



TRATAMIENTO DE LA SARCOIDOSIS CON CORTICOIDES

E. Rodríguez Flores y J. Morera Prat*

Servicio de Medicina. Hospital del Espíritu Santo. Sta. Coloma y

* Servicio de Neumología. Hospital Germans Trias i Pujol.

Badalona.

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa multisistémica de etiología desconocida y distribución mundial, con una prevalencia que oscila entre el 1 y 100 casos por cada 100.000 habitantes en función de la raza, sexo y zona geográfica y cuyo diagnóstico no suele ofrecer dificultad tras los hallazgos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos propios de la enfermedad.

Si bien desde el punto de vista terapéutico, el empleo de corticoides está plenamente aceptado en aquellos casos que se acompañan de adenopatías periféricas, iridociclitis, coriorretinitis, mono o poliartritis, lupus pernio, nódulos cutáneos, hepatitis, miocarditis, alteraciones del ritmo cardíaco y alteraciones a nivel del SNC entre otros¹ y sobre cuya acción beneficiosa no quedan dudas tras comprobar la regresión espectacular de ciertas formas cutáneas y de la afectación parenquimatosa alveolar, no existe el mismo consenso en lo que refiere a su utilidad en la forma de presentación sólo endotorácica de la enfermedad, circunstancia que ha merecido numerosos trabajos en los últimos 20 años, con conclusiones dispares.

La patogenia de la sarcoidosis, sólo conocida en parte, parece ser bifásica²⁻⁵. Así, una primera fase, de carácter reversible, consistiría en el desarrollo de un infiltrado linfocitario del tipo alveolitis mural y/o luminal, mediado por la interleucina 1 liberada por los macrófagos, y por la interleucina 2 procedente de los linfocitos T4, siendo esta disregulación inmunitaria la responsable de la formación de los granulomas. La fase irreversible de la enfermedad^{5,6}, consistiría en el depósito incontrolado a nivel del intersticio pulmonar del colágeno procedente de los fibroblastos hiperactivos, con engrosamiento y fibrosis intersticial final. Este carácter bifásico y potencialmente reversible de la sarcoidosis explicaría el que, en aproximadamente un 60-70 % de los pacientes, el curso de la enfermedad sea benigno y autolimitado, con desaparición de la sintomatología en el curso de los 2 años siguientes al diagnóstico. De esta manera, la enfermedad se curaría de modo espontáneo^{7,8}. Por el contrario, y debido al componente irreversible de la sarcoidosis, un

10-20 % de los pacientes puede presentar una fibrosis pulmonar de curso evolutivo crónico, de difícil pronóstico a largo plazo y cuyas consecuencias son a menudo fatales^{5,8}. Es por ello que pese a opiniones en el sentido contrario⁹⁻¹², que consideran que los corticoides no influyen en los estadios evolutivos y finales de la enfermedad y que sólo se deben administrar como tratamiento meramente sintomático, otros autores, entre los que nos encontramos^{7,8,13-16}, consideran que los corticoides pueden suprimir total o parcialmente los fenómenos inmunológicos que acaecen en la fase reversible de la formación del granuloma sarcoideo, es decir, en el estadio pre-fibrótico y de este modo pueden prevenir la evolución a una fibrosis pulmonar irreversible. Para ello, la corticoterapia debería ser de inicio precoz y a dosis suficientes. De alguna manera, se trataría de «sofocar un incendio al inicio pequeño en vez de esperar a que se queme todo el bosque». No obstante, la dificultad principal para este propósito radica en que, pese a los avances sustanciales producidos en el conocimiento científico de la inmunología del granuloma sarcoideo y en los diferentes métodos diagnósticos complementarios como el análisis celular del lavado broncoalveolar, la determinación de mediadores séricos como el enzima convertidor de la angiotensina (ECA) y la puesta en marcha de técnicas radioisotópicas como la gammagrafía pulmonar con ⁶⁷Ga, en la actualidad aún no se dispone de ningún parámetro clínico o biológico que sea útil para predecir el pronóstico en los estadios precoces de la enfermedad en cada caso individual y de este modo saber si la clínica del paciente remitirá espontáneamente o si evolucionará a una fibrosis pulmonar irreversible^{8,16-18}.

