque también se incluían los datos referentes a radiología torácica, ECG y analítica básica.

Las variables que de una forma independiente de las demás contribuyeron significativamente ( $P < 0.05$ ) a un peor pronóstico, es decir, a la persistencia de actividad a los 2 años del diagnóstico, y ordenadas de mayor a menor significación estadística fueron las siguientes: ausencia de EN, edad  $\geq 40$  años, esplenomegalia e infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax.

La tabla XX muestra los diferentes riesgos relativos obtenidos mediante los análisis univariante y multivariante, para aquellas variables seleccionadas por el test de regresión logística con valor pronóstico independiente de presentar actividad a los 2 años del diagnóstico.

TABLA XIX. ANALISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES PRONOSTICOS DE PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS A LOS 2 AÑOS DEL DIAGNOSTICO (REGRESION LOGISTICA MULTIPLE). ESTUDIO CLINICO (155 CASOS).

VARIABLE (categoría alto riesgo)	COEFICIENTE DE REGRESION	ES*	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA	P
Ausencia de EN	1.5854	0.3215	23.82	12.72 - 44.61	<0.00001
Edad ≥40 años	1.0201	0.2939	7.69	4.35 - 13.58	0.0005
Esplenomegalia	1.5252	0.5386	21.12	7.47 - 59.69	0.0046
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax	0.6228	0.2771	3.47	2.04 - 5.89	0.02

\*ES: error estándar del coeficiente de regresión.

**Variable dependiente:** actividad a los 2 años del diagnóstico.

**Variabes independientes analizadas:** sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, eritema nudoso, lesiones oculares agudas, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx de tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax e hipergammaglobulinemia.

TABLA XX. COMPARACION DE RIESGOS DE LOS ANALISIS UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE DE AQUELLOS FACTORES SELECCIONADOS POR EL TEST DE REGRESION LOGISTICA MULTIPLE CON VALOR PRONOSTICO INDEPENDIENTE DE PRESENTAR ACTIVIDAD A LOS DOS AÑOS DEL DIAGNOSTICO (155 CASOS).

VARIABLE	CATEGORIA DE ALTO RIESGO	A. UNIVARIANTE RIESGO RELATIVO	A. MULTIVARIANTE	
			RIESGO RELATIVO	P
Eritema nudoso	Ausente	27.5	23.82	<0.00001
Edad	≥40 años	3.27	7.69	0.0005
Esplenomegalia	Presente	17.1	21.12	0.0046
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax	Presente	4.62	3.47	0.02

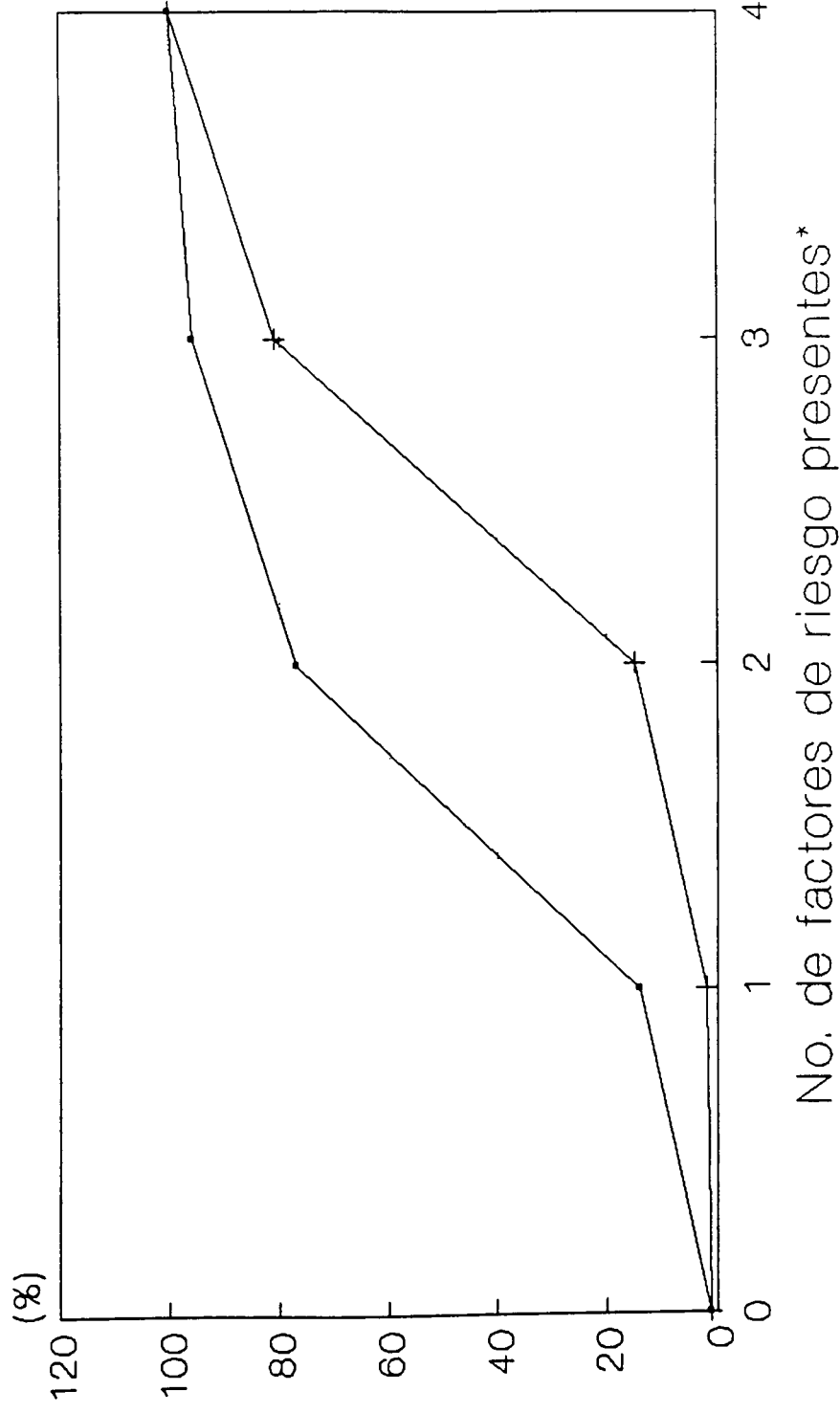
Mediante la aplicación de la Ecuación de Regresión Logística se puede obtener la probabilidad de persistir con sarcoidosis activa a los dos años del diagnóstico para cada paciente, en función del número y la combinación de los factores pronósticos presentes en dicho caso:

$$P_x = \frac{e^{(-0.26 + 1.58 \cdot EN + 1.02 \cdot Edad + 1.52 \cdot Espleno. + 0.62 \cdot Parénq. RxT.)}}{1 + e^{(-0.26 + 1.58 \cdot EN + 1.02 \cdot Edad + 1.52 \cdot Espleno. + 0.62 \cdot Parénq. RxT.)}}$$

En la figura 31 se representan las distintas probabilidades de persistir con sarcoidosis activa a los dos años, obtenidas mediante la ecuación de regresión logística. Según esta figura, la probabilidad ( $P_x \times 100$ ) de persistir con sarcoidosis activa a los dos años del diagnóstico cuando el paciente no presenta ningún factor pronóstico de los nombrados en la tabla XIX es de 0.6%. Cuando existe sólo un factor pronóstico, la probabilidad oscila entre un 2.25% y un 13.6%, según de cual se trate. Cuando existen dos y según las combinaciones posibles entre ellos, la probabilidad oscila entre un 15.4% y un 77%. Cuando existen tres, entre un 80.8% y un 96%. Finalmente, si un paciente presentara los cuatro factores pronósticos hallados en el análisis multivariante, tendría una probabilidad del 100% de persistir con actividad a los dos años. Sin embargo, ningún enfermo de nuestra casuística se hallaba en tal supuesto.



# FIG.31: PROBABILIDAD DE ACTIVIDAD A LOS 2 AÑOS



\* Ausencia de EN, Edad > 40 años,  
Esplenomegalia, Infiltrado pulmonar

## 2.2.2. TEST DE COX PARA CURVAS ACTUARIALES

El análisis multivariante para curvas actuariales se realizó con las variables que en el análisis univariante habían obtenido significación estadística (variables independientes). Como variable dependiente se utilizó la persistencia de sarcoidosis activa a lo largo del tiempo. Sin embargo, dado que cuando se incluían las variables que representaban a los marcadores de actividad se producía una reducción de la muestra total de pacientes, se efectuaron dos estudios distintos. El primero de ellos no incluía dichas exploraciones y representaba una muestra mayor de casos, siendo fundamentalmente un estudio clínico, aunque incluía las variables referentes a la radiología torácica, ECG y a la analítica básica. No obstante, en la definición de la variable dependiente "persistencia de actividad a lo largo del tiempo", sí se valoraron los marcadores de actividad a medida que fueron introducidos en el transcurso de los años. En el segundo estudio, el número de pacientes estudiados fue menor, dado que se incluyeron las variables representativas de los marcadores de actividad.

### 2.2.2.1. ESTUDIO CLINICO

Los resultados del estudio clínico obtenidos mediante el método multivariado de Cox aplicado a las curvas actuariales se

exponen en la tabla XXI. Las variables incluidas en este estudio fueron las siguientes:

Sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, EN, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax e hipergammaglobulinemia.

Las variables que de una forma independiente de las demás se asociaron significativamente ( $P < 0.05$ ) a una mayor probabilidad de persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo, ordenadas de mayor a menor significación estadística fueron las siguientes: ausencia de EN, presencia de infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax, esplenomegalia, edad avanzada y ausencia de adenopatías en la Rx tórax.

Mediante la aplicación de la Ecuación de Riesgo se puede calcular la "relación de riesgo" de persistir con sarcoidosis activa a lo largo del tiempo, en función de los valores de las variables presentes en un caso en relación a otro:

$$R.Riesgo = e^{[-0.865 \left(\frac{EN-1.37}{2}\right) - 0.637 \left(\frac{Parénq.RxT.-1.38}{2}\right) + (cont.) + 1.301 \left(\frac{Espleno.-1.93}{2}\right) - 0.019 \left(\frac{Edad-39.65}{50}\right) + 0.817 \left(\frac{Adenop.RxT.-1.89}{2}\right)]}$$

#### 2.2.2.2. ESTUDIO CLINICO Y DE MARCADORES DE ACTIVIDAD

Los resultados obtenidos mediante el análisis multivariante aplicado a curvas actuariales en el estudio clínico y de marcadores de actividad se exponen en la tabla XXII. Las variables incluidas en este estudio fueron las siguientes:

Sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, EN, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx tórax, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA, captación por las adenopatías hilio-mediastínica de galio-67, captación parenquimatosa pulmonar de galio-67 y CV.

Las variables que de una forma independiente de las demás se asociaron significativamente ( $P < 0.05$ ) a una mayor probabilidad de persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo, ordenadas de mayor a menor significación estadística fueron las siguientes: ausencia de EN, elevación del nivel sérico de la ECA y edad avanzada. Dado que las variables hipergammaglobulinemia ( $P = 0.05$ ), disminución de la CV ( $P = 0.06$ ) y sexo varón ( $P = 0.07$ ) se hallaban muy próximas a la significación estadística, se han incluido la tabla XXII.

La aplicación de la Ecuación de Riesgo permite calcular la "relación de riesgo" de persistir con sarcoidosis activa a lo

largo del tiempo, en función de los valores de las variables presentes en un caso en relación a otro:

$$\begin{aligned}
 & \left[ -1.018 \left( \frac{EN-1.35}{2} \right) - 0.024 \left( \frac{ECA-28.52}{30} \right) - 0.025 \left( \frac{Edad-39.58}{50} \right) + \right. \\
 R.Riesgo = e & \\
 & \left. + 0.909 \left( \frac{HiperG.-1.90}{2} \right) - 0.776 \left( \frac{C.vital-1.14}{2} \right) + 0.592 \left( \frac{Sexo-1.76}{2} \right) \right]
 \end{aligned}$$

TABLA XXI. ANALISIS DE LA PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS EN EL TIEMPO MEDIANTE EL METODO MULTIVARIADO DE COX APLICADO A LAS CURVAS ACTUARIALES. ESTUDIO CLINICO (193 CASOS).

VARIABLE PRONOSTICO	COEFICIENTE DE REGRESION	ES*	P	RIESGOS RELATIVOS		RELACION DE RIESGOS
				<u>Favorable</u> (inactiv.)	<u>Desfavorable</u> (actividad)	
Eritema nudoso						
Si/No	-0.8655	0.22	0.0001	1.36	0.57	2.38
Infiltrados parenquimatosos Rx tórax						
No/Si	-0.6373	0.20	0.001	1.26	0.66	1.90
Esplenomegalia						
No/Si	1.3018	0.47	0.006	1.10	0.30	3.66
Edad						
30 a./50 a.	-0.0195	0.007	0.006	1.20	0.81	1.48
Adenopatías Rx tórax						
No/Si	0.8177	0.38	0.03	1.09	0.48	2.27

\*ES: error estándar del coeficiente de regresión.

**Variable dependiente:** persistencia de actividad a lo largo del tiempo.

**Variables independientes analizadas:** sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, eritema nudoso, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx de tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax e hipergammaglobulinemia.

TABLA XXII. ANALISIS DE LA PERSISTENCIA DE ACTIVIDAD DE LA SARCOIDOSIS EN EL TIEMPO MEDIANTE EL METODO MULTIVARIADO DE COX APLICADO A LAS CURVAS ACTUARIALES. ESTUDIO CLINICO Y DE MARCADORES DE ACTIVIDAD (116 CASOS).

VARIABLE PRONOSTICO	COEFICIENTE DE REGRESION	ES*	P	RIESGOS RELATIVOS		RELACION DE RIESGOS
				Favorable (inactiv.)	Desfavorable (actividad)	
Eritema nudoso Si/No	-1.0188	0.32	0.001	1.42	0.51	2.78
Edad 30 a./50 a.	-0.0253	0.009	0.007	1.27	0.76	1.67
Nivel sérico ECA 15 U/ml/30 U/ml	-0.0249	0.01	0.02	1.40	0.96	1.45
Hipergammaglobulinemia No/Si	0.9095	0.47	0.05	1.09	0.44	2.47
Capacidad vital Normal/	-0.7761	0.41	0.06	1.11	0.51	2.17
Sexo Mujer/Varón	0.5927	0.33	0.07	1.15	0.63	1.8

\*ES: error estándar del coeficiente de regresión.

Variable dependiente: persistencia de actividad a lo largo del tiempo.

Variables independientes analizadas: sexo, edad, fiebre, síndrome respiratorio, eritema nudoso, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, adenopatías en la Rx de tórax, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, hipergammaglobulinemia, nivel sérico de la ECA, captación hilio-mediastínica de citrato de galio-67, captación parenquimatosa pulmonar de citrato de galio-67 y capacidad vital.

