

## Envolvimento pulmonar subclínico em sarcoidose cutânea

### Subclinical pulmonary involvement in cutaneous sarcoidosis

ROBALO CORDEIRO C <sup>(1)</sup>; GONÇALO M <sup>(2)</sup>; LIMA MA <sup>(3)</sup>; MESQUITA L <sup>(4)</sup>; TEIXEIRA L <sup>(5)</sup>; SANTOS ROSA MA <sup>(6)</sup>; AZEVEDO-BERNARDA R <sup>(7)</sup>; POIARES BAPTISTA A <sup>(8)</sup>; ROBALO CORDEIRO AJA <sup>(9)</sup>.

CENTRO DE PNEUMOLOGIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA  
SERVIÇO DE DERMATOLOGIA DOS H.U.C.  
INSTITUTO DE PATOLOGIA GERAL DA F.M.C.  
CENTRO DE IMUNOLOGIA DA F.M.C.  
SERVIÇO DE IMAGIOLOGIA DOS H.U.C.

#### RESUMO

Na Sarcoidose, tal como sucede em outras afecções sistémicas, a identificação do eventual compromisso de órgãos — alvo clinicamente assintomáticos, reveste-se de indiscutível relevância sob perspectivas patogénicas e prognósticas.

A este respeito, o pulmão constitui um órgão electivo, não apenas face ao seu frequente envolvimento em patologia sistémica, como, também, pela acessibilidade das suas vias de estudo (Imagiologia, Lavagem Broncoalveolar, Exploração Funcional Respiratória, Histopatologia).

Neste sentido, resolvemos investigar o eventual envolvimento pulmonar subclínico em doentes com Sarcoidose exclusivamente cutânea.

Estudámos 7 doentes com Sarcoidose exclusivamente cutânea, sem sintomas ou sinais imputáveis ao aparelho respiratório, com telerradiografias torácicas normais e com estudos

funcionais respiratórios também não evidenciando alterações.

Realizámos, em todos os doentes, Tomografia Axial Computorizada com estudo de Alta Resolução e Estudos Celulares em Líquidos de Lavagem Broncoalveolar e no Sangue Periférico, incluindo celularidade por ml e diferencial, populações e subpopulações linfocitárias (CD4, CD8, CD25, CD56).

Quanto aos resultados obtidos, salientam-se, a existência de Alveolites com variabilidade acentuada dos valores de celularidade por ml, Linfocitose alveolar média ( $36,8 \pm 20,5\%$ ) com valor extremo significativamente elevado (86%) e elevação do valor médio da relação CD4/CD8 no LBA (3,6+2,2), que se discutem em pormenor.

Assim, demonstrou-se a existência, em doentes com Sarcoidose Cutânea, de Alveolite Subclínica, eventualmente traduzindo envolvimento pulmonar evolutivo ou apenas expressividade de doença sistémica no Pulmão Profundo.

<sup>(1)</sup> Assistente Hospitalar de Pneumologia e Assistente de Patologia Geral da F.M.C.

<sup>(2)</sup> Assistente Hospitalar de Dermatologia e Assistente de Imunologia da F.M.C.

<sup>(3)</sup> Investigadora do Centro de Imunologia

<sup>(4)</sup> Técnico Superior do Instituto de Patologia Geral

<sup>(5)</sup> Assistente Hospitalar de Imagiologia dos H.U.C.

<sup>(6)</sup> Professor Associado da F.M.C. e Director do Centro de Imunologia da F.M.C.

<sup>(7)</sup> Professor Catedrático da F.M.C. e Director do Instituto de Patologia Geral da F.M.C.

<sup>(8)</sup> Professor Catedrático da F.M.C. e Director do Serviço de Dermatologia dos H.U.C.

<sup>(9)</sup> Professor Catedrático da F.M.C. e Director do Centro de Pneumologia da Universidade de Coimbra.