La presumible utilidad de los corticoides en la sarcoidosis se ha visto reafirmada por diferentes trabajos recientes que inciden en diversos aspectos de la reacción inmunitaria de la enfermedad sarcoidea. Así, se ha observado que los corticoides producen una normalización del cociente linfocitario T4/T8, anormalmente elevado en el lavado broncoalveolar de la sarcoidosis, debido al descenso de la cifra de linfocitos T4 y al ascenso de la cifra de linfocitos T8^{4,19}.



Estos últimos parece ser que amortiguan la alveolitis secundaria a la respuesta celular inflamatoria inmunitaria mediada por los linfocitos T4. Los corticoides también favorecen la formación de agregados linfocitos-macrófagos (*MLA clusters*) a expensas del aumento de los linfocitos T8, lo que indicaría la supresión de la actividad inflamatoria granulomatosa⁴. En este sentido, también se ha observado una normalización de la formación *in vitro* de rosetas entre los macrófagos y los linfocitos T²⁰, y una supresión de la síntesis proteica necesaria para la formación del factor inhibidor de la leucotaxis de los macrófagos, que a su vez es la responsable de la actividad inmunomoduladora del granuloma sarcoideo²¹. Por otro lado, los corticoides pueden ser capaces de bloquear la síntesis y liberación de interleucina 1 por parte de los macrófagos activados, y de la interleucina 2 procedente de los linfocitos T4 activados, dificultando de este modo la cascada de fenómenos que dan lugar a la granulomatogénesis^{3,22,23}. Otro aspecto a considerar es que los corticoides, en estudios realizados a través del lavado broncoalveolar, disminuyen la actividad procoagulante macrofágica, que es la principal responsable del depósito de fibrina en el tejido pulmonar y factor desencadenante de la fibrosis²⁴ y también disminuyen la concentración del péptido N-terminal del procolágeno III procedente de los fibroblastos. Este elemento ha mostrado su capacidad como marcador, tanto del depósito de colágeno en el intersticio como de la actividad funcional de los fibroblastos⁶. Finalmente, los corticoides producen un descenso de los niveles de IgG e IgA obtenidos en el lavado broncoalveolar, lo que traduciría una disminución de la formación de inmunocomplejos a nivel de los granulomas pulmonares²⁵.

Las primeras experiencias clínicas en el manejo terapéutico de la sarcoidosis con corticoides datan de la década de los años 50, siempre con grupos escasos de pacientes²⁶⁻²⁸. Con posterioridad y en una serie más amplia²⁹, ya se demuestra la eficacia de la prednisona y de la oxifenilbutazona sobre el placebo en el control de la enfermedad. En 1976, en la 7.^a Conferencia Internacional sobre sarcoidosis, Johns et al, presentan los resultados de 250 pacientes descritos parcialmente en trabajos previos³⁰⁻³² y tratados al inicio con dosis de prednisona de 30-40 mg al día durante 3 semanas para descender a dosis de mantenimiento de 10-15 mg al día, terapia que se prolongó en algunos casos durante 10 años. A los quince años de seguimiento, la estabilidad clínica era constante en la mayoría de pacientes. Los valores de FVC y DL_{co} habían mejorado transitoriamente en un 44 % de los pacientes y se habían normalizado de modo persistente en un 34 %. Los autores también observaron recaídas frecuentes tras interrumpir la corticoterapia en sus pacientes. En la misma conferencia, Turiaf et al,¹ mostraron las diferencias entre una pauta corta de 6 meses iniciada en 30 mg de prednisona al día y que decrece hasta 5 mg al día, con respecto a una pauta larga con dosis similares de prednisona pero administrada durante 2 años, siendo más eficaz esta última.

De algún modo, en la 7.^a Conferencia aparece un primer esquema terapéutico de la sarcoidosis, que consiste en observar a los pacientes en estadios I y II con pruebas de función respiratoria normales, y si la enfermedad no se resuelve espontáneamente o si aparece algún deterioro funcional, se deben iniciar los corticoides. En todos los estadios acompañados de alteraciones de la función pulmonar, el inicio del tratamiento debería ser precoz.

En la 8.^a Conferencia Internacional sobre sarcoidosis, diversos trabajos aportan nueva información sobre el tema: Refvem et al⁷ obtienen un 90 % de respuestas favorables al tratar 57 pacientes en estadio I tras un período de observación de 1 año. Otros autores¹⁴ muestran resultados similares en pacientes asintomáticos con escasa afectación radiológica y funcional. La tasa de recaídas parece estar relacionada con la dosis inicial de corticoides, que debería oscilar entre los 40 y 50 mg al día durante los primeros meses³³. No obstante, otros autores³⁴ discrepan de estos resultados al presentar 248 pacientes con sarcoidosis endotorácica en estadios I y II sin otras manifestaciones sistémicas y observar que entre los que reciben prednisona en dosis decrecientes durante 12 meses, los que se tratan sólo 6 meses y los no tratados, no se aprecian diferencias notables en la historia natural de la enfermedad a los 36 meses de control, una vez finalizado el tratamiento, aunque la regresión de las alteraciones radiológicas es más marcada en los grupos tratados.