## DISCUSSION



## 1. ASPECTOS CLINICOS DE LA SARCOIDOSIS

El dato más destacado de la casuística de sarcoidosis estudiada es el elevado número de casos que cursan con EN, que con 131 pacientes del total de los 209 representan un 62.7%. Ello puede ser debido a que en nuestro hospital, ante un EN o una inflamación periarticular de tobillos, existe un gran interés en descartar sarcoidosis. Por otro lado, el Servicio que centraliza los casos de Sarcoidosis es el de Medicina Interna, y a pesar de recibir enfermos con formas endotorácicas sin EN procedentes del Servicio de Neumología, la existencia en nuestro hospital de los Servicios de Reumatología y Dermatología incrementa, probablemente, el número de casos con EN diagnosticados de Sarcoidosis. Sin embargo, en la serie conjunta de nuestros pacientes con la de otros hospitales de Barcelona, publicada recientemente, la frecuencia de formas con EN disminuye hasta un 48% y ello puede ser debido a que en estos hospitales son los Servicios de Neumología los que centralizan y aportan en mayor número la casuística de Sarcoidosis (21).

En cualquier caso es evidente que la forma clínica con EN es la más frecuente en nuestro medio. Además, con estos mismos casos, nuestro grupo comprobó la existencia de una aglomeración primaveral del síndrome de Löfgren, con una diferencia altamente significativa respecto a su incidencia en otras estaciones del año (20,22). Este hallazgo apoyaría la hipótesis de un posible

factor o factores ambientales en la etiología de la enfermedad y tal vez en el hecho de su mayor incidencia en nuestra área geográfica. Esta elevada frecuencia de las formas con EN también se observa en la serie del propio Löfgren en Estocolmo con un 53% de los casos (202) y, en menor grado, en Inglaterra con un 28-33% (78,140,235) y contrasta con su escasa frecuencia en las series americanas, sobre todo en las que incluyen pacientes de raza negra, o cuando se compara con las series mundiales más importantes de sarcoidosis (130,140,222,252,313).

La asociación del síndrome de Löfgren con el sexo femenino ya es conocida (201-204) y probablemente sea la causa del elevado número de mujeres de nuestra serie, así como de que nuestra edad media sea superior a la de otras series, pues se observa una mayor incidencia para las mujeres entre los 30 y 60 años, mientras que para los hombres se sitúa entre los 20 y 40 años. Es igualmente probable que sea la causa del mayor número de casos con estadio I en la Rx de tórax, seguidos de los que presentan estadio II, dada la asociación de esta forma clínica con estos estadios radiológicos (tablas XII y XIII). Por otro lado, es raro que se acompañe de manifestaciones sistémicas o extratorácicas de la enfermedad (tabla XII).

En el estudio realizado en el que se comparan en el momento del diagnóstico las sarcoidosis con EN con las que cursan sin EN, se observa que la gran mayoría de variables estudiadas mediante

análisis univariante son altamente significativas (tabla XIV). En este sentido es de destacar la asociación clara a las formas con EN de las categorías: mujer, presencia de adenopatías en la Rx de tórax, menor frecuencia de infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, mayor frecuencia de nivel sérico normal de la ECA, hipercaptación de galio por las adenopatías hilio-mediastínicas y muy escasa incidencia de persistencia de actividad de la enfermedad y de persistencia de alteraciones en la Rx de tórax a los dos años del diagnóstico. En contraste, las siguientes categorías se asocian en mayor grado con las formas sin EN: presencia de infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, fiebre, lesiones cutáneas distintas del EN, adenopatías periféricas, hepatomegalia, esplenomegalia, afección de pares craneales, alteraciones ECG asintomáticas, hipergammaglobulinemia, elevación del nivel sérico de la ECA, hipercaptación del galio a nivel del parénquima pulmonar, disminución de la CV, mayor necesidad de tratamiento con corticoides y mucha mayor incidencia de persistencia de actividad y de persistencia de alteraciones en la Rx de tórax, a los dos años del diagnóstico. Estos resultados sugieren, con una base estadística, que el síndrome de Löfgren podría ser una entidad bien diferenciada del resto de la sarcoidosis.

El importante predominio en nuestra serie de las formas con EN respecto de las formas SA sin EN o de las formas crónicas, le imprime un carácter global de benignidad y de buen pronóstico.

Por tanto, es necesario hacer énfasis en la especial problemática que sobre el pronóstico y sus implicaciones sobre el tratamiento plantean las dos últimas formas clínicas citadas en contraste con el síndrome de Löfgren.

Las demás formas clínicas de sarcoidosis de nuestra casuística están constituidas por 49 casos (23.4%) de formas consideradas en el momento del diagnóstico como SA sin EN y 29 casos (13.9%) de formas crónicas (tabla II). Estas formas clínicas se asocian en mayor medida a los estadios radiológicos II, III y 0 (tabla XIII) y a manifestaciones clínicas sistémicas o extratorácicas. Asimismo y tal como se ha comentado en el párrafo anterior, presentan importantes diferencias significativas respecto a las formas con EN (tablas XII y XIV). Es de destacar que en todos estos casos sin EN se obtuvo diagnóstico anatomopatológico o un test de Kveim positivo.

La AFECCION ENDOTORACICA se produce en un 96.1% de los casos, un porcentaje ligeramente superior al 92% de la media mundial (140), con un claro predominio de los estadios I (59.3%), respecto a los estadios II (30.1%) y III (6.7%) (tabla III). Aunque, como ya se ha comentado con anterioridad, estos resultados se deban en gran parte al elevado número de formas con EN, concuerdan en líneas generales con los hallados en la literatura, aún en series en las que el síndrome de Löfgren es poco frecuente (130,222,235,252,313), si bien respecto a la media

mundial, se observa un ligero aumento de formas con estadio I (59.3% vs. 51%), igual número de estadios II (30.1% vs. 29%) y menor frecuencia de estadios III (6.7% vs. 12%) (140).

La mayoría de MANIFESTACIONES EXTRATORACICAS se asocian a formas SA sin EN o a formas crónicas (tablas XII y XIV). Si bien en líneas generales, su frecuencia y tipo (tabla IV) son similares a las de las descritas en la literatura, destaca en nuestra serie la mayor frecuencia de lesiones cutáneas de carácter agudo distintas del EN, en contraste con la práctica inexistencia de las de carácter crónico. Por otro lado, también es remarcable la menor incidencia de afección ocular, a pesar de efectuar de forma rutinaria examen oftalmológico completo (140).

## 2. MARCADORES DE ACTIVIDAD

Aunque la presencia de actividad de la sarcoidosis, tal y como se expuso en el capítulo de Material y Métodos, se determinó mediante la valoración conjunta a lo largo del tiempo de datos clínicos, radiológicos y de los marcadores de actividad propiamente dichos, los marcadores de actividad más valorados en la literatura actual son el nivel sérico de la ECA, la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67, el funcionalismo respiratorio y el lavado broncoalveolar, y a ellos nos referiremos en este apartado.

En cuanto al NIVEL SÉRICO DE LA ECA llama la atención en nuestra serie que en el momento del diagnóstico sólo se hallan niveles  $\geq 2$  DE en algo más de la mitad de los casos (51.5%) (tabla V). Ello es debido a la poca frecuencia de su elevación en las formas con EN (43.7%), respecto a las formas SA sin EN (69.2%) y a las formas crónicas (57.1%) (tabla XII), de modo que comparando las proporciones de estos dos últimos grupos con el grupo con EN se obtiene una diferencia altamente significativa ( $P=0.0086$ ) (tabla XIV). Igualmente, se observa una mayor elevación del nivel sérico de la ECA en relación a los estadios radiológicos II (66.7%) y III (75%), respecto a los estadios I (43.8%), tal vez por la mayor asociación de este último con el EN (tabla XIII). Estos resultados son similares a los de la literatura, tanto los de la serie en general, como los referidos al fenómeno ya descrito de la menor elevación inicial de la ECA sérica en las formas con EN (3,223,268,269,273,348,355).

La mayor limitación del valor del nivel sérico de la ECA en la sarcoidosis viene dada por sus importantes variaciones en la sensibilidad. Según las distintas series de la literatura, ésta oscilaría entre un 34% y un 100%, de forma que sólo sería útil en la monitorización del curso evolutivo de la enfermedad en los casos que tuvieran valores iniciales elevados (191,237,273,339). Sin embargo, desde el descubrimiento de la existencia de un inhibidor sérico de la ECA en alrededor de un 25% de pacientes con sarcoidosis y de la posibilidad de eliminar su efecto

inhibitorio, la frecuencia de la elevación sérica de la ECA puede aumentar hasta un 90% (191,198). Asimismo, DeRemee halló que al tratar con corticoides a pacientes con niveles iniciales de ECA sérica considerados normales, éstos disminuían progresivamente, de forma que el nivel sérico de ECA obtenido después del tratamiento era considerado el basal real. Ello sugiere que la normalidad del nivel sérico de la ECA puede ser variable según los individuos, lo que sería una limitación más en la interpretación de los resultados referentes a la ECA en pacientes con sarcoidosis u otras enfermedades (75). Finalmente, algunos autores han sugerido que la elevación inicial del nivel sérico de la ECA podría ser predictora de mal pronóstico (75,270).

En cuanto a la GAMMAGRAFIA PULMONAR CON CITRATO DE GALIO-67, es de destacar en nuestra serie el elevado número de casos (71%) con hipercaptación de (+++) a nivel de las adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha, mientras que un porcentaje similar (73.5%) no capta a nivel de parénquima (tablas VI y VII). Ello configura un tipo de distribución del trazador muy característica de la sarcoidosis, por lo que algunos autores hablan en las formas de presentación de la enfermedad de "síndrome clínico-radiológico-gammagráfico sugestivo de sarcoidosis" (13). Probablemente ello es debido a que la hipercaptación adenopática se asocia a las formas con EN, mientras que la captación a nivel del parénquima lo hace con las formas sin EN.

Por otro lado, la distribución por estadios gammagráficos no se correlaciona plenamente con los estadios radiológicos (tablas VIII y XIII), de forma que en ocasiones la gammagrafía detecta alteraciones en donde no lo hace la radiografía o viceversa. Estos datos mostrando la falta de correlación radiológico-gammagráfica también se hallan expuestos formando parte de la serie más amplia de tres hospitales de Barcelona, publicada recientemente (21) y este hecho ha sido igualmente corroborado por otros autores (200). De hecho, la impresión de la mayoría de los estudios es que la gammagrafía pulmonar con galio es más sensible, a pesar de su poca especificidad, que la Rx de tórax y, en consecuencia, un importante complemento de ésta para objetivar mejor la afección parenquimatosa pulmonar y adenopática hilio-mediastínica, en pacientes con sarcoidosis endotorácica (21,26, 250,259).

En nuestra serie y al igual que se ha descrito en la literatura, las dos pruebas de funcionalismo respiratorio estudiadas, la CAPACIDAD VITAL y el TEST DE DIFUSION DEL MONOXIDO DE CARBONO, se alteran con poca frecuencia (16.6% y 16.9% respectivamente) y en grados relativamente moderados de restricción y de alteración en el intercambio gaseoso (tablas IX y X) (35,211,212,360).

Asimismo, puede observarse que la disminución de la CV es más frecuente en las formas SA sin EN y en las formas crónicas



(tabla XII), y que la disminución de la TLCO lo es sobre todo en estas últimas. Tal como han descrito otros autores, aunque existe poca correlación entre los estadios radiológicos y las PFR (52,60,224,308), en nuestra serie, la mayor incidencia de disminución de la CV y de la TLCO ocurre en los estadios II y III, aunque hay que destacar que a pesar de ello la mayoría de pacientes con estos estadios, sobre todo los de estadio II, presentan un funcionalismo respiratorio normal (tabla XIII).

En consecuencia, dado que las PFR en la sarcoidosis se alteran con relativa poca frecuencia y son poco específicas, hasta el momento actual su mayor utilidad consiste en que en los casos en que se hallen alteradas serán un buen parámetro de seguimiento del curso de la enfermedad y uno de los principales elementos de valoración en la indicación de tratamiento con corticoides en la sarcoidosis endotorácica (71).

En nuestra serie, el LAVADO BRONCOALVEOLAR se practicó a pocos pacientes debido a su reciente introducción y a que es una exploración no siempre indicada en la sarcoidosis. A pesar de ello destaca que en la mayoría de nuestros casos (63.6%), se halla alveolitis de alta intensidad (linfocitosis en el líquido recuperado del LBA >28%) (tabla XI).

Asimismo y tal como ya se ha señalado en la literatura (21, 37,47,333,355) se puede observar que en un elevado porcentaje de

estadios I (62.5%), es decir, con parénquima pulmonar normal en la Rx de tórax, ya existe este grado de alveolitis, al igual que ocurre con los estadios II (66.7%) o III (1 caso que representaba el 100% de este estadio) (tabla XIII). Al igual que otros autores también se constata un alto índice de linfocitosis en el síndrome de Löfgren (347), de forma que el 53.8% de casos con EN a los que se practicó LBA presentan alveolitis de alta intensidad y el 23.1% un grado de linfocitosis entre 14-28%. Asimismo, el 71.4% de las formas SA sin EN presentan linfocitosis >28% al igual que los 2 únicos casos de formas crónicas.

Estos datos, aunque escasos, sugieren que, en la sarcoidosis, el LBA es más sensible que la Rx de tórax, ya que detecta la presencia de alveolitis independientemente de la existencia de lesiones radiológicas en el parénquima pulmonar. Sin embargo, esta afirmación podría ser prematura ya que los resultados de estudios más amplios publicados en la literatura son discordantes al respecto (41,47,55,41,285,338,342).

### **3. ASPECTOS EVOLUTIVOS**

Los aspectos evolutivos relacionados con la mayoría de los datos clínicos, radiológicos y de los marcadores de actividad han sido analizados estadísticamente desde el punto de vista de su valor pronóstico y los resultados se comentarán en el apartado de

la discusión de los resultados estadísticos. Aquí nos limitaremos a revisar algunos aspectos evolutivos relacionados con la forma clínica y el estadio radiológico.

En cuanto a la catalogación de las formas clínicas al inicio de la enfermedad, puede observarse que en gran parte éstas se correlacionan con la evolución posterior. En este sentido, nuestra serie corrobora el carácter benigno de las formas con EN, ya que el grado de persistencia de actividad a los dos años del diagnóstico (4.3%) es incluso inferior al de la serie de Neville (16%) (235). En cambio, en las formas crónicas la persistencia de actividad a los dos años ocurre en el 91.3% de los casos. En los pacientes en los que la evolución se manifiesta como más incierta son aquellos que habían sido catalogados como formas SA sin EN, ya fueran formas endotorácicas puras o acompañadas de manifestaciones sistémicas, ya que el 35% de los casos persisten con enfermedad activa dos años después del diagnóstico y en algunos adopta claramente un carácter crónico (tabla XII).