## ABSTRACT

*Under pathogenic and prognostic perspectives, the identification of the involvement of target-structures in systemic diseases, even if asymptomatic, has been carefully studied in many Centers.*

*In this context, the Sarcoidosis and the lung offer special interest, not only due to the frequent involvement of pulmonary structures, but also concerning of its ways of research (Imaging, Bronchoalveolar Lavage, Lung Function Studie, Histopathology).*

*So, the research of the subclinical involvement of the lung in patients only presenting cutaneous Sarcoidosis was performed in seven ones without clinical and X-Rays abnormalities.*

*All the patients were submitted to the following studies: Hight Resolution Lung Scan; Cellularity of the Bronchoalveolar Lavage Fluid (namely the lymphocytic Subsets CD4, CD8, CD25, CD56); identical lymphocytic studies in peripheral blood.*

*They were found: great differences in the BALF cellularity per ml; high mean alveolar lymphocytosis ( $36,8 \pm 20,5\%$ ). with the highest value of 86%; augmentation of the mean values of CD4/CD8 ratio ( $3,6 \pm 2,2$ ).*

*These results are in favour of the presence, in these patients, of a Subclinical Alveolitis, either as a marker of an evolutive lung involvement or only as expressing the reactivity of the deep Lung concerning this systemic disease.*

## INTRODUÇÃO

A Sarcoidose, afecção granulomatosa de características sistêmicas com compromisso mais frequente dos pulmões, da pele e dos olhos [19] e de etiologia não definida, implica criteriosa detecção do eventual envolvimento dos seus diversos órgãos-alvo.

Tal como sucede em outras afecções sistêmicas, granulomatosas ou não, a identificação do compromisso de órgãos clinicamente assintomáticos reveste-se de indiscutível relevância sob perspectivas patogénicas e prognósticas. A este respeito, o pulmão constitui um órgão electivo, não apenas face ao seu frequente envolvimento em patologia sistémica, como, também, pela acessibilidade da suas vias de estudo (Imagiologia, Lavagem Broncoalveolar, Exploração Funcional Respiratória, Histopatologia).

Merecem um comentário as dúvidas que se mantêm em relação aos possíveis factores etiológicos da Sarcoidose (naturezas infecciosa e outra, a par do que tem sido sugerido relativamente a outras Granulomatoses-Doença de Crohn —, com suspeição de Micobactérias, típicas ou atípicas, como possível factor desencadeante [22], assim como quanto à eventual via de acesso respiratório, com sugestão para a responsabilidade de agressão antigénica inalatória [8, 19, 24].

Este desconhecimento etiológico, aliado à incompleta compreensão patogénica dos mecanismos inflamatórios e imunológicos subjacentes à evolução dos quadros patológicos da Sarcoidose, a par de naturais dúvidas sobre a cronologia da sua repercussão (clínica, funcional e estrutural) nos departamentos orgânicos eventualmente envolvidos, justificam que, num órgão susceptível de compromisso subclínico como é o pulmão, se determine a eventual responsa-

bilidade da celularidade do pulmão profundo, recolhido por lavagem broncoalveolar, na patogenia, na progressão, ou, mesmo, na resolução desta doença.

Neste sentido, resolvemos investigar o eventual envolvimento pulmonar subclínico em doentes com Sarcoidose exclusivamente cutânea.

## MATERIAL

Estudámos 7 doentes com Sarcoidose exclusivamente cutânea (6 do sexo feminino e 1 do sexo masculino, com uma média de idades de  $67, 5 \pm 4,9$  anos), provenientes da Consulta Externa do Serviço de Dermatologia dos H.U.C. (Director: Prof. Poiars Baptista) e voluntariamente colaborantes, sem sintomas ou sinais imputáveis ao aparelho respiratório, com teleradiografias torácicas normais e com estudos funcionais respiratórios também não evidenciando alterações.

Nenhum doente tinha hábitos tabágicos ou ocupacionais de risco respiratório, nem estava submetido a terapêutica corticosteróide sistémica, tendo apenas dois doentes cumprido corticoterapia oral, conforme se descreve noutra rubrica.

Nenhum dos doentes estudados apresentava eritema nodoso, sendo diversificadas, as lesões sacoidóticas evidenciadas, como numa doente de 75 anos (Figura 1 — caso clínico n.º 1), em que se identificaram lesões de sarcoidose anular atrófica (de bordo descamativo e centro atrófico), com uma distribuição frontoparietal.