En la 9.^a Conferencia Internacional, celebrada en 1981, se recomienda adoptar una actitud expectante durante el primer año sólo en aquellos casos asintomáticos de sarcoidosis en estadio I, iniciando el tratamiento con corticoides si no remiten las alteraciones radiológicas o si se deteriora la función pulmonar¹⁵. Los estadios II y III deberían ser tratados siempre. En este sentido, la mejoría de las alteraciones radiológicas fue mayor, más precoz y más prolongada en un grupo de pacientes con sarcoidosis en estadios I y II que en otro grupo control de características similares no tratado, lo que podría traducir una supresión de la enfermedad aún en su fase granulomatosa y por ello reversible³⁵.

En la 10.^a Conferencia Internacional, celebrada 5 años más tarde, Johns et al³⁶ muestran que el 94 % de sus 181 pacientes con sarcoidosis crónica se mantienen estables durante los 14 años de seguimiento promedio. Las dosis de mantenimiento oscilaban entre los 10 y 15 mg de prednisona al día. Los autores también constatan que la corticoterapia diaria es más fácil de cumplir que a días alternos, que la presencia de efectos secundarios es mínima y que la interrupción del tratamiento puede ir seguida de una progresión irreversible de la sarcoidosis, incluso en un lapso de tiempo de 10 o 15 años después. Por otro lado, Eule et al³⁷ ratifican algunas de sus impresiones previas en el sentido de que dosis iniciales de prednisona elevadas, seguidas de una pauta decreciente hasta completar un año de tratamiento, pueden lograr mejorías de la radiología y de la DL_{co} más precoces y



mantenidas en sarcoidosis en estadio I respecto al tratamiento durante sólo 6 meses. En esta misma conferencia, Turner-Warwick et al¹⁷ describen la existencia de pacientes sin síntomas respiratorios pero con cambios radiológicos persistentes y una DL_{co} alterada. Por ello, el esperar el inicio de los síntomas clínicos para comenzar el tratamiento puede conllevar la ya existencia previa de cambios irreversibles en la estructura y función pulmonares.

Finalmente, en el 11.^{avo} Congreso sobre sarcoidosis celebrado en Milán en 1987, se muestra la eficacia de dosis relativamente bajas de prednisona en dos grupos de pacientes jóvenes con sarcoidosis en estadios I y II con una espirometría y niveles de ECA normales. La gammagrafía con ⁶⁷Ga y la DL_{co} mostraban alteraciones moderadas. Un grupo recibió 25 mg de prednisona al día durante 6 meses y el otro grupo recibió 5 mg al día el mismo período de tiempo. Al final, el primer grupo fue el que mostró una mejoría de los parámetros alterados más precoz y estable³⁸. También se insiste en que las alteraciones radiológicas y del funcionalismo pulmonar deben ser los indicadores a valorar antes de iniciar el tratamiento en los estadios iniciales de la enfermedad, incluso en aquellos pacientes por lo demás asintomáticos. Este esquema podría ser de gran utilidad para impedir el desarrollo de los cambios irreversibles a nivel del parénquima pulmonar⁸.

En nuestro país, E. Fité y J. Morera han obtenido resultados similares a los descritos hasta ahora (comunicación personal, datos no publicados). En su experiencia de 141 pacientes con sarcoidosis tratados mediante corticoides, obtuvieron un 96 % de remisiones de los pacientes en estadio I, un 78 % en el estadio II y un 60 % en el estadio III. Con posterioridad, los mismos autores controlaron 126 pacientes en un período de tiempo que osciló entre 1 y 14 años, y de los 108 pacientes que consideraron libres de síntomas, 103 (82 %) habían recibido corticoides. La pauta de corticoides propuesta por estos autores consiste en la administración de metilprednisolona a dosis de 40 a 60 mg al día en función de un peso inferior o superior a 60 kg durante 6 semanas. A continuación se disminuyen 5 mg semanales hasta conseguir una dosis de mantenimiento de 8 a 12 mg al día o de 16 mg a días alternos hasta completar 6 meses.