La administración de un tratamiento con corticoides se realizó en función de la gravedad de las distintas formas clínicas, de modo que mientras que de las formas crónicas se trataron hasta un 76.6%, de las que presentaron EN sólo lo fueron el 11.5% (tabla XII). Sin embargo, llama la atención que más de la mitad (54%) de los pacientes que recibieron tratamiento esteroideo persisten con enfermedad activa a los dos años del

diagnóstico (tabla XVI). Estos resultados son similares a los expuestos por Neville, en el sentido de que podrían inducir a pensar que los corticoides tendrían un efecto adverso en la sarcoidosis (235). Sin embargo, es obvio que ello es una conclusión errónea ya que, a pesar de desconocer su efecto real sobre la historia natural de la enfermedad, la experiencia demuestra que al menos alivian la sintomatología y mejoran la función respiratoria (15,339). No obstante, estos datos también serían indicativos del hecho ya comentado en la literatura de que, probablemente, la evolución a largo plazo de la mayoría de los pacientes con sarcoidosis es poco influenciada por la terapia esteroidea (71).

Todo ello nos induce a pensar que en la sarcoidosis, el verdadero problema para establecer un pronóstico e indicar un tratamiento se plantea en las formas sin EN, fundamentalmente en las formas endotorácicas puras o acompañadas de otras manifestaciones sistémicas y cuya evolución es imprevisible. En este sentido, hasta la actualidad los autores no han sido capaces de identificar en el momento del diagnóstico aquellos pacientes de alto riesgo que pueden beneficiarse de un tratamiento intensivo con corticoides, a pesar de que por otro lado sea también una incógnita el efecto real de éstos sobre la historia natural de la enfermedad.

En cuanto a los aspectos radiológicos hay que destacar la

mala evolución, en el sentido de mayor incidencia de enfermedad activa a los dos años del diagnóstico, que siguen los pacientes con afección del parénquima sin adenopatías concomitantes y, aunque en menor grado, los que presentan exclusivamente enfermedad extratorácica (estadío 0). En cambio, la presencia de adenopatías hiliares bilaterales y/o paratraqueal derecha indica una buena evolución, aunque cuando se acompañan de infiltrados parenquimatosos ésta es más incierta (tablas XIII y XVI). La evolución radiológica según los estadios en el sentido de la mejor resolución del estadio I respecto al II y al III es similar a la hallada en la literatura (106,140,235,252,289,313,318).

En cada estadio, el grado de persistencia de actividad de la enfermedad a los dos años del diagnóstico es similar aunque no igual al de la persistencia de las lesiones radiológicas en cada uno de ellos en el mismo período de tiempo (tablas XIII, XV y XVI). Ello sería indicativo de que en líneas generales existe una correlación bastante aproximada aunque no exacta entre resolución radiológica e inactividad de la enfermedad, hecho por otra parte lógico dado que la actividad de la sarcoidosis es un concepto más amplio que la presencia de alteración radiológica y que por otro lado pueden existir casos inactivos con lesiones radiológicas de carácter residual. Este grado tan aproximado de correlación puede observarse también al comparar, en el resto de parámetros expuestos en las tablas XV y XVI, los porcentajes de resolución radiológica e inactividad de la enfermedad a los dos años del

diagnóstico y corrobora lo hallado por otros autores (235).

#### 4. FACTORES PRONOSTICOS

Durante los últimos treinta años diversos estudios han revisado aspectos relacionados con el pronóstico de la sarcoidosis. Sin embargo, la mayoría de ellos lo hacían mediante la observación de la evolución seguida por determinados aspectos parciales de la enfermedad, sin una definición precisa del concepto del pronóstico en esta entidad y sin aplicar una metodología estadística adecuada (75,78,101,106,112,120,125,131,135,130,140,157,159,204,208,222,235,252,270,289,317,318,330). Únicamente en uno de ellos se efectuaba una revisión amplia de los factores pronósticos clínico-radiológicos de la sarcoidosis en el momento del diagnóstico. Pero para ello los autores se limitaban a analizar los porcentajes de remisión de la enfermedad a los dos años del diagnóstico en función de cada dato clínico y radiológico, sin efectuar ningún análisis estadístico de tipo multivariante que permitiera extraer el valor pronóstico independiente de las variables analizadas (235). Por otro lado, sólo en otro estudio se utilizó una metodología de regresión logística múltiple, pero las variables analizadas no reflejaban de forma clara los distintos hallazgos posibles de la enfermedad (125). Recientemente, Simon y cols. propusieron la realización de un estudio utilizando una metodología similar mediante análisis

de regresión múltiple de datos clínicos y de laboratorio para obtener un índice de actividad y un índice pronóstico de la enfermedad (317). Sin embargo, hasta el momento actual los resultados no han sido publicados.

Por este motivo y en base a la importante casuística de que disponíamos, a la actual aceptación en la literatura médica en general de la utilidad de esta metodología estadística en cuanto a analizar aspectos pronósticos de las enfermedades, y a la escasez y heterogeneidad de los estudios previos existentes sobre el tema utilizando esta metodología, hemos creído conveniente analizar los factores pronósticos de la sarcoidosis mediante los datos disponibles en el momento del diagnóstico utilizando técnicas estadísticas multivariantes y que además permitieran tener en cuenta el factor tiempo en la evolución de la enfermedad.

Una de las principales dificultades en el diseño de este estudio ha consistido en la definición del "pronóstico" en la sarcoidosis. En nuestra opinión, la que se ajusta mejor a la realidad y a la vez es útil para realizar este tipo de análisis estadísticos, es la que define el pronóstico como la "persistencia de la actividad de la enfermedad en el transcurso del tiempo". Chrétien y cols. definieron la actividad como la "formación continuada de granulomas" (48,50). En base a este concepto y a nuestra experiencia clínica, la actividad de la

sarcoidosis fue definida para este estudio como la "presencia de datos clínicos y/o radiológicos y/o en los marcadores de actividad persistentes o cambiantes en el tiempo". La limitación que presenta esta definición es que tiende a homogeneizar el concepto de actividad entre los distintos casos y a hacer uniforme su grado de repercusión clínica, cuando en realidad sólo algunos de los pacientes con sarcoidosis clínicamente activa progresan hacia una enfermedad crónica e incapacitante.

En nuestro estudio se han efectuado tres análisis multivariantes distintos, dos de ellos de carácter clínico (aunque se incluían Rx tórax, ECG y analítica básica) y el tercero incluyendo además a los marcadores de actividad (nivel sérico de la ECA, gammagrafía pulmonar con galio-67 y funcionalismo respiratorio).

La razón por la que se han realizado dos análisis de factores pronósticos de carácter clínico es que se han utilizado dos metodologías multivariantes distintas. En el primero de ellos se estudiaron los factores pronósticos en el momento del diagnóstico (variables independientes) que intervenían en la persistencia de actividad de la sarcoidosis a los dos años de efectuado éste (variable dependiente), mediante un test de regresión logística múltiple. En este análisis no se incluyeron las variables que reflejaban los marcadores de actividad porque al no haberse practicado a todos los pacientes suponían una



importante reducción de la muestra. El motivo por el que se ha utilizado este período de dos años, es que ha sido frecuentemente utilizado en la literatura como punto de referencia para catalogar de crónica una sarcoidosis (145,235,263,330,339).

En el segundo de los análisis estadísticos, también de carácter clínico (incluyendo Rx tórax, ECG y analítica básica), se estudiaron los factores pronósticos en el momento del diagnóstico (variables independientes) que intervenían en la persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo (variable dependiente) mediante un análisis multivariado de Cox para curvas actuariales. Para ello se utilizaron las mismas variables que en el primer estudio y, tal como se ha explicado en el apartado de "Material y Métodos Estadísticos", las "curvas actuariales" representaban en realidad "curvas de persistencia de actividad de la sarcoidosis en el transcurso del tiempo". Creemos que esta metodología es original en el estudio del pronóstico de la sarcoidosis y está siendo utilizada en el momento actual en la literatura médica para estudiar aspectos relacionados con el pronóstico de otras muchas enfermedades. Este método permitió estudiar un número mayor de casos que el test de regresión logística múltiple, concretamente aquellos cuyo seguimiento era inferior a dos años y superior a tres meses, y reflejaba con mucha mayor exactitud lo que sucedía con la actividad de la sarcoidosis en cada momento de su curso evolutivo y de manera indefinida en el tiempo, mientras persistiera la actividad de la

enfermedad.

Finalmente, y gracias al mayor número de casos estudiados, se pudo reunir una casuística suficiente para efectuar, mediante otro análisis multivariado de Cox para curvas actuariales, un tercer estudio de los factores pronósticos que además de las variables analizadas en los estudios anteriores (clínica, Rx tórax, ECG y analítica básica) incluía a los principales marcadores de actividad (ECA, galio y PFR), a excepción del LBA. En nuestra opinión, este estudio es el más completo de los realizados.

En el primero de los análisis multivariantes efectuados, el test de regresión logística múltiple, se incluyeron como variables independientes aquéllas que mostraron significación estadística mediante el test de comparación de proporciones (tabla XVII), mientras que la variable dependiente era la persistencia de actividad de la sarcoidosis a los dos años del diagnóstico. En el análisis multivariante se obtiene significación estadística de persistencia de sarcoidosis activa a los dos años del diagnóstico en las siguientes variables: ausencia de EN, edad  $\geq 40$  años, esplenomegalia e infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax (tabla XIX). Con la metodología utilizada, se ha extraído el posible factor de interrelación entre dichas variables, ya que están ajustadas con el resto de

variables incluidas en el modelo matemático de regresión y, por tanto, se obtiene el valor independiente de cada una de ellas. En este sentido, en la tabla XX puede observarse la diferencia obtenida en los riesgos relativos de los análisis univariante y multivariante.

En el segundo de los estudios multivariantes realizados, el test de Cox aplicado a curvas actuariales, se incluyeron como variables independientes aquellas que mostraron significación estadística en el análisis univariado (tabla XVIII), mientras que la variable dependiente era la persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo. En el análisis multivariante se obtiene significación estadística de persistencia de sarcoidosis activa a lo largo del tiempo en las siguientes variables: ausencia de EN, infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax, esplenomegalia, edad avanzada y ausencia de adenopatías en la Rx de tórax (tabla XXI).

Como puede observarse, los resultados obtenidos con los dos análisis sólo difieren en que mediante el método multivariado de Cox para curvas actuariales se obtiene significación estadística en una variable más, las adenopatías en la Rx de tórax. Probablemente ello sea debido a que la metodología que utiliza este análisis permite incluir un mayor número de casos y obtener una información continuada durante el curso evolutivo de la enfermedad. En consecuencia, creemos que el test de Cox para

curvas actuariales es más adecuado que el test de regresión logística múltiple para estudiar el pronóstico de la sarcoidosis.

Las variables que muestran un valor independiente de mal pronóstico en la sarcoidosis, la ausencia de EN, la edad  $\geq 40$  años, la presencia de esplenomegalia, la presencia de infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax y la ausencia de adenopatías en la Rx de tórax, tienen todas ellas un sentido clínico y corroboran la experiencia clínica sobre la enfermedad descrita en la literatura y la nuestra propia.

En este sentido, es clásicamente conocido el buen pronóstico del síndrome de Löfgren, ya descrito por el mismo autor (204) y en otras series de la literatura (101,106,112,135,235,252, 289,318). El 95.7% de nuestros enfermos con EN presentaban inactividad de la enfermedad a los dos años, mientras que en el grupo sin EN sólo un 44.4% se hallaban inactivos en este mismo período de tiempo. Nuestra serie destaca, por su mayor benignidad, sobre el 84% de inactividad a los dos años de la casuística de Neville y James (235).

Igualmente, se había relacionado con anterioridad el inicio de la enfermedad en una edad avanzada con un mal pronóstico, sobre todo por su asociación a formas clínicas con clara tendencia a cronificar como sarcoidosis cutánea tipo lupus pernio, sarcoidosis del tracto respiratorio superior, lesiones

óseas, lesiones oculares crónicas, miocardiopatía, fibrosis pulmonar con cor pulmonale, etc. (135,145,157,208,235,289,313,322). En nuestra serie, un 34.4% de los pacientes con edad  $\geq 40$  años persistían con actividad a los dos años, mientras que ello sólo ocurría en el 18% de los que tenían menos de 40 años. Asimismo, también puede observarse en las tablas XII y XIII una clara asociación de la edad  $\geq 40$  años con formas crónicas y con los estadios radiológicos 0 y III.

En nuestra casuística la esplenomegalia es poco frecuente, pero tiene un claro valor predictivo de mal pronóstico. En el estudio de Neville y cols., el 65% de los pacientes que presentaban esplenomegalia en el momento del diagnóstico persistían con sarcoidosis activa dos años después, aunque este porcentaje era inferior al 73% de los que presentaban hepatomegalia (235). En nuestra serie, hasta un 81.8% de los enfermos con esplenomegalia persisten con sarcoidosis activa a los dos años, por un 40% de los que presentan hepatomegalia. Su presencia es más frecuente en formas consideradas crónicas (tabla XII) y en asociación con estadios radiológicos 0 y III (tabla XIII), es decir, en formas sistémicas y con importante extensión extratorácica de la enfermedad, hecho que en la literatura también se ha asociado con una mala evolución (125).

Finalmente, la presencia de infiltrados parenquimatosos y la ausencia de adenopatías en la Rx de tórax muestran también un

valor independiente de mal pronóstico. Los datos radiológicos, junto con el EN, tal vez sean los aspectos de los que más se ha estudiado su evolución y pronóstico. En este sentido hay acuerdo general en el mejor pronóstico del estadio I respecto al II y de éste respecto al III, es decir, los infiltrados en el parénquima pulmonar tienen un pronóstico incierto cuando se acompañan de adenopatías hiliares y peor en ausencia de éstas (101,106,112, 140,157,208,235,252,313,318,361). En nuestra serie, el 9.3% de los estadios I persisten con actividad a los dos años, por un 32% de los estadios II y un 90.9 % de los estadios III (tabla XVI). Sin embargo, según algunos autores, la presencia de lesiones parenquimatosas no siempre significa una evolución hacia la cronicidad, pues en algunos estudios se ha observado resolución de la Rx de tórax en casos con lesiones radiológicas parenquimatosas extensas después de más de cinco años de evolución (339) o incluso de nueve (125). Igualmente, otros autores han observado que las adenopatías hiliares pueden seguir un curso crónico de años (131). Este mismo autor, en el análisis de regresión logística citado con anterioridad concluía que los hallazgos radiológicos en el momento del diagnóstico, a diferencia de la raza o de la presencia de enfermedad extratorácica, no influían en la posterior evolución de la sarcoidosis (125).