Todas as lesões cutâneas dos 7 doentes mereceram o diagnóstico anatomopatológico de Sarcoidose, como se pode observar na Figura 2, referente ao estudo histológico do caso clínico n.º 6, onde se identifica o característico granuloma ovalado, ou em

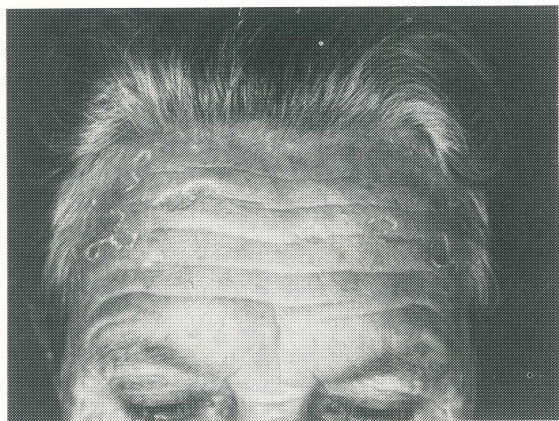


FIG. 1 — Lesões de Sarcoidose Anular Atrófica Frontoparietal (caso clínico n.º 1)

forma de salsicha, com poucas células multinucleadas e uma coroa linfocitária não muito abundante.

#### MÉTODOS

Realizamos em todos os doentes:

— Tomografia Axial Computorizada com estudo de Alta Resolução (AR) — Cortes de 2mm.

— Estudos celulares em Líquidos de Lavagem Broncoalveolar (LBA) e no Sangue Periférico (SP), que se discriminam.

LBA — Celularidade total, por mililitro e diferencial, através de microscopia de luz.

LBA e SP — Populações e subpopulações linfocitárias (CD4, CD8, CD25, CD56), com recurso a anticorpos monoclonais, expressas em percentagens da celularidade por mililitro (ml).

A LBA foi realizada pelo método da seringa, com introdução e aspiração suave de 3 amostras de 50 ml. de soro fisiológico aquecido, após encravamento do broncofibroscópio num segmento do lobo médio.

#### RESULTADOS

Dos resultados globais apresentados no Quadro I, salientava-se a existência, nestes doentes, de alveolite com variabilidade acentuada dos valores de celularidade por ml; verificava-se, igualmente, uma linfocitose alveolar média ( $36,8 \pm 20,5\%$ ), com valor extremo significativamente elevado (68%); relativamente à relação CD4/CD8 no LBA, os seus valores médios estavam aumentados ( $3,6 \pm 2,2$ ), assumindo expressão extremamente elevada (8,2) num doente



FIG. 2 — Histologia Cutânea (caso clínico n.º 6) Granuloma ovalado

## QUADRO III

## ESTUDOS CELULARES DO CASO CLÍNICO N.º 4

	LLBA	SP
<b>Cel/ml</b>	14,2	
<b>MØ %</b>	62,7	
<b>L %</b>	32,7	
<b>CD4 %</b>	83,6	55,4
<b>CD8%</b>	10,1	40,3
<b>CD4/CD8</b>	<b>8,2</b>	1,37
<b>CD56 %</b>	2,6	2,6
<b>CD25 %</b>	2,6	2,6

linfócitos), relação CD4/CD8 extremamente elevada (8,2), aumento da activação celular CD25 (2,6%), aliás não apenas no LBA como também no SP.

Radiologicamente, as dúvidas suscitadas pela tele-radiografia torácica sobre um eventual reforço intersticial basal bilateral (Figura 4), foram esclarecidas pelo Estudo Tomográfico Computarizado de AR (Figura 5), que revelou a responsabilidade vascular da referida imagem radiológica pela existência de engorgitamento venoso pulmonar, não se detectan-

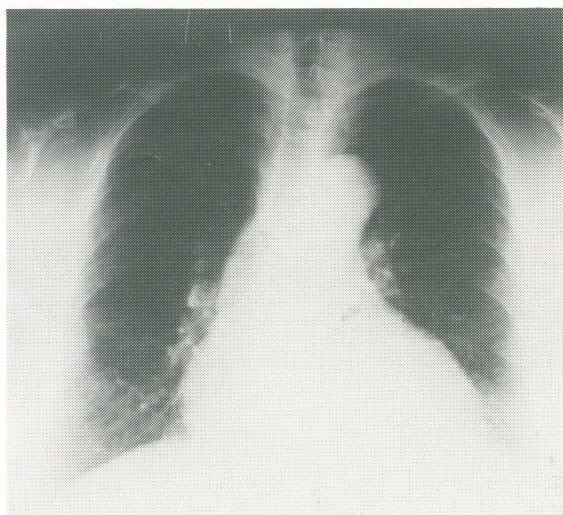


FIG. 4 — Radiografia torácica do caso clínico n.º 4 (Ver texto)