En cuanto a que preparado corticoideo es preferible utilizar, dos trabajos recientes^{39,40} muestran que la metilprednisolona, a igualdad de niveles plasmáticos que la prednisona, penetra en el tejido pulmonar en una mayor concentración, por lo que puede ser más eficaz. Las pautas de administración del fármaco cada día o a días alternos se han mostrado igualmente eficaces⁴¹. Recientemente se ha utilizado un corticoide inhalado, la budesonida, en pacientes con sarcoidosis en estadios II y III a dosis que oscilan entre los 600 y 1200 µg cada 12 horas con la intención de reemplazar total o parcialmente a los corticoides orales, con resultados esperanzadores que se deberán confirmar en próximos estudios con mayor número de pacientes^{16,42}. También se ha ensayado la inyección endos-

cópica de corticoides en aquellos casos que cursan con granulomas de gran tamaño a nivel de la tráquea y ejes bronquiales principales, con resultado satisfactorio.

Otro aspecto a considerar en los pacientes con sarcoidosis que reciben corticoides, es el de que parámetros pueden ser útiles para objetivar y monitorizar la respuesta al tratamiento. Así, aunque la gammagrafía pulmonar con ⁶⁷Ga y los niveles de ECA se pueden normalizar rápidamente tras el inicio de los corticoides^{15,17,43,44}, su valor para detectar una progresión sutil de la enfermedad no parece ser del todo satisfactorio, al igual que ocurre con el nivel de linfocitos en el lavado broncoalveolar^{17,18}. En cambio, el estudio funcional respiratorio con la espirometría forzada y la DL_{co} entre otros se ha mostrado capaz de evidenciar un empeoramiento de la enfermedad aún en ausencia de síntomas clínicos y cambios radiológicos^{28,45-48}, circunstancia sobre la que también parecen estar de acuerdo los expertos más especializados sobre el tema^{8,49,50}.

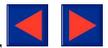
En conclusión, parece loable intentar una política terapéutica que asegure una óptima mejoría de las alteraciones radiológicas y funcionales pulmonares de la sarcoidosis, aunque para ello se deban emplear corticoides en pacientes asintomáticos, para impedir el desarrollo de cambios estructurales irreversibles en el pulmón. En este sentido y en la actualidad, el pronóstico de la enfermedad aún depende en algunos casos «del médico que la diagnostica, del momento de inicio de la corticoterapia y de que ésta se mantenga el suficiente período de tiempo»⁵², es decir, la tendencia debería ser a la utilización de protocolos diagnósticos y terapéuticos lo más uniformes posibles a fin de que los resultados obtenidos sean fácilmente comparables. Quizás el amplio estudio prospectivo iniciado en 1986 por Hosoda et al⁵², utilizando prednisona en un grupo de pacientes y placebo en otros, y cuyos resultados definitivos aún no se conocen, pueda confirmar alguno de estos aspectos.

BIBLIOGRAFIA

1. Turiaf J, Johns CJ, Teirstein AS, Tsuji S, Wurm K. The problem of the treatment of sarcoidosis: Report of the subcommittee on therapy. Seven International Conference on Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Siltzbach LE ed. New York. Ann N Y Acad Sci. 1976; 278:743-751.
2. De Remeé RA. Estimation of granulomatous activity in sarcoidosis: its relevance to course and treatment. En: Sarcoidosis. Japan Medical Research Foundation ed. Publication n.º 13. Tokyo. University of Tokyo Press 1981; 315-325.
3. Johnson JL, Kleinhenz ME. Interleukin-2 dysregulation in circulating mononuclear cells of patient with active sarcoidosis. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 97-100.
4. Van Maarsseveen T, Mullink H, De Haan M, Stam J, De Groot J. Prednisolone treatment and alveolar lymphocyte-macrophage cooperation in sarcoidosis. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 101-104.