El tercer y último análisis estadístico efectuado fue un análisis multivariante de Cox para curvas actuariales que incluyó

datos clínicos y de los marcadores de actividad. El número de casos introducidos en este estudio fue inferior a los anteriores ya que algunas de estas exploraciones no habían sido efectuadas a todos los pacientes. Sin embargo, la inclusión de los más importantes marcadores de actividad de la sarcoidosis utilizados en la actualidad, a excepción del LBA debido al escaso número de exploraciones de que disponíamos, lo sitúa como el análisis multivariante más completo de los tres que se han realizado. Las variables independientes incluidas en este análisis fueron las mismas que para el análisis anterior además de las que representaban a los marcadores de actividad y habían obtenido significación estadística en el análisis univariado (tabla XVIII), mientras que la variable dependiente era la persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo.

En el análisis multivariante se obtiene significación estadística de persistencia de sarcoidosis activa a lo largo del tiempo en las siguientes variables: ausencia de EN, elevación del nivel sérico de la ECA y edad avanzada. Asimismo, las variables hipergammaglobulinemia, disminución de la capacidad vital y sexo masculino se hallan muy próximas a la significación estadística (tabla XXII). En consecuencia, dado que muy probablemente con una muestra de población mayor que la estudiada estas variables obtendrían significación estadística plena y en aras a no descuidar su significado clínico, serán igualmente discutidas en este apartado.

Estos resultados llaman la atención por dos razones. En primer lugar, por su diferencia en relación al análisis anterior en el que no se incluían los marcadores de actividad y, en segundo lugar, por la polémica existente en la literatura sobre la utilidad y el valor pronóstico de los marcadores de actividad en la sarcoidosis.

Respecto al primer análisis multivariante de Cox para curvas actuariales realizado, al introducir los marcadores de actividad pierden su significación estadística la esplenomegalia y las lesiones en la Rx de tórax, ya sean los infiltrados o las adenopatías. En cambio persisten con valor independiente de mal pronóstico la ausencia de EN y la edad  $\geq 40$  años, la adquieren la elevación del nivel sérico de la ECA, y se hallan muy próximas a ella la hipergammaglobulinemia, la disminución de la CV y el sexo masculino. Esta parcial disparidad en las variables que obtienen significación estadística entre el análisis multivariante de carácter clínico con el que incluye a los marcadores de actividad es consecuencia de que, al introducir variables nuevas en este último, su interrelación, en base al modelo matemático utilizado, se modifica. En nuestra opinión, la ventaja del primer análisis es que estudia a una población superior de enfermos con respecto al segundo (193 vs. 116). Sin embargo, el último introduce en el estudio del pronóstico a los marcadores de actividad y aporta una idea más global en el planteamiento de la enfermedad. Los resultados obtenidos con este último análisis muestran que los



marcadores de actividad son útiles y aportan datos nuevos para establecer el pronóstico de la sarcoidosis.

La experiencia acumulada en la literatura y la nuestra propia corroboran en parte las variables que en este último análisis muestran un valor independiente de mal pronóstico en la sarcoidosis. Con respecto al EN y a la edad, ya se han comentado con anterioridad.

Nuestros resultados sugieren que la elevación del nivel sérico de la ECA en el momento del diagnóstico tiene un valor de mal pronóstico independiente de las demás variables. No obstante, hasta la actualidad, la mayoría de autores considera que la mayor utilidad de la ECA sérica consiste en que en los casos de elevación previa, sus determinaciones seriadas permiten valorar el curso natural de la enfermedad o su respuesta al tratamiento con corticoides (16,85,191,269,273). Sin embargo, algunos estudios se aproximan a nuestros resultados, ya que hallaron que en la sarcoidosis sin EN, una elevación inicial de la ECA podía ser predictora de mal pronóstico (75,270). En este sentido, Romer observó que el 42% de los pacientes con nivel sérico de la ECA elevado presentaban regresión de la enfermedad a los dos años, mientras que ello ocurría en el 86% de los que tenían ECA normal (270). En nuestra serie, el 68.1% de los pacientes con ECA elevada presentan enfermedad inactiva a los dos años, mientras que lo hacen el 85% de los que tienen ECA normal. Asimismo, otros

autores sugirieron que el patrón de variación enzimática a lo largo del tiempo podría ser un reflejo del curso de la sarcoidosis y, en consecuencia, tener un valor indicativo del pronóstico (269).

Igualmente, nuestros resultados sugieren un valor de mal pronóstico a la presencia de **hipergammaglobulinemia**. Ello concuerda con la observación de algunos autores de su frecuente asociación a formas crónicas de la enfermedad (313,361), aunque según James la elevación del nivel de las globulinas séricas no comporta un significado pronóstico (152). De hecho, en nuestra serie, aunque la hipergammaglobulinemia es poco frecuente, se asocia también a formas crónicas de sarcoidosis (tabla XII) o a estadio III (tabla XIII), de forma que hasta un **64.3%** de los enfermos que la presentan persisten con actividad a los dos años del diagnóstico.

La mayoría de estudios del funcionalismo respiratorio indican que su mayor utilidad radica en que mediante mediciones secuenciales se posibilita el valorar cambios en el curso de la enfermedad permitiendo el conocimiento de la situación funcional respiratoria en cada momento de la evolución. No obstante, hay que tener en cuenta que un determinado grado de alteración no es predictivo del grado de fibrosis pulmonar existente en aquel momento (61), así como tampoco se ha hallado que fuera predictivo del pronóstico de la enfermedad (85,360). Sin embargo, en nuestro

estudio, la disminución de la CV tiene un valor predictivo de mal pronóstico independientemente de las demás variables. De hecho, tal como se observa en las tablas XII y XIII, su incidencia es mayor en las formas consideradas crónicas y con los estadios radiológicos III y hasta un 50% de los pacientes que la presentan en el momento del diagnóstico persisten con actividad a los dos años.

Con respecto al valor pronóstico del sexo, existen discrepancias entre los autores (125,126,322). En series previas ya se halló la asociación del sexo femenino con un mejor pronóstico (101,135,204,235), atribuido en ocasiones a su frecuente asociación con el EN, pero con independencia de él según Löfgren (204). En nuestra serie, el 39.5% de los pacientes varones persiste con actividad a los dos años, mientras que ello sólo ocurre en el 20.5% de las mujeres. A pesar de observarse una clara relación de las mujeres con el EN, ya que el 87% de éstos ocurrían en ellas (tabla XIV), el análisis multivariante realizado sugiere que el mejor pronóstico que presenta el sexo femenino es independiente de su asociación al síndrome de Löfgren.

En resumen, se han expuesto los hallazgos más significativos de la serie de sarcoidosis recogida durante un período de 14 años en el Hospital de Bellvitge, entre los que destaca la elevada frecuencia de las formas con eritema nudoso. Asimismo, con dicha casuística se ha efectuado un estudio de los factores que intervienen en el pronóstico de la enfermedad, entendido éste como la persistencia de su actividad a lo largo del tiempo. Creemos que la metodología estadística utilizada es original en el estudio del pronóstico de la sarcoidosis. Según los resultados obtenidos en los estudios clínicos, la ausencia de EN, la edad avanzada, la esplenomegalia, los infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax y la ausencia de adenopatías en la Rx de tórax, son factores que condicionan un mal pronóstico. Sin embargo, al incluir en el estudio a los marcadores de actividad, los factores que se asocian a persistencia de actividad de la sarcoidosis en el tiempo son la ausencia de EN, la elevación del nivel sérico de la ECA, la edad avanzada, la hipergammaglobulinemia, la disminución de la capacidad vital y el sexo masculino. La valoración conjunta de estos estudios sugiere que, si bien es posible efectuar un pronóstico de la sarcoidosis sin los marcadores de actividad, éstos son útiles y aportan datos nuevos para establecer el pronóstico de la misma.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en esta tesis y en base a los objetivos marcados, pueden extraerse las siguientes conclusiones:

### I. De la casuística general:

1. Aunque la incidencia y prevalencia de la sarcoidosis en nuestro medio no son bien conocidas, no es una enfermedad altamente infrecuente. En nuestro hospital se han observado 209 pacientes en un período de 14 años, lo que representa una media de 15 pacientes nuevos por año.
2. El síndrome de Löfgren es la forma clínica de sarcoidosis más frecuente en nuestra serie, con un 62.7% de los casos, y en Cataluña con un 48%. Estos porcentajes son de los más altos existentes en la literatura junto con los de los países del Norte de Europa y, en menor grado, de Inglaterra, y se hallan muy por encima del 17% de la media mundial.
3. Comparando nuestra serie con la serie mundial de DG. James, se observa una incidencia ligeramente superior de afección endotorácica (96% vs. 92%). Asimismo, en la distribución por estadios radiológicos, destaca un mayor número de formas con estadio I (59.3% vs. 51%), igual número de estadios II (30%

vs. 29%) y menor frecuencia de estadios III (6.7% vs. 12%).

4. En nuestra casuística, la sensibilidad global del nivel sérico de la ECA es de 51.5%, lo que la sitúa por debajo de la de las series más importantes de la literatura y probablemente sea debido al elevado número de formas con EN. En las formas clínicas con EN, la sensibilidad es de un 43.7%, mientras que en las formas sin EN es de un 65%. En los casos de elevación inicial su determinación seriada ha mostrado ser de utilidad como marcador de actividad de la enfermedad.
5. La hipercaptación de galio-67 por parte de las adenopatías hiliares bilaterales y paratraqueal derecha constituye una distribución muy frecuente y característica de la sarcoidosis. Dicha exploración se ha revelado como un complemento de la radiografía de tórax para valorar el grado de extensión endotorácica de la enfermedad, dado que no existe una correlación plena entre estadios radiológicos y estadios gammagráficos. Asimismo, ha sido muy útil como marcador de actividad en el seguimiento de la enfermedad.
6. Al igual que se describe en la literatura, las pruebas de funcionalismo respiratorio se alteran con escasa frecuencia. En nuestra serie se observa restricción pulmonar en el 16.6% de los casos y alteración en el intercambio gaseoso en el

16.9%. Además, sus mediciones secuenciales permiten detectar cambios en el curso de la enfermedad y junto con la clínica respiratoria constituyen un parámetro muy importante en la valoración de la indicación de tratamiento esteroideo en la sarcoidosis endotorácica.

7. Aunque en nuestra serie el lavado broncoalveolar se ha efectuado a un número reducido de casos, destaca el elevado porcentaje (63.6%) que presentan alveolitis de alta intensidad, incluso en formas con EN y con radiografía de tórax con parénquima normal. Ello sugiere que puede ser un marcador de actividad de la enfermedad altamente sensible, hecho también destacado en la literatura.
8. En nuestra casuística, al igual que se describe en la literatura, el tratamiento con corticoides mejora la sintomatología pero influye relativamente poco en la evolución de la enfermedad, ya que un 54% de los pacientes persiste con sarcoidosis activa a los dos años del diagnóstico.



## II. Del estudio de los factores pronósticos:

1. En el estudio de los factores pronósticos de carácter clínico mediante el test de regresión logística múltiple, las variables cuya presencia en el momento del diagnóstico se asoció significativamente a persistencia de actividad de la sarcoidosis a los dos años fueron las siguientes: ausencia de EN (Riesgo Relativo=23.28), edad  $\geq 40$  años (Riesgo Relativo=7.69), esplenomegalia (Riesgo Relativo=21.12) e infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax (Riesgo Relativo=3.47).
2. En el estudio de los factores pronósticos de carácter clínico mediante el test de Cox aplicado a curvas actuariales, las variables cuya presencia en el momento del diagnóstico se asoció significativamente con persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo fueron las siguientes: ausencia de EN (Relación de Riesgos=2.38), infiltrados parenquimatosos en la Rx de tórax (Relación de Riesgos=1.90), esplenomegalia (Relación de Riesgos=3.66), edad avanzada (Relación de Riesgos=1.48) y ausencia de adenopatías en la Rx de tórax (Relación de Riesgos=2.27).
3. En el estudio que se incluyeron los factores pronósticos clínicos junto con los marcadores de actividad, las variables que mediante el test de Cox para curvas

actuariales mostraron significación estadística de persistencia de actividad de la sarcoidosis a lo largo del tiempo fueron las siguientes: ausencia de EN (Relación de Riesgos=2.78), edad avanzada (Relación de Riesgos=1.67), elevación del nivel sérico de la ECA (Relación de Riesgos=1.45), hipergammaglobulinemia (Relación de Riesgos=2.47), disminución de la capacidad vital (Relación de Riesgos=2.17) y sexo masculino (Relación de Riesgos=1.8). Este análisis muestra que los marcadores de actividad son útiles y aportan datos nuevos para establecer el pronóstico de la sarcoidosis.

4. Los resultados de los análisis estadísticos efectuados muestran que para el estudio de los factores pronóstico en la sarcoidosis, el test de Cox para curvas actuariales es superior al test de regresión logística múltiple, ya que permite estudiar un mayor número de casos y con información continuada durante el curso evolutivo de la enfermedad.
5. De acuerdo con los resultados de la presente serie, el problema del pronóstico en la sarcoidosis se plantea fundamentalmente en las formas sin EN. En consecuencia, es probable que un estudio de los factores pronósticos realizado en una serie amplia de pacientes sin EN permita obtener información más específica para esta forma clínica de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abe S, Munakata M, Nishimura M, et al. Gallium-67 scintigraphy, bronchoalveolar lavage, and pathologic changes in patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1984; 85:650-5.
2. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest* 1983; 72:1856-60.
3. Ainslie GM, Benatar SR. Serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis: Sensitivity and specificity in diagnosis: Correlations with disease activity, duration, extra-thoracic involvement, radiographic type and therapy. *Q J Med* 1985; 218:253-70.
4. Alberts CHR, Van der Shoot JB, Green AS. 67-Ga scintigraphy as an index of disease activity in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Nucl Med* 1981; 6:205-12.
5. Alberts C, Van der Schoot JB, Van Daatselaar JJ, Braat MCP, Roos CM. 67-Ga scintigraphy, serum lisozyme and angiotensin converting enzyme in pulmonary sarcoidosis. *Eur J Resp Dis* 1983; 64:38-46.
6. Almansa de Cara S. La sarcoidosis endotorácica en España. *Rev Clin Esp* 1968; 115:418-20.
7. Almenoff J, Skovron ML, Teirstein AS. Thermolysin-like serum metalloendopeptidase. A new marker for active sarcoidosis that complements serum angiotensine-converting enzyme. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:738-43.
8. Almenoff J, Teirstein AS. Clinical significance of serum thermolysin-like metalloendopeptidase and its relationship

to serum angiotensin converting enzyme in sarcoidosis. Am J Med 1987; 82:33-8.