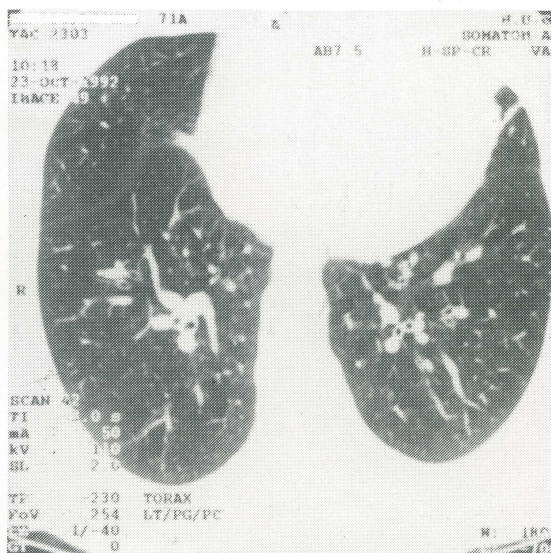


FIG. 5 — Corte tomográfico de alta resolução do caso clínico n.º 4 - Engorgitamento venoso pulmonar.

do, a qualquer nível, micronodulações nem espessamentos septais, nesta tão elevada alveolite linfocitária.

Descreve-se, igualmente, outro quadro clínico (caso n.º 5), por ser o único, dos doentes avaliados, com antecedentes de envolvimento torácico. De facto, em 1982 e para além das lesões cutâneas que se descrevem adiante, o doente apresentava adenopatias hilares bilaterais, tendo uma LBA, realizada nesse data, relevado neutrofilia e linfocitose alveolar (Quadro IV).

## QUADRO IV

## ESTUDOS CELULARES DO CASO CLÍNICO N.º 5

	LLBA	SP	
	1982	1993	
<b>Cel/ml</b>	8,8	5,3	
<b>MØ %</b>	66	81,5	
<b>L %</b>	<b>21</b>	<b>17,1</b>	
<b>N %</b>	<b>12</b>	1,4	
<b>CD4 %</b>		71,7	38
<b>CD8 %</b>		25	52
<b>CD4/CD8</b>		<b>2,8</b>	0,7

Actualmente, não apresentava lesões radiológicas torácicas, o que se confirmou, aliás, por estudo Tomográfico Axial Computorizado de AR que mostrou apenas gânglios hilares calcificados e atróficos, sem quaisquer alterações parenquimatosas (Figuras 6 e 7).

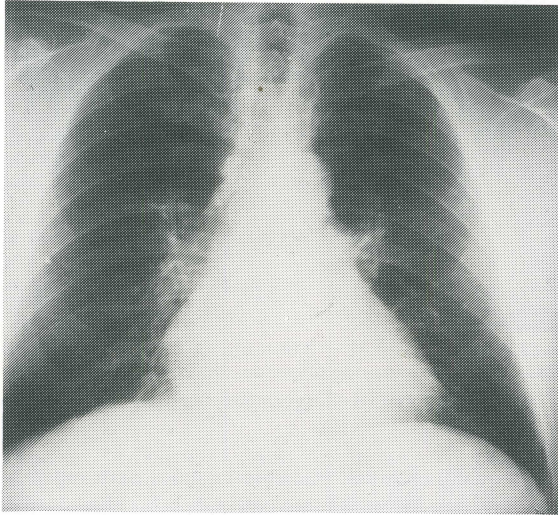


FIG. 6 — Radiografia torácica do caso clínico n.º 5 (Ver texto)

É um doente de 58 anos, agricultor, com uma ECA de 86 U.I./l, uma V.S. de 33mm, uma IDR negativa, valores de neutrófilos normais no LBA e elevação da relação CD4/CD8, só na LBA (Quadro IV). Curiosamente, trata-se de uma situação de Sarcoidose familiar, apresentando uma irmã (caso clínico n.º 2) lesões cutâneas igualmente de distribuição facial, incluindo a pirâmide basal e regiões genianas, e destruição parcial das asas do nariz, como se verifica na Figura 8. Esta doente foi, aliás (juntamente com o irmão por curto período de tempo), a única submetida a corticoterapia oral prolongada, que suspendeu cerca de dois anos antes da realização destes estudos.

#### DISCUSSÃO

Para além das dúvidas de natureza etiológica, já anteriormente referidas (8, 19, 24), a discussão suscitada pela Sarcoidose centra-se, fundamentalmente, na definição, quer dos índices de actividade, quer dos factores prognósticos, quer dos indicadores de decisão terapêutica.