5. Blasi A. Pathology from granuloma to fibrosis: Outlook. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 273-275.
6. Luisetti M, Aprile C, Bacchella L et al. Elevation of serum type III procollagen N-terminal peptide levels in thoracic sarcoidosis: A possible index for fibroblast activity. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 563-566.
7. Refvem O, Refvem OK. Long term corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. Eighth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases. Williams WJ, Davies BH eds. Cardiff. Alpha Omega Publishing Ltd. 1980; 648-651.
8. Turner-Warwick M. Treatment of pulmonary sarcoidosis. State of the art. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 621-629.
9. Young RL, Harkleroad LE, London RE, Weg JG. Pulmonary sarcoidosis: A prospective evaluation of glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1970; 73:207-212.
10. Israel HL, Fouts DW, Beggs RA. A controlled trial of prednisone treatment of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1973; 107:609-614.
11. De Remee RA. The present status of treatment of pulmonary sarcoidosis: A house divided. *Chest* 1977; 71:388-393.
12. Harkleroad LE, Young RL, Savage PJ, Jenkins DW, London RE. Pulmonary sarcoidosis: Long-term follow-up of the effects of steroid therapy. *Chest* 1982; 82:84-87.
13. Colp CH, Park SS, Williams MH Jr. Pulmonary function follow-up of 120 patients with sarcoidosis. Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Siltzbach LE ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 278:301-307.
14. Middleton WG, Douglas AC. Prolonged corticosteroid therapy in pulmonary sarcoidosis. Eighth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disease. Williams WJ, Davies BH eds. Cardiff. Alpha Omega Publishing Ltd. 1980; 632-647.
15. Deremee A, Zinsmeister AR. State of the art: The treatment of pulmonary sarcoidosis: The present state of the art. Ninth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC eds. Paris. Pergamon Press. 1981; 457-464.
16. Selroos OB. Use of budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 465:713-721.
17. Turner-Warwick M, Haslam PL, Mc Allister W, Britton A, Lawrence R. Do measurements of bronchoalveolar lymphocytes and neutrophils, serum angiotensin-converting enzyme and Gallium uptake help the clinician to treat patients with sarcoidosis? Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 465:387-394.
18. Klech H. Clinical risk assesment in sarcoidosis. Outlook. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 461-482.
19. Costabel U, Bross KJ, Guzman J, Nilles A, Rühle KH, Matthys H. Predictive value of bronchoalveolar T cells subsets for the course of pulmonary sarcoidosis. Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 465:418-426.
20. Shima K, Takenaka S, Higuchi S, Ikeda S, Shono H, Tokuomi H. Monocyte-T-lymphocyte interaction in sarcoidosis patients: clinical use for sarcoidosis activity and therapy. Ninth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC eds. Paris. Pergamon Press. 1981; 150-155.
21. Campbell B, Kataria P. Regulation of inflammation by the granuloma of sarcoidosis: Effect of corticosteroids in vitro. Ninth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC eds. Paris. Pergamon Press. 1981; 121-125.
22. Pinkston P, Bitterman PB, Keogh RA, Crystal RG. In vivo corticosteroid modulation of lung T-cell interleukin-e release and spontaneous proliferation of lung T lymphocytes of patients with active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1987; 139:755-760.
23. Pinkston P, Saltini C, Mueller-Quernheim J, Crystal RG. Corticosteroid therapy suppresses spontaneous inteleukin-2 release and spontaneous proliferation of lung T lymphocytes of patients with active pulmonary sarcoidosis. *J Immunol* 1987; 139:755-760.
24. Pérez R, Staton G, Kidd M. Increased procoagulant activity of bronchoalveolar lavage cells in patients with sarcoidosis: relationship to steroid treatment, forced vital capacity, gallium uptake and bronchoalveolar lavage percent lymphocytes. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 58:583.
25. Spatafora M, Mirabella A, Bonanno A et al. Supression of local immunoglobulin production in active pulmonary sarcoidosis by oral prednisone therapy. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C.Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988, 191-192.
26. Sones M, Israel HL, Dratman MB, Frank JH. Effect of cortisone in sarcoidosis. *N Engl J Med* 1951; 244:200-213.
27. Siltzbach LE. Effects of cortisone in sarcoidosis: A study of 13 patients. *Am J Med* 1952; 12:139-160.
28. Smellie Apthorp GM, Marshall R. The effect of corticosteroid treatment on pulmonary function in sarcoidosis. *Thorax* 1961; 16:87.
29. James DG, Trowell JM, Carstairs LS. Treatment of sarcoidosis: controlled therapeutic trial. *Lancet* 1967; 2:526-528.
30. Johns CJ, Ball WC. Steroids in pulmonary parenchymal sarcoidosis with serial measurements of pulmonary function. La Sarcoidose. Rapports de la IV^e Conference Internationale. J Turiaf and J Chabot eds. Paris. Masson et Cie. 1966; 742-748.
31. Johns CJ, Zachary JB, Ball WC. A ten-year study of corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. *Johns Hopkins Med* 1974; 134:271-283.
32. Johns CS, Mc Gregor MI, Zachary JB, Ball WC. Extended experience in the long-term corticosteroid treatment of pulmonary sarcoidosis. Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Siltzbach LE ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1976; 278:722-731.
33. Böttger D. Results of a controlled therapeutic trial of prednisolone in chronic non-fibrotic pulmonary sarcoidosis. Eight International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disease. Williams WJ, Davies BH eds. Cardiff. Alpha Omega Publishing Ltd. 1980; 629-631.
34. Eule H, Roth T, Weide W. Clinical and functional results a controlled trial of the value of prednisolone therapy in sarcoidosis, stage I and II. Eight International Conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases. Williams WJ, Davies BH eds. Cardiff. Alpha Omega Publishing Ltd. 1980; 624-628.
35. Yamamoto M, Saito N, Tachibana T et al. Effects of 18-month corticosteroid therapy on stage I and stage II sarcoidosis patients. (A controlled trial). Ninth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Chrétien J, Marsac J, Saltiel JC eds. Paris. Pergamon Press. 1981; 470-474.
36. Johns CJ, Schonfeld SA, Scott PP, Zachary JB, Mc Gregor MI. Longitudinal study of chronic sarcoidosis with low-dose maintenance corticosteroid therapy. Outcome and complications. Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. *Ann N Y Acad Sci.* 1986; 465:702-712.
37. Eule H, Weinecke A, Roth I, Wuthe H. The possible influence of corticosteroid therapy on the natural course of pulmonary sarcoidosis. Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. *Ann N Y Acad Sci* 1986; 465:695-701.
38. Herzog H. Conclusive summarizing remarks and outlook. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers B V. 1988; 385-393.
39. Keogh BA, Bernado J, Hunninghake GW, Line DR, Price DL, Crystal RG. Effect of intermittent high dose parenteral corticosteroids on the alveolitis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:18-22.
40. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983; 2:995-997.
41. Selroos O, Sellergren TL. Corticosteroid therapy of pulmonary sarcoidosis: a prospective evaluation of alternate day and daily dosage in stage II disease. *Scand J Respir Dis* 1979; 60:215-221.
42. Selroos O. Further experiences with inhaled budesonide in the treatment of pulmonary sarcoidosis. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. C. Grassi, G. Rizzato, E. Pozzi eds. Amsterdam. Elsevier Science Publishers BV. 1988; 637-640.