9. Arbizu T. sarcoidosis y sistema nervioso. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 223-35.
10. Armitage P. Statistical methods in medical research. New York:Wiley, 1971; 504.
11. Badrinas F. Estado actual del diagnóstico y criterios de actividad de la sarcoidosis. MTA 1983; 1:197-251.
12. Badrinas F. Pasado y presente de la sarcoidosis. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 1-9.
13. Badrinas F. Definición. Manifestaciones clínicas: generalidades. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 10-20.
14. Badrinas F. Metodica diagnóstica: Criterios válidos para el diagnóstico. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 323-34.
15. Badrinas F. Tratamiento. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 345-62.
16. Badrinas F, Buendía E, Mestre M, Sisó C, Barberá G, Garrigosa R. Enzima de conversión de la angiotensina y sarcoidosis: valor diagnóstico y pronóstico. Med Clin (Barc) 1981; 77:108-14.
17. Badrinas F, Ferrer I, Sisó C, Valverde J. La biopsia

muscular en el diagnóstico de la sarcoidosis. La Presse Méd (Ed Esp) 1983; 2:85-8.

18. Badrinas F, Mestre M, Buendía E, Fernández-Nogués F. Angiotensin converting enzyme (SACE) in the assessment of the activity and extent of sarcoidosis. En: Blasi A, Olivieri D, Pezza A (eds). IV European Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Naples 1983; 380.
19. Badrinas F, Morera J. Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 1-368.
20. Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. Lancet 1989; II: 455-6.
21. Badrinas F, Morera J, Fité E, Mañá J, Vidal R, Ruiz Manzano J, Manresa F, Valverde J, Segura R, Fernández-Nogués F. Sarcoidosis en Cataluña: Análisis de 425 casos. Med Clin (Barc) 1989; 93:81-7.
22. Badrinas F, Morera J, Mañá J, et al. Sarcoidosis in Barcelona: Spring cluster of Löfgren syndrome. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G (eds). Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988; 317-8.
23. Badrinas F, Ramos M, Martín Comín J, Martínez Ballarín I, Sisó C, Valverde J. Valor de la gammagrafía pulmonar con citrato de galio-67 en la sarcoidosis. Med Clin (Barc) 1982; 79:249-55.
24. Badrinas F, Sisó C. Metodica diagnóstica: criterios válidos para el diagnóstico. En: Badrinas F, Morera J (eds).



- Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 323-34.
25. Badrinas F, Sisó C, Priu R, Martínez I, Valverde J, Rotés I. Sarcoidosis: estudio analítico de 66 casos. Med Clin (Barc) 1980; 75:409-17.
  26. Banzo JI, De la Fuente C, Llorens V, Arnal C, Carril JM. Contribución de la gammagrafía con galio-67 al estudio de la sarcoidosis pulmonar. Med Clin (Barc) 1988; 90:233-6.
  27. Baughman RP, Fernández M, Bosken CH, Mantil J, Hurtubise P. 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; 129:676-81.
  28. Baughman RP, Hurtubise PE. Systemic immune response of patients with active pulmonary sarcoidosis. Clin Exp Immunol 1985; 61:535-41.
  29. Baughman RP, Ploysongsang Y, Roberts R, Srivastava L. Effects of sarcoid and steroids on angiotensin-converting enzyme. Am Rev Respir Dis 1983; 128:631-3.
  30. Baughman RP, Shipley R, Eisentrout CE. Predictive value of gallium scan, angiotensin-converting enzyme level, and bronchoalveolar lavage in two-year follow-up of pulmonary sarcoidosis. Lung 1987; 165:371-7.
  31. Baur X, Fruhmann G, Kahlbeim H. Follow-up angiotensin-converting enzyme in serum of patients with sarcoidosis. Respiration 1981; 41:133-8.
  32. Beaumont D, Herry JY, Sapene M, Bourguet P, Larzul JJ, De

- Labarthe B. Gallium-67 in the evaluation of sarcoidosis: correlations with serum angiotensin-converting enzyme and bronchoalveolar lavage. *Thorax* 1982; 37:11-8.
33. Bechtel JI, Start T, Dantzker DR, Bower JS. Airway reactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:759-61.
  34. Bell DY, Johnson SM, Piantadosi CA. Elevated serum immunoglobulin G levels and bronchoalveolar lymphocytosis as predictors of clinical course in pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:672-7.
  35. Benjamin RG, Sackner MA. Pulmonary function in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1984; 1:50-2.
  36. Besnier E. Lupus pernio de la face. *Ann Derm Syph (Paris)* 1889; 10:333-6.
  37. Bienfait MF, Hoogsteden HC, Baarsma GS, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in ocular sarcoidosis. *Acta Ophthal* 1987; 65/6:745-8.
  38. Bisson G, Drapeau G, Lamoureux G, Cantin A, Rola Pleszczynsky M, Bégin R. Computer-based quantitative analysis of gallium-67 uptake in normal and diseased lungs. *Chest* 1983; 84:513-7.
  39. Bresnitz EA, Strom BL. Epidemiology of sarcoidosis. *Epidemiologic Reviews* 1983; 5:124-56.
  40. Bruguera M, Moreu MI. Sarcoidosis e hígado. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 242-50.



41. Buchalter S, App W, Jackson L, Chandler D, Jackson R, Fulmer J. Bronchoalveolar lavage cell analysis in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:678-84.
42. Buendía E, Mestre M, Badrinas F. Alteraciones inmunológicas. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 43-62.
43. Buendía E, Mestre M, Valls E, Milá J, Badrinas F. Dynamics in lymphocyte subsets in sarcoidosis. En: Blasi A, Olivieri D, Pezza A (eds). *IV European Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Naples 1983; 271.
44. Campo E, Ribera JM, Feliu E. Alteraciones hemáticas y del sistema linfático. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma. Barcelona, 1989; 251-61.
45. Cantin A, Bégin R, Rola-Pleszczynski M, Boileau R. Heterogeneity of bronchoalveolar lavage cellularity in stage III pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1983; 83:485-6.
46. Caplan HI, Katz WA, Rubenstein M. Periarticular inflammation, bilateral hilar adenopathy and a sarcoid reaction. *Arthritis Rheum* 1970; 13:101-11.
47. Ceuppens JL, Lacquet LM, Mariën G, Demedts M, Van Den Eeckhout A, Stevens E. Alveolar T-cell subsets in pulmonary sarcoidosis. Correlation with disease activity and effect of steroid treatment. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:563-8.
48. Chrétien J. Assessment of sarcoid activity: State of the art. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous*

- Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988; 525-39.
49. Chrétien J, Venet A, Danel C, et al. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1985; 48/3:222-30.
  50. Chrétien J, Venet A, Israel-Biet D, Clavel F, Sandron D. Summary statement on disease activity assessment. Ann NY Acad Sci 1986; 465:479-81.
  51. Chusid EL, Shah R, Siltzbach LE. Tuberculin tests during the course of sarcoidosis in 350 patients. Am Rev Respir Dis 1971; 104:13-21.
  52. Colp C. Sarcoidosis: course and treatment. Med Clin North Am 1977; 61:1267-78.
  53. Colp C, Park SS, Williams MH. Pulmonary function follow-up in 120 patients with sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1976; 278:301-7.
  54. Cosío JG, Fernández F, Rodríguez E, Nosti P, Pueyo I, Jimenez JR, Gomez JL. Radiología de la sarcoidosis. Revisión de 61 casos. Radiología 1980; 22:407-12.
  55. Costabel U, Bross KJ, Guzman J, et al. Predictive value of bronchoalveolar T cell subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1986; 465:418-26.
  56. Cotes JE. Lung function assessment and application in medicine. Blackwell Scientific Publications. Oxford and Edinburg, 1968; 1-604.
  57. Cox DR. Analysis of binary data. London: Chapman and Hall,

- 1970; 142.
58. Cox DR. Regression models and life tables. *J R Stat Soc B* 1972; 34:187.
  59. Crystal RG. Sarcoidosis. En: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th edition. McGraw-Hill Book Company, New York 1987; 1445-50.
  60. Crystal RG, Roberts WC, Hunninghake GW, et al. Pulmonary sarcoidosis: A disease characterized and perpetuated by activated lung-T lymphocytes. *Ann Inter Med* 1981; 94:73-94.
  61. Cumminsky JM. Pulmonary function testing in sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). *Sarcoidosis*. Grune & Stratton, Orlando 1985; 137-44.
  62. Cumminsky JM, McLaughlin H, Keelan P. T- and B-lymphocytes in sarcoidosis: A clinical correlation. *Thorax* 1976; 31:665-8.
  63. Cushman DW, Gheung HS. Spectrophotometric assay and properties of the angiotensin converting enzyme of rabbit lung. *Biochem Pharmacol* 1971; 20:1637-48.
  64. Daniele RP, Dauber JH, Rossman MD. Immunologic abnormalities in sarcoidosis. *Ann Inter Med* 1980; 92:406-16.
  65. Daniele RP, Elias JA, Epstein PE, Rossman MD. Bronchoalveolar lavage: role in the pathogenesis, diagnosis and management of interstitial lung disease. *Ann Inter Med* 1985; 102:93-108.

66. Daniele RP, Rowlands DT Jr. Lymphocyte subpopulations in sarcoidosis: Correlation with disease activity and duration. *Ann Inter Med* 1976; 85:593-600.
67. Daniele RP, Rowlands DT Jr. Antibodies to T-cells in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:88-100.
68. Dantzker DR, Bechtel JJ, Starr T, et al. Airway hiperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:759-61.
69. Delaney P. Neurologic manifestations in sarcoidosis. Review of the literature, with a report of 23 cases. *Ann Inter Med* 1977; 87:336-45.
70. DeRemee RA. The present status of treatment of pulmonary sarcoidosis: A house divided. *Chest* 1977; 71:388-93.
71. DeRemee RA. The treatment of sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). *Sarcoidosis*. Grune & Stratton, Orlando 1985; 195-204.
72. DeRemee RA, Anderson HA. Sarcoidosis, a correlation of dyspnea with roentgenographic stage and pulmonary function changes. *Mayo Clin Proc* 1974; 49:742-5.
73. DeRemee RA, Lufkin EG, Rohrbach MS. Serum angiotensin converting enzyme activity. Its use in the evaluation and management of hypercalcemia associated with sarcoidosis. *Arch Inter Med* 1985; 145:677-9.
74. DeRemee RA, Rohrbach MS. Serum angiotensin-converting enzyme in evaluating the clinical course of sarcoidosis. *Ann Inter Med* 1980; 92:361-4.

75. DeRemee RA, Rohrbach MS. Normal serum angiotensin converting enzyme activity in patients with newly diagnosed sarcoidosis. *Chest* 1984; 85:45-8.
76. Di Benedetto R, Lefrak S. Systemic sarcoidosis with severe involvement of the upper respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1970; 102:801-2.
77. Dines DE, Stubbs SE, McDougall JC. Obstructive disease of the airways associated with stage I sarcoidosis. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:788-91.
78. Douglas AC. Sarcoidosis in Scotland. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84:143-7.
79. Dunn TL, Watters LC, Hendrix C, Cherniack RM, Schwarz MI, King TE. Gas exchange at a given degree of volume restriction is different in sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Med* 1988; 85:221-4.
80. Eule H, Roth I, Weide W. Clinical and functional results of a controlled trial of the value of prednisone therapy in sarcoidosis, stage I and II. En: Williams WJ, Davies BH (eds). *Proceedings of VIII International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases*. Cardiff 1978. Cardiff, Alpha Omega Publishing, 1980; 624-8.
81. Fanburg BL. Sarcoidosis and other granulomatous diseases of the lung. Marcel Dekker, Inc, Nueva York 1983; 1-516.
82. Fanburg BL. Treatment of sarcoidosis. En: Fanburg BL (ed). *Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the lung*. Marcel Dekker, Inc, Nueva York 1983; 381-2.

83. Fanburg BL, Schoenberger MD, Bachus B, Snider GL. Elevated serum angiotensin I converting enzyme in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:525-8.
84. Ferrándis C. Sarcoidosis cutánea. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 171-87.
85. Finkel R, Teirstein AS, Levine R, Brown LK, Miller A. Pulmonary function tests, serum angiotensin-converting enzyme levels, and clinical findings as prognostic indicators in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:665-71.
86. Fité E, Morera J. Epidemiología. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma. Barcelona 1989; 63-78.
87. Fleming HA. Sarcoid heart disease. *Sarcoidosis* 1985;2:20- 4.
88. Fleming HA. Death from sarcoid heart disease. United Kingdom series 1971-1986. 300 cases with 138 deaths. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 19-33.
89. Fulmer JD, Crystal RG. Interstitial lung disease. En: Simmons DH (ed). *Current pulmonology*. Volume 1. Boston, Houghton-Mifflin, 1979.
90. García C, Masa JF, Vereá H, et al. Sarcoidosis. Aspectos epidemiológicos, clínicos y diagnósticos en 40 pacientes. *Rev Clin Esp* 1985; 176:32-4.
91. Garrigosa R, Valverde J, Badrinas F, Roig D. Manifestaciones

- articulares de la sarcoidosis. Rev Esp Reumatol 1981; 8:15-8.
92. Goldstein RA, Israel HL, Becker KL, Moore CF. The infrecuency of hypercalcemia in sarcoidosis. Am J Med 1971; 51:21-30.
93. Goldstein DS, Williams MH. Rate of improvement of pulmonary sarcoidosis during treatment with corticosteroids. Thorax 1986; 41:473-4.
94. Gómez JM. Metabolismo fosfocálcico. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 281-8.
95. Grönhagen-Riska C, Kurppa K, Fyhrquist F, Seroos O. Angiotensin converting enzyme and Lisozyme in silicosis and asbestosis. Scand J Respir Dis 1978; 59:228-31.
96. Grönhagen-Riska C, Selroos O. Angiotensin converting enzyme: IV. Changes in serum activity and in lysozyme concentrations as indicators of the course of untreated sarcoidosis. Scand J Respir Dis 1979; 60:337-44.
97. Gumpel JM, Johns CJ, Shulman LE. The joint disease of sarcoidosis. Ann Rheum Dis 1967; 26:194-204.
98. Gupta RG, Bekerman C, Sicilian L, Oparil S, Pinsky SM, Szidon JP. Gallium-67 citrate scanning and serum angiotensin converting enzyme levels in sarcoidosis. Radiology 1982; 144:895-9.
99. Gupta RC, Keuppers F, DeRemee A, Huston KA, Mc Duffie C. Pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis in relation to

- circulating immune complexes. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:261-6.
100. Gupta SK, Mitra K, Chatterjee S, Charkravarty SC. Sarcoidosis in India. *Br J Dis Chest* 1985; 79:275-83.
  101. Hannuksela M, Salo OP, Mustakallio K. The prognosis of acute untreated sarcoidosis. *Ann Clin Res* 1970; 2:57-61.
  102. Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ, Jenkins DW, Lordon RE. Pulmonary sarcoidosis. Long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest* 1982; 82:84-7.
  103. Hedfors E, Holm G, Pettersson D. Lymphocyte subpopulations in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1974; 17:219-26.
  104. Heshiki A, Schatz SL, McKusick, et al. Gallium-68 citrate scanning in patients with pulmonary sarcoidosis. *AJR* 1974; 122:744-9.
  105. Higasi T, Makayama Y. Clinical evaluation of 67-Ga citrate scanning. *J Nucl Med* 1972; 13:196-203.
  106. Hillerdal G, Nöu E, Osterman K, Schmekel B. Sarcoidosis: Epidemiology and prognosis. A 15-year European study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:29-32.
  107. Hollinger WM, Staton GW, Fajman WA, Gilman MJ, Pine JR, Check IJ. Prediction of therapeutic response in steroid-treated pulmonary sarcoidosis. Evaluation of clinical parameters, bronchoalveolar lavage, gallium-67 lung scanning, and serum angiotensin-converting enzyme levels. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:65-9.



108. Hoffbrand BI. Occurrence and significance of lymphopenia in sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98:107-9.
109. Hosoda Y. International trial of prednisone in pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1984; 1:53-4.
110. Hosoda Y, Hiraga Y, Furuta M, et al. Epidemiology of Sarcoidosis in Japan. En: Iwai K and Hosoda Y (eds). *Proceedings of 6th International Conference on Sarcoidosis*. Tokyo 1973. University of Tokyo Press, Tokyo 1974; 297-302.
111. Hosoda Y, Mikami R, Rizzato G, et al. International controlled clinical trial of prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis: a preliminary report. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G (eds). *XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. (Abstracts) Amsterdam, Excerpta Médica, 1988; 72.
112. Huhti E, Poukkula A, Lilja M. Prognosis for sarcoidosis in a defined geographical area. *Br J Dis Chest* 1987; 81:381-90.
113. Hunninghake GW, Bedell GN, Zavala DC, et al. Role of interleukin-2 release by lung T-cells in active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:634-8.
114. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis: A disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity. *N Engl J Med* 1981; 305:429-34.
115. Hunninghake GW, Gadek JE, Kawanami O, et al. Inflammatory and immune processes in the human lung in health and disease: Evaluation by bronchoalveolar lavage. *Am J Pathol* 1979; 97:149-206.

116. Hunninghake GW, Gadek J, Weinberger S, et al. Comparison of the alveolitis of sarcoidosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1979; 75:266-7.
117. Hunninghake GW, Kawanami O, Ferrans VI, et al. Characterization of the inflammatory and immune effector cells in lung parenchyma of patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:407-12.
118. Hutchinson J. Case of livid papillary psoriasis. En: *Illustrations of Clinical Surgery*. London, J y A Churchill Ltd, 1877; 1:42-3.
119. Ingram CG, Reid PC, Johnson RN. Exercise testing in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1982; 37:129-32.
120. Israel HL. Prognosis of sarcoidosis. *Ann Inter Med* 1970; 73:1038-9.
121. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:609-14.
122. Israel HL, Goldstein RA. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. *Ann Inter Med* 1973; 79:669-78.
123. Israel HL, Gottlieb JE, Patrick H, Steiner RM. Activity assessment and treatment decisions. *Outlook*. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 605-17.
124. Israel HL, Gushue GF, Park ChH. Assessment of gallium-67

- scanning in pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1986; 465:455-62.
125. Israel HL, Karlin P, Menduke H. Factors affecting outcome of sarcoidosis. Influence of race, extrathoracic involvement, and initial radiologic lung lesions. Ann NY Acad Sci 1986; 465: 609-18.
  126. Israel HL, Kataria YP. Clinical aspects of sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). Sarcoidosis. Grune & Stratton, Orlando 1985:7-23.
  127. Israel HL, Margolis ML, Rose LJ. Hepatic granulomatosis and sarcoidosis. Further observations. Dig Dis Sci 1984; 29:353-6.
  128. Israel HL, Ostrow A. Sarcoidosis and aspergilloma. Am J Med 1969; 47:243-50.
  129. Israel HL, Patrick H, Gottlieb JE, Steiner RM. Marked elevation of serum angiotensin converting enzyme activity-Clinical correlates. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G. (eds). Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988; 599-600.
  130. Israel HL, Sones M. Sarcoidosis. Clinical observation on 160 cases. Arch Inter Med 1958; 102:766-76.
  131. Israel HL, Sperber M, Steiner RM. Course of chronic hilar sarcoidosis in relation to markers of granulomatous activity. Invest Radiol 1983; 18:1-5.
  132. Israel Biet D, Venet A, Chrétien J. Persistent high alveolar

- lymphocytosis as a predictive criterion of chronic pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:395-406.
133. Ito Y. Bibliography on sarcoidosis. World Ed Pub Co Ltd, Tokyo, 1981.
134. Jacobs NB, Baughman P, Hugues J, Fernández Ulloa M. Radioaerosol clearance in patients with active pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:687-9.
135. James DG. Course and prognosis of sarcoidosis: London. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84 (part 2):66-70.
136. James DG. Sarcoidosis. En: Wyngaarden JB, Smith LH (eds). *Cecil Textbook of Medicine*. 17th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 432-9.
137. James DG. Ocular sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:551-63.
138. James DG, Carstairs LS, Trowell J, Sharma OP. Treatment of sarcoidosis. Report of a controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2:526-8.
139. James DG, Neville E, Carstairs LS. Bone and Joint sarcoidosis. *Semin Arthritis Rheum* 1976; 6:53-81.
140. James DG, Neville E, Siltzbach LE, et al. A worldwide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci*. 1976; 278:321-34.
141. James DG, Trowell JM, Carstairs LS. Treatment of sarcoidosis: controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2:526-8.

142. James DG, Williams WJ. Immunology of sarcoidosis. Am J Med 1982; 72:5-8.
143. James DG, Williams WJ. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. WB Saunders Company, Philadelphia 1985; 1-254.
144. James DG, Williams WJ. Descriptive definitions and classification of granulomatous disorders. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 17-20.
145. James DG, Williams WJ. Multisystemic clinical features. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 38-48.
146. James DG, Williams WJ. Intrathoracic and upper respiratory tract. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 49-76.
147. James DG, Williams WJ. Ocular and neurosarcoidosis. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 77-96.
148. James DG, Williams WJ. The skin. En: Smith LH(ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 97-111.
149. James DG, Williams WJ. Sarcoidosis of the heart. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 112-8.
150. James DG, Williams WJ. Lymphoreticular system. En: Smith LH (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders.

- W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 118-31.
151. James DG, Williams WJ. Locomotor system. En: Smith L1H (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 132-43.
  152. James DG, Williams WJ. Biochemistry. En: Smith (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 163-73.
  153. James DG, Williams WJ. Immunology. En: Smith L1H (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 174-91.
  154. James DG, Williams WJ. Criteria of activity. En: Smith L1H (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 192-8.
  155. James DG, Williams WJ. Treatment. En: Smith L1H (ed). Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1985; 222-32.
  156. Jobs DA, Johns CJ. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. Am J Ophthalmol 1986; 102:297-301.
  157. Johns CJ. The prognosis and management of sarcoidosis. Mount Sinai J Med 1977; 44:782-9.
  158. Johns CJ, Macgregor MI, Zachary JB, Ball WC. Extended experience in the long-term corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1976; 278:722-31.
  159. Johns CJ, Zachary JB, MacGregor MI, Curtis JL, Scott PP, Terry PB. The longitudinal study of chronic sarcoidosis.

Trans Am Clin Climatol Assoc 1982; 94: 173-81.

160. Johnson DA, Diehl AM, Sjogren MH, Lazar J, Cattau EL, Smallridge RC. Serum angiotensin converting enzyme activity in evaluation of patients with liver disease. Am J Med 1987; 83:256-60.
161. Johnson DG, Johnson SM, Harris CC, Piantadosi CA, Blinder RA, Coleman RE. Ga-67 uptake in the lung in sarcoidosis. Radiology 1984; 150:551-5.
162. Juanmiquel Ll, Morera J, Fité E. Evolución y pronóstico. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 335-41.
163. Kaneko K, Sharma OP. Airway obstruction in pulmonary sarcoidosis. Bull Eur Physiopathol Respir 1977; 13:231-40.
164. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 1958; 53:457.
165. Karma A. Ophthalmic changes in sarcoidosis. Acta Ophthalmol 1979; (Supp 141).
166. Kataria YP. Immunology of sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). Sarcoidosis. Grune & Stratton, Orlando 1985; 39-63.
167. Kataria YP, LoBuglio AF, Bromberg PA, et al. Sarcoid lymphocytes: B- and T-cell quantitation. Ann NY Acad Sci 1976; 278:69-79.
168. Keogh BA, Crystal RG. Interstitial lung diseases. En: Simmons DH (ed). Current pulmonology. Mifflin Professional Publishers, Boston 1979; 237-340.

169. Keogh BA, Crystal RG. Pulmonary function test in sarcoidosis. *Chest* 1980; 78:856-61.
170. Keogh BA, Hunninghake GW, Line BR, Crystal RG. The alveolitis of pulmonary sarcoidosis: evaluation of natural history in alveolitis-dependent changes in lung function. *Am Rev respir Dis* 1983; 128:256-65.
171. Kern JA, Daniele RP. Bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). *Sarcoidosis*. Grune & Stratton, Orlando 1985; 179-88.
172. Kinney EL, Jackson GL, Reeves WC, Zeiss R, Beers E. Thallium-scan myocardic defects and echocardiographic abnormalities in patients with sarcoidosis without clinical cardiac dysfunction. *Am J Med* 1980; 68:497-503.
173. Klech H, Köhn H, Kummer F, Mostbeck A. Assessment of activity in sarcoidosis. Sensitivity of 67-gallium scintigraphy, serum ACE levels, chest roentgenography, and blood lymphocyte subpopulations. *Chest* 1982; 82:732-8.
174. Köhn H, Klech H, Mostbeck A, Kummer F. 67-Ga scanning compared to chest radiography, serum ACE and blood T-lymphocyte for evaluating diseased activity and monitoring pulmonary sarcoidosis. *Nuclear medicine and biology. Proceedings of the III World Congress*. Pergamon Press, 1982 2077-9.
175. Köhn H, Klech H, Mostbeck A, Kummer F. 67-Ga scanning for assessment of disease activity and therapy decisions in pulmonary sarcoidosis in comparison to chest radiography, serum ACE and blood T-lymphocytes. *Eur J Nucl Med* 1982;



7:413-6.

176. Kveim A. En ny og specifik kurtan reaksjon ved Boecks sarcoid. Nord Med 1941; 9:169-172.
177. Laín P, Nadal J, Villalobos E, Peña JC, Ramirez J, Navarro V. Sarcoidosis: actualización etiopatogénica y anatomopatológica a propósito de una extensa revisión. Rev Clin Esp 1973; 130:471-80.
178. Laitinen LA, Haahtela T, Kava T, Laitinen A. A nonspecific bronchial reactivity and ultrastructure of the airway epithelium in patients with sarcoidosis and allergic alveolitis. Eur J Respir Dis (Suppl) 1983; 25:267-84.
179. Lambre CR, Le Maho S, Di Bella G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and serum complement activity in pulmonary sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1986; 134:138-42.
180. Langer BG, López-Majano V, Rhee R, Spigos DG. Magnetic resonance imaging in sarcoidosis. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Amsterdam, Excerpta Médica 1988; 541-4.
181. Langhamer H, Glaubin G, Grebs SF, et al. Ga-67 for tumor scanning. J Nucl Med 1972; 13:25-30.
182. Lawrence EC, Teague RB, Gotlieb MS, Jhingran SG, Lieberman J. Serial changes in markers of diseased activity with corticosteroid treatment in sarcoidosis. Am J Med 1983; 74:747-56.
183. Le Merre C, Rousset G, Prefaut Ch. Sous-estimation de

- l'obstruction bronchique dans la sarcoidose. *Respiration* 1986; 50:88-96.
184. Leuenberg PH, Vonmoos S, Vejdosky R. Morphological changes of alveolar macrophages in smoking sarcoidosis patients. *Eur J Respir Dis* 1985; 139(Supp 66):72-5.
  185. Levinsky L, Cumminskey J, Romer FK. Sarcoidosis in Europe: A cooperative study. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:335-46.
  186. Levinson RS, Metzger LF, Stanley NN, et al. Airway function in sarcoidosis. *Am J Med* 1977; 62:51-9.
  187. Lieberman J. A new confirmatory test for sarcoidosis. Serum angiotensin converting enzyme: effect of steroids and chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:143.
  188. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin converting enzyme level in sarcoidosis. *Am J med* 1975; 59:365-72.
  189. Lieberman J. The specificity and nature of serum-angiotensin-converting enzyme elevations in sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:488-97.
  190. Lieberman J. Sarcoidosis. Grune & Stratton, Orlando 1985; 1- 211.
  191. Lieberman J. Angiotensin-converting enzyme and serum Lysozyme in sarcoidosis. In: Lieberman J (ed). Sarcoidosis. Grune & Stratton, Orlando 1985; 145-60.
  192. Lieberman J, Beutler E. Elevation of serum angiotensin converting enzyme in Gaucher's disease. *N Engl J Med* 1976; 294:1442-4.

193. Lieberman J, Nosal A, Schlessner I, Sastre Foken A. Serum angiotensin converting enzyme for diagnosis and therapeutic evaluation of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:329-35.
194. Lieberman J, Rea TH. Serum angiotensin converting enzyme in leprosy and coccidioidomycosis. *Ann Inter Med* 1977; 87:422-5.
195. Lieberman J, Sastre A. Serum angiotensin converting enzyme: elevation in diabetes mellitus. *Ann Inter Med* 1980; 93:825-6.
196. Lieberman J, Sastre A. Angiotensin-converting enzyme activity in postmortem human tissues. *Lab Invest* 1983; 48:711-7.
197. Lieberman J, Schleissner LA, Nosal A, Sastre A, Mishkin FS. Clinical correlations of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) in sarcoidosis. A longitudinal study of serum ACE, 67-gallium scans, chest roentgenograms, and pulmonary function. *Chest* 1983; 84:522-8.
198. Lieberman J, Zakria F. Effect of captopril and enalapril medication on the serum ACE test for sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1989; 6:118-23.
199. Lin YH, Haslam PL, Turner-Warwick M. Chronic pulmonary sarcoidosis: Relationships between lung lavage counts, chest radiograph, and results of standard lung function tests. *Thorax* 1985; 40:501-7.
200. Line BR, Hunninghake GW, Keogh BA, et al. Gallium-67

- scanning to state the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:440-6.
201. Löfgren S. Erythema nodosum, studies on aetiology and pathogenesis in 185 adult cases. *Acta Med Scand* 1946; 124(Suppl); 174:1-197.
202. Löfgren S. Primary pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1953; 145:424-31.
203. Löfgren S, Lundback H. The bilateral lymphoma syndrome. A study of the relation to age and sex in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952, 142:259-64.
204. Löfgren S, Stavenow S. Course and prognosis of sarcoidosis: Stockholm. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84 (part 2):71-3.
205. Lopez-Majano V, Muthuswamy P, Renzi G. Gallium-67 scintigraphy in the localization of sarcoidosis. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 519-20.
206. Lorente JA, Peña JM, Barbado FJ, et al. Perfil clinicobiológico de la sarcoidosis. Análisis de 35 casos. *Rev Clin Esp* 1985; 176:112-7.
207. MacJohnson N, Mc Nicol MW, Burton-Kee JE, Mowbray JF. Circulating immune complexes in sarcoidosis. *Thorax* 1980; 35:286-9.
208. MacFarlane JT. Prognosis in sarcoidosis. *Br Med J* 1984; 288:1557-8.

209. Maddrey WC, Johns CJ, Boinott JK, Iber FL. Sarcoidosis and chronic hepatic disease: a clinical and pathological study of 20 patients. *Medicine* 1970; 49:375-95.
210. Mandel W, Thomas JH, Carman CT, McGovern JP. Bibliography on sarcoidosis 1878-1963. US Pub Health Publ 1213, Bibliography Series, 1964 No 51.
211. Manresa F. Sarcoidosis endotorácica: pruebas funcionales respiratorias. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 127-37.
212. Manresa F, Fernández MJ, Rodríguez Sanchón B, Romero P, Badrinas F. Función pulmonar en la sarcoidosis: estudio prospectivo. *Med Clin (Barc)* 1980; 76:433-8.
213. Manresa F, Guerra JM, Anglés R, Vidal J, Bofill JM, Manresa G. La sarcoidosis intratorácica. Revisión de la casuística nacional a propósito de 11 casos. *Rev Clin Esp* 1975; 136:439-48.
214. Manresa F, Manresa G, Bofill JM, Guerra JM, Lopez JA. Nuestra experiencia en sarcoidosis intratorácica en 1976. *Med Clin (Barc)* 1977; 69:410-4.
215. Manresa F, Romero P, Rodríguez Sanchón B. Bronchial hyperreactivity in fresh stage I sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:523-9.
216. Manresa F, Romero P, Rodríguez Sanchón B, Díez JL. Small airways dysfunction in stage I sarcoidosis. En: Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC (eds). *IX International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. París,

Pergamon Press, 1983; 610.

217. Mañá J, Orts J, Fuentes J, Badrinas F. Serum adenosine deaminase assay in sarcoidosis has little clinical usefulness. *Clin Chem* 1986; 32:1429-30.
218. Martí V, Ballester M. Sarcoidosis cardíaca. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 210-22.
219. Martí T, Quintana M. Sarcoidosis ocular. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 188-200.
220. Matsuki K, Sakata T. Angiotensin-converting enzyme in diseases of the liver. *Am J Med* 1982; 73:549-51.
221. Matthews JI, Hooper RG. Exercise testing in pulmonary sarcoidosis. *Chest* 1983; 83:75-81.
222. Mayock RL, Bertrand P, Morrison CE, Scott MD. Manifestations of sarcoidosis. Analysis of 145 patients, with a review of nine series selected from the literature. *Am J Med* 1963; 35:67-89.
223. Mestre M, Bas J, Buendía E, Mañá J, Badrinas F. Enzima de conversión de la angiotensina y otras alteraciones bioquímicas. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 297-312.
224. Miller A, Chuang M, Teirtein AS, et al. Pulmonary function in stage I and II pulmonary sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:292-300.

225. Miller A, Teirstein AS, Jackler I, et al. Airway function in chronic pulmonary sarcoidosis with fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:179-89.
226. Mishkin FS, Niden AH. Clinical applications of gallium-67 citrate imaging in sarcoidosis. En: Lieberman J (ed). *Sarcoidosis*. Grune & Stratton, Orlando 1985; 161-78.
227. Mitchell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:774-802.
228. Montoliu J, Revert L. Sarcoidosis y riñón. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 271-4.
229. Morera J, Aranda A, Badrinas F. Sarcoidosis in Spain. En: Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC (eds). *IX International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Paris, Pergamon Press, 1983; 625.
230. Morera J, Aranda A, Rodriguez B. Sarcoidosis: Presentación de 13 casos. *Med Clin (Barc)* 1973; 60:514-21.
231. Morera J, Aranda A, Rodriguez B. Sarcoidosis: casuística de 68 casos. *Rev Clin Esp* 1976; 142:237-48.
232. Morera J, Domingo C, Fité E, Ruiz J. Sarcoidosis endotorácica: manifestaciones clínicas y radiológicas. En: Badrinas F, Morera J (eds). *Sarcoidosis*. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 79-115.
233. Muthuswamy PP, Lopez-Majano V, Ranginwala M, Trainor WD. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) activity as an indicator of total body granuloma load and prognosis in

- sarcoidosis. En: Grassi A, Pozzi E, Rizzato G. Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988; 603-4.
234. Neville E, James DG, Brewerton DA, et al. HLA antigens and clinical features of sarcoidosis. En: Williams WJ, Davis BH (eds). Proceedings of Eight International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Cardiff, Alpha Omega Publishing, 1980; 201-5.
235. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: An analysis of 818 patients. Q J Med 1983; 208:525-33.
236. Niden AH, Mishkin FS, Salem F, Thomas AV, Kamdar V. Prognostic significance of gallium lung scans in sarcoidosis. Ann NY Acad Sci 1986; 465:435-43.
237. Nosal A, Schleissner LA, Mishkin FS, Lieberman J. Angiotensin I-converting enzyme and gallium scan in noninvasive evaluation of sarcoidosis. Ann Inter Med 1979; 90:328-31.
238. Numao Y, Sekiguchi M, Fruie T, Matsui Y, Izumi T, Mikami R. A study of cardiac involvement in 963 cases of sarcoidosis by ECG and endomyocardial biopsy. En: Jones Williams W, Davis BH (eds). VIII International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases. Cardiff, Alpha Omega Publishing Ltd, 1980; 607-14.
239. Obenauf CD, Shaw HE, Sydnor CF, Klintworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. Am J Ophthalmol 1978; 86:648-55.



240. Odlum CM, Fitzgerald MX. Evidence that steroids alter the natural history of previously untreated progressive pulmonary sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986; 3:40-6.
241. Olafsson M, Siminsson BG. Nonspecific bronchial hyperreactivity as a sign of activity in fresh cases of pulmonary sarcoidosis: a pilot study. En: Chrétien J, Marsac J, Saltiel J (eds). *Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. París, Pergamon Press, 1983; 651-2.
242. Otero LA, Cruz JL, Martín JM, Rodríguez ML, Sanz I, Campos A, Sueiro A. Estadio radiológico en la sarcoidosis: correlaciones con la gammagrafía pulmonar con galio-67, lavado broncoalveolar y pruebas de función pulmonar. *Med Clin (Barc)* 1984; 82:871-6.
243. Pentland B, Mitchell JD, Cull RE, Ford MJ. Central nervous system sarcoidosis. *Q J Med* 1985; 220:457-65.
244. Perrin-Fayolle M, Pacheco Y, Harf R, Montagnon B, Biot N. Angiotensin converting enzyme in bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 1981; 34:790-2.
245. Peterson MW, Nugent KM, Jolles H, Monick M, Hunninghake GW. Uniformity of bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:79-84.
246. Peto R, Pike MC. Conservation of the approximation  $(O-E)/E$  in the log-rank test for survival data on tumor incidence data. *Biometrics* 1973; 29:579.
247. Poukkula A, Huhti E, Lilja M, Saloheimo M. Incidence and clinical picture of sarcoidosis in circumscribed

really give more sensitive data than chest X ray or respiratory function?. A worldwide follow up from 9 centres in 7 different countries. *Sarcoidosis* 1986; 3:121-2.

257. Rizzato G, Alberts C, Badrinas F, et al. Long-term follow up of Ga-67 scans and BAL lymphocytes in untreated sarcoid patients. A worldwide study from 9 centers in 7 different countries. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 545-55.
258. Rizzato G, Blasi A. An European survey on 67-Ga lung scan in sarcoidosis. Experience in 12 centers in seven different countries. IV European Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Blasi A, Olivieri D, Pezza A (eds). Sorrento, Nápoles 1983; 111-26.
259. Rizzato G, Blasi A. An European survey on the usefulness of 67-Ga lung scans in assessing sarcoidosis. Experience in 14 research centers in seven different countries. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:463-78.
260. Rizzato G, Brambilla I, Bertoli L, et al. Impaired airway function and pulmonary hemodynamics in sarcoidosis. En: Williams WJ, Davis BH (eds). *Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disease*. Londres, Alpha Omega Publishing, 1980.
261. Rizzato G, Spinelli F. Ga lung scan has come to stay. *Sarcoidosis* 1984; 1:39-44.
262. Roberts WC, Mc Allister HA, Ferrans VJ. Sarcoidosis of the

heart: clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group I) and review of 78 previously described necropsy patients (group II). *Am J Med* 1977; 108:63-8.

263. Rodan BA, Putman CE. Radiological alterations in sarcoidosis. En: Fanburg BL (ed). *Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases of the lung*. Marcel Dekker, INC, New York 1983; 37-75.
264. Rodriguez M, Masa C, Frieyro JE, et al. Sarcoidosis. Estudio retrospectivo de 29 pacientes. *Rev Clin Esp* 1980;158:191-6.
265. Rohatgi PK, Baier H. Quantitative gallium scanning in pulmonary sarcoidosis. *Respiration* 1983; 44:303-13.
266. Rohatgi PK, Ryan JW, Lindeman P. Value of serial measurements of serum angiotensin converting enzyme in the management of sarcoidosis. *Am J Med* 1981; 70:44-50.
267. Rohatgi PK, Singh R, Vieras F. Extrapulmonary localization of gallium in sarcoidosis. *Clin Nucl Med* 1987; 12:9-16.
268. Romer FK. Angiotensin-converting enzyme in newly detected sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1980; 208:437-43.
269. Romer FK. Correlation between disease activity, one-year prognosis, and angiotensin-converting enzyme in untreated sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1981; 210:111-7.
270. Romer FK. The level of angiotensin-converting enzyme as indicator of 2 year prognosis in untreated pulmonary sarcoidosis without erythema nodosum. *Acta Med Scand* 1982; 211:293-5.

271. Romer FK. Comparison of two methods for measurement of serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42:197-9.
272. Romer FK. S-angiotensin converting enzyme (SACE) in hypercalcemia due to sarcoidosis and other disorders. En: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC (eds). *Proceedings of the 9th International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Paris, Pergamon Press, 1983; 637.
273. Romer FK. Angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis and other disorders. *Sarcoidosis* 1985; 2:25-34.
274. Romer FK, Jacobsen F. The influence of prednisone on serum angiotensin-converting enzyme activity in patients with and without sarcoidosis. *Scand J Clin Lab Invest* 1982; 42:337-82.
275. Romer FK, Paulsen S, Antonius V, Nielsen JL, Hommelgaard P. Sarcoidosis in a Danish "AMT". *Dan Med Bull* 1973; 20:1-24.
276. Roth C, Huchon GJ, Arnoux A, Stanislas-Leguern G, Marsac JH, Chrétien J. Bronchoalveolar cells in advanced pulmonary sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:9-12.
277. Rosen V, Amorosa JK, Mason E, et al. Occurrence of lung granulomas in patients with stage I sarcoidosis. *AJR* 1977; 129:1083-5.
278. Rossi GA, Sacco O, Cosulich E, et al. Pulmonary sarcoidosis: Excess of helper T lymphocytes and T cell subset imbalance at sites of disease activity. *Thorax* 1984; 39:143-9.
279. Rossi GA, Sacco O, Cosulich E, et al. Helper T lymphocytes

76(supl): 92-100.

286. Salvesen HA. The sarcoid of Boeck, a disease of importance in internal medicine; a report of four cases. Acta Med Scand 1935; 86:127-51.
287. Sarcoidosis. International Review of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. DG James (ed). Bongraf Italiana srl (Milano, Italy), 1984;1-69.
288. Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds) .Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988.
289. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. Br J Med 1961; 2:1165-72.
290. Scadding JG. Sarcoidosis. Eyre & Spottiswoode, Londres 1967; 1-542.
291. Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis, 2ª ed. Chapman and Hall Médical, Londres 1985; 1-704.
292. Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis, 2ª ed. Chapman and Hall Médical, Londres 1985; 72-100.
293. Scadding JG, Mitchell DN. Sarcoidosis, 2ª ed. Chapman and Hall Médical, Londres 1985; 101-80.
294. Schlesselman JJ. Case control studies: design, conduct, analysis. New York: Oxford University Press, 1982.

295. Schoenberger CI, Line RB, Keogh BA, Hunninghake GW. Lung inflammation in sarcoidosis: Comparison of serum angiotensin converting enzyme levels with broncoalveolar lavage and gallium-67 scanning assesment of the T lymphocyte alveolitis. *Thorax* 1982; 37:19-25.
296. Schweisfurth H, Wernze H. Changes of serum angiotensin converting enzyme in patients with viral hepatitis and liver cirrhosis. *Acta Hepato-Gastroenterol* 1979;26:207-10.
297. Sears MR. Pulmonary gas transfer and alveolar oxygen differences in sarcoidosis. En: Williams WJ, Davis BH (eds). *Proceedings of the Eighth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Londres, Alpha Omega Publishing, 1980.
298. Selroos O. Value of biochemical markers in serum for determination of disease activity in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1984; 1:45-9.
299. Selroos O, Grönhagen-Riska C. Angiotensin-converting enzyme: III. Change in serum level as indicator of disease activity in untreated sarcoidosis. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:328-36.
300. Selroos O, Klockars M, Kekomäki R, Penttinen K, Linström P, Wager O. Circulating immune complexes in sarcoidosis. *J Clin Lab Immunol* 1980; 3:129-32.
301. Sharma OP. *Sarcoidosis. A clinical approach*. Charles C Thomas Publisher, Springfield, Illinois 1975; 1-228.
302. Sharma OP. Airway obstruction in sarcoidosis. *Chest* 1978; 73:6-7.

303. Sharma OP. Sarcoidosis: Clinical management. Butterworths, Londres 1985; 1-186.
304. Sharma OP. Sarcoidosis: Clinical management. Butterworths, Londres 1985; 22-8.
305. Sharma OP. Hypercalcemia in sarcoidosis. The puzzle finally resolved. Arch Inter Med 1985; 145:626-7.
306. Sharma OP. Markers of sarcoidosis activity. Chest 1986; 90:471-3.
307. Sharma OP. Functional impairment in sarcoidosis-State of the art. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. Milán 1987. Excerpta Médica, Amsterdam 1988; 341- 9.
308. Sharma OP, Colp C, Williams MH. Pulmonary function studies in patients with bilateral sarcoidosis of hilar lymph nodes. Arch Inter Med 1966; 117:436-9.
309. Shaumann J. Observations cliniques, bacteriologiques et serologiques pour servir à l'etiologie de la lymphogranulomatose bénigne. Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr 1934; 41:1296-322.
310. Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis. A study of thirteen patients. Am J Med 1952; 12:139-60.
311. Siltzbach LE. The Kveim test in sarcoidosis; a study of 750 patients. JAMA 1961; 178:476-82.

312. Siltzbach LE. Sarcoidosis: Clinical features and management. Med Clin North America 1967; 51:483-502.
313. Siltzbach LE, James DG, Turiaf J, Sharma OP, Hosoda Y. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. Am J Med 1974; 57:847-52.
314. Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: A clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. Circulation 1978; 58:1204-11.
315. Silverstein E, Friedland J, Lyons HA, Gourin A. Elevation of angiotensin-converting enzyme in granulomatous lymph nodes and serum in sarcoidosis: clinical and possible pathogenic significance. Ann NY Acad Sci 1976; 278:498.
316. Silverstein E, Friedland J, Pertschuk LP. Sarcoidosis pathogenesis. Mechanism of angiotensin-converting enzyme elevation: epithelioid cell localisation and induction in macrophages and monocytes in culture. En: Jones Williams W & Davis BH (eds). Proceedings of Eight International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Diseases. Cardiff, Alpha Omega Publishing Ltd, 1980; 246-58.
317. Simon MR, Desai SG, Lee KK, et al. Method for the derivation of clinical and laboratory indices in relation to disease activity and outcome in sarcoidosis. A prospective nonrandomized study. Chest 1986; 89:138-40.
318. Smellie H, Hoyle C. The natural history of pulmonary sarcoidosis. Q J Med 1960; 116:539-62.
319. Smith MJ, Turton CWG, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lawler SD. Association of HLA B 8 with spontaneous



resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981; 36:296-8.

320. Sones M, Israel HL, Dratman MB, et al. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244:209-13.
321. Sones M, Israel HL. Course and prognosis of sarcoidosis. *Am J Med* 1960; 29:84-93.
322. Sones M, Israel HL. Course and prognosis of sarcoidosis: Philadelphia. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84 (part 2):60-5.
323. Staneck V, Vidimsky J, Navratil M, et al. The pulmonary gas exchange during exercise in patients with pulmonary fibrosis. *Scand J Respir Dis* 1967; 48:11-2.
324. Stanislas-Leguern G, Marsac J, Arnoux A. Serum angiotensin-converting enzyme and bronchoalveolar lavage in sarcoidosis. *Lancet* 1979; 1:723.
325. Stein E, Jackler I, Stimmel B, Stein W, Siltzbach LE. Asymptomatic electrocardiographic alterations in sarcoidosis. *Am Heart J* 1973; 86:474-7.
326. Stern BJ, Krumholz A, Johns C, Scott P, Nissim J. Sarcoidosis and its neurological manifestations. *Arch Neurol* 1985; 42:909-17.
327. Stern BJ, Krumholz A. Neurosarcoidosis. Presentation and management. *Ann NY Acad Sci* 1986; 465:722-30.
328. Stern PH, De Olazabal J, Bell NH. Evidence for abnormal regulation of circulating 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in patients with sarcoidosis and normal calcium metabolism. *J Clin Invest* 1980; 66:852-5.

329. Stjernberg N, Cajander S, Truedson S, Uddenfelt P. Muscle involvement in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1981; 209:213-6.
330. Stone DJ, Schwartz A. A long-term study of sarcoid and its modification by steroid therapy. Lung function and other factors in prognosis. *Am J Med* 1966; 41:528-40.
331. Studdy P, Bird R, James DG, Sherlock Sh. Serum angiotensin converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. *Lancet* 1978; 2:1331-4.
332. Studdy PR, Bird R, Neville E, James DG. Biochemical findings in sarcoidosis. *J Clin Pathol* 1980; 33:528-33.
333. Sugimoto M, Nakashima H, Ando M, et al. Diagnosis of pulmonary sarcoidosis in uveitis patients with normal chest roentgenograms-Studies by bronchoalveolar lavage. *JPN J Thorac Dis* 1985; 23/9:1024-9.
334. Sulavik SB, Weed D, Spencer R, Shapiro H, Castriotta R. A combinatorial analysis of 67-Ga scanning of the head and thorax in the diagnosis of sarcoidosis-the panda sign. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 517-8.
335. Tammeling GJ, De Vries K, Sluiter HJ, et al. Obstructive lung disease in pulmonary sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1964; 176(Suppl):275-7.
336. Terasaki PI, McClelland JD. Microdoplet assay for human cytotoxins. *Nature* 1964; 204:998-1000.

337. Thomas AV, Ansari A, Khurana M, Niden Ah. Elevates serum angiotensin converting enzyme in miliary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1979; 111 (part 2):83.
338. Thomas PD, Hunninghake GW. Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 747-50.
339. Thrasher DR, Briggs DD. Pulmonary sarcoidosis. En: Fulmer JD (ed). Symposium on Interstitial Lung Diseases. Clin Chest Med 1982; 3:537-63.
340. Thunéll M, Bjerle P, Stjernberg N. ECG abnormalities in patients with sarcoidosis. Acta Med Scand 1983; 213:115-8.
341. Turiaf J, Battesti JP. La sarcoïdose d'après l'étude de 350 cas inventoriés depui 15 ans dans un Service de Pneumologie. Rev Tuberc et Pneumol 1971; 35:569-99.
342. Turner-Warwick M. Conclusion: Assessment of the activity and extent of the granulomatous process-An appraisal. En: Chretien J, Marsac J, Saltiel JC (eds). Ninth International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Didorders. Paris, Pergamon Press, 1983; 450-3.
343. Turner-Warwick M, McAllister W, Lawrence R, Britten A, Haslam PL. Corticosteroid treatment in pulmonary sarcoidosis: do serial lavage lymphocyte counts, serum angiotensin converting enzyme measurements, and gallium-67 scans help management?. Thorax 1986; 41:903-13.
344. Ueda E, Kawabe T, Tachibana T, Kokubu T. Serum angiotensin converting enzyme activity as an indicator of prognosis in

- sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:667-71.
345. Valeyre D, Marsac J, Gambini G, Lanfranchi J, Baubion N, Palsky D, Saltiel JC, Battesti JP, Chrétien J. Clinical assessment of sarcoidosis heart disease: A study of 37 patients with thoracic sarcoidosis. En: Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC (eds). IX International Conference on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. París, Pergamon Press, 1983; 296-300.
346. Valeyre D, Saumon G, Bladier D, Amouroux J, Pré J, Battesti JP, Georges R. The relationships between noninvasive explorations in pulmonary sarcoidosis of recent origin, as shown in bronchoalveolar lavage, serum, and pulmonary function tests. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:41-5.
347. Valeyre D, Saumon G, Georges R, Kemeny JL, Bladier D, Amouroux J, Pré J, Battesti JP. The relationship between disease duration and noninvasive pulmonary explorations in sarcoidosis with erythema nodosum. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:938-43.
348. Vallina E, Arribas JM, Velasco A, Quiroga L, Carton JA, Diaz J. Tumores y sarcoidosis: consideraciones al respecto a propósito del seguimiento durante 4 años de 39 casos de sarcoidosis. *Rev Clin Esp* 1986; 178:13-5.
349. Valverde J, Badrinas F. Sarcoidosis osteoarticular. En: Badrinas F, Morera J (eds). Sarcoidosis. Ediciones Doyma, Barcelona 1989; 201-9.
350. Valverde J, Badrinas F, Clavo M, Garrigosa R, Ríos M. Sistema HLA y sarcoidosis. *Med Clin (Barc)* 1984; 83:702-4.

351. Valverde J, Badrinas F, Rodriguez J, Juanola J, Gil ML, Mañá J, Roig Escofet D. Inflamación periarticular de tobillos: variante clínica del síndrome de Löfgren. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:707-709.
352. Valverde J, Garrigosa R, Badrinas F. Sarcoidosis y sus manifestaciones en el aparato locomotor. *RRR* 1981; 1:34-48.
353. Veien NK, Hardt F, Bendixen G, et al. Humoral and cellular immunity in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1978; 203:321-6.
354. Verrier Jones J, Cumming RH, Asplin CM, Lazlo G, White RJ. Circulating immune complexes in erythema nodosum and early sarcoidosis. *Lancet* 1976; 1:153.
355. Wallaert B, Ramon P, Fournier E, Tonnel AB, Voisin C. Bronchoalveolar lavage, serum angiotensin-converting enzyme, and gallium-67 scanning in extrathoracic sarcoidosis. *Chest* 1982; 82:553-5.
356. Weaver LJ, Solliday NH, Celio L, Cugell D. Serial observations of angiotensin-converting enzyme and pulmonary function in sarcoidosis. *Arch Inter Med* 1981; 141:931-4.
357. Weinberger SE, Kelman JA, Elson NA, et al. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Ann Inter Med* 1978; 89:459-66.
358. Williams JD, Smith MD, Davis BH. Interaction of immune complexes and T suppressor cells in sarcoidosis. *Thorax* 1982; 37:602-6.
359. Winterbauer RH, Belic N, Moores KD. A clinical interpretation of bilateral hilar adenopathy. *Ann Inter Med*

- 1973; 78:65-71.
360. Winterbauer RJ, Hutchinson JF. Use of pulmonary function test in the management of sarcoidosis. *Chest* 1980; 78:640-7.
361. Wurm K, Rosner R. Prognosis of chronic sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976; 278:732-5.
362. Yamamoto M, Noda M, Hosoda Y, et al. Prognostic assessment of BAL and Gallium 67 scan in sarcoidosis less than 2 years after the onset. En: Grassi C, Rizzato G, Pozzi E (eds). *Proceedings of the XI World Congress on Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders*. Milán 1987. *Excerpta Médica*, Amsterdam 1988; 579-80.
363. Yeager J, Williams MD, Beekman JF, et al. Sarcoidosis analysis of cells obtained by bronchial lavage. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:951-5.
364. Yotsumoto H. Longitudinal observations of serum angiotensin-converting enzyme activity in sarcoidosis with and without treatment. *Chest* 1982; 82:556-9.
365. Yotsumoto H, Imai Y, Kuzuya N, Uchimura H, Matsuzaki F. Increased levels of serum angiotensin converting enzyme activity in hiperthyroidism. *Ann Inter Med* 1982; 96:326-8.
366. Young RC Jr, Carr C, Shelton TG, et al. Sarcoidosis: relationship between changes in lung structure and function. *Am Rev Respir Dis* 1967; 95:224-38.
367. Young RL, Harleroad LE, Lordon RE, Weg JG. Pulmonary sarcoidosis: A prospective evaluation of glucocorticoid

therapy. Ann Inter Med 1970; 73:207-12.

368. Young RL, Lordon RE, Krumholz RA, et al. Pulmonary sarcoidosis. I. Pathophysiologic correlations. Am Rev Respir Dis 1968; 97:997-1008.
369. Zapatero J. Sarcoidosis en España. Hosp Gen 1970; 10:141-4.
370. Zych D, Krichniak W, Pawlicka L, Zielinski J. Sarcoidosis of the lung. Natural history and effects of treatment. Sarcoidosis 1987; 4:64-7.





FORMA DE PRESENTACION

Asintomático (hallazgo radiológico)

Eritema nudoso

Síndrome respiratorio

Lesiones cutáneas

Linfadenopatía periférica

Artritis

Síntomas constitucionales

Síntomas oculares

Síntomas neurológicos

Otros (especificar)

REVISION ORGANOS Y SISTEMAS AFECTOS

Síntomas constitucionales-fiebre:

Sarcoidosis endotorácica:

Clínica respiratoria:

Radiografía de tórax: Estadío 0

Estadío I

Estadío II

Estadío III

Datos radiológicos atípicos:

Adenopatía hiliar unilateral

Adenopatías mediastínicas

Infiltrado nodular

Infiltrado intersticial localizado

Calcificación pulmonar

Cavitación

Derrame pleural

Pinzamiento seno costofrénico

Miscelánea

Derrame pleural (toracocentesis):

Lesiones cutáneas:

Eritema nudoso

Inflamación periarticular de tobillos

Otras: Erupciones máculopapulares

Nódulos

Placas

Infiltración de cicatrices

Lupus pernio

Otras

Lesiones oculares:

Agudas: Conjuntivitis

Uveitis anterior (iridociclitis)

Uveitis posterior (coroidorretinitis)

Miscelánea

Crónicas: Queratoconjuntivitis seca

Cataratas

Glaucoma

Glándulas salivares y lagrimales (clínica y/o gammagrafía):

Manifestaciones músculoesqueléticas:

Artralgias transitorias

Inflamación periarticular de tobillos

Artritis aguda

Artritis crónica

Miopatía crónica

Lesiones óseas

Adenopatías periféricas:

Hepatomegalia:

Esplenomegalia:

Manifestaciones neurológicas:

Pares craneales

Neuropatía periférica

Sistema nervioso central

Manifestaciones psiquiátricas

LCR

TAC

RMN

Manifestaciones cardíacas:

Clinica

ECG

Miocardopatía

Cor pulmonale

Manifestaciones renales:

Manifestaciones del sistema endocrino:

Manifestaciones gastrointestinales:

Otros hallazgos:

Enfermedades asociadas:

LABORATORIO

VSG:            Nº hematíes:                    Hb:            Htc:

Leucocitos:            Fórmula leucocitaria:

Plaquetas:            Test de Quick:

Calcemia:            Calciuria:                    Acido úrico:

Función hepática:

Función renal:

Nivel sérico de la ECA:

Otras determinaciones:

GAMMAGRAFIA CON CITRATO DE GALIO-67 (localización e intensidad)

Adenopatías hilio-mediastínicas y/o paratraqueal derecha:

Parénquima pulmonar:

Localizaciones extratorácicas:

FUNCIONALISMO RESPIRATORIO.

	Teórico	Hallado	%
Espirometría: VEMS:			
CV:			
VEMS/CV:			
Difusión: TLCO:			
KCO:			
Otras exploraciones:			

LAVADO BRONCOALVEOLAR:

INMUNOLOGIA

    Anergia cutánea: PPD:

                  Otras:

    Proteinograma:

    Dosificación de inmunoglobulinas:

    Subpoblaciones linfocitarias:

    Sistema HLA:

OTRAS EXPLORACIONES:

BIOPSIAS (localización y resultado):

TEST DE KVEIM:

VALORACION DIAGNOSTICA:

FORMA CLINICA:

- Sarcoidosis subaguda con eritema nudoso
- Sarcoidosis subaguda sin eritema nudoso
- Sarcoidosis crónica

TRATAMIENTO:



Gammagrafía con galio-67:

Funcionalismo respiratorio:

Lavado broncoalveolar:

Inmunología:

Biopsias-test de Kveim:

Otras exploraciones:

Situación clínica-Actividad:

Tratamiento:









(043) 90 1111 ②