De facto, no que se refere a indicadores de actividade na Sarcoidose torácica e, para além dos dados clínicos, dos aspectos radiológicos (convencionais ou

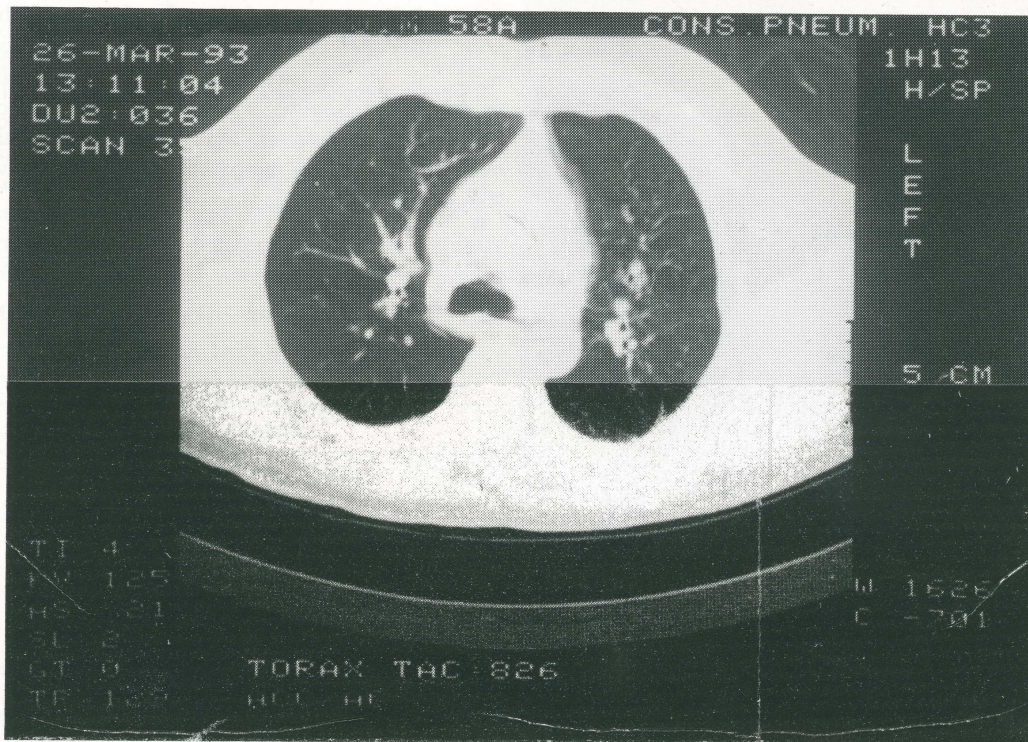


FIG. 7 — Corte tomográfico de alta resolução do caso clínico n.º 5 - Ausência de alterações parenquimatosas.



FIG. 8 — Sarcoidose familiar — Casos clínicos n.ºs 2 (sexo Feminino) e 5 (sexo masculino), com lesões cutâneas faciais e destruição parcial das asas do nariz (caso n.º 2).

reforçados por estudos densitométricos de AR), do Estudo Funcional Respiratório (com natural destaque, como parâmetro de avaliação [25], para a Difusão alveolocapilar), do doseamento do ECA, da cintigrafia com Ga67 (para alguns autores, reveladora, fundamentalmente, dos processos de alveolite [19], para outros indicadora preferencial de lesão granulomatosa [20], têm merecido especial atenção os estudos com recurso a LBA.

Aliás, a resposta unívoca pulmonar a agressões alveolointersticiais, traduzida, inicialmente, numa Alveolite, é passível de quantificação através de LBA.

Mas a existência de uma Alveolite não é apenas demonstrável pelo aumento de células inflamatórias e imunes no LLBA, mas igualmente através da evidência de activação dos elementos celulares envolvidos [23].

No que se refere à Sarcoidose pulmonar, e relativamente aos sinais de activação linfocitária, tem sido referenciado o aumento da expressão dos receptores para a Interleucina 2 (R-IL2) — para alguns autores tanto no LBA como no SP [11], e para outros apenas no LBA [13] evidenciando, assim, a sua utilidade na monitorização da actividade da doença e traduzindo, eventualmente, uma compartimentação da actividade celular linfocitária T.

No presente trabalho, para além da demonstração de Alveolites linfocitárias (média de 44,8%, de linfócitos) em 5 de 7 Sarcoidoses cutâneas (sem compromisso clínico, radiológico e funcional respiratório), verificaram-se, igualmente, indicadores de activação linfocitária T, através da elevação de fenótipo CD25; aliás, eram