43. Lieberman J. The specificity and nature of serum angiotensin-converting enzyme (serum ACE) elevations in sarcoidosis. Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Siltzbach LE ed. New York Ann N Y Acad Sci 1976; 278:488-497.
44. Studdy P, Bird R, James DG, Sherlock S. Serum angiotensin-converting enzyme (SACE) in sarcoidosis and other granulomatous disorders. Eighth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous diseases. Williams WJ, Davies BH eds. Cardiff. Alpha Omega Publishing Ltd. 1980; 259-265.
45. Winterbauer RH, Hutchinson JS. Use of pulmonary function test in the management of sarcoidosis. Chest 1980; 78:640-647.
46. Boushy SF, Kurtzmann RS, Martin ND, Lewis BM. The course of pulmonary function in sarcoidosis. Ann Intern Med 1965; 62:939-955.
47. Sharma OP, Colp C, Williams MH Jr. Course of pulmonary sarcoidosis with and without corticosteroid therapy as determined by pulmonary function studies. Amer J Med 1966; 41:541-551.
48. Turiaf J, Basset G, Georges R. Prognosis of patients who have been cured of pulmonary sarcoidosis from functional respiratory exploration data. Poumon Coeur 1969; 25:1-15.
49. Chapter 17: Treatment. Sarcoidosis and other granulomatous disorders. James DG, Williams WJ eds. Vol 24. Major problems in Internal Medicine. Philadelphia. WB Saunders Co. 1985; 222-232.
50. Sarcoidosis. F. Badrinas, J. Morera eds. Ediciones Doyma, Barcelona 1989.
51. Wurm K, Rosner R. Prognosis of chronic sarcoidosis. Seventh International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Siltzbach LE ed. New York. Ann N Y Acad. Sci. 1976 278:732-735.
52. Hosoda Y, Mikami R. International controlled trial of prednisone therapy in pulmonary sarcoidosis. Tenth International Conference on sarcoidosis and other granulomatous disorders. Johns CJ ed. New York. Ann N Y Acad. Sci. 1986; 465:692-694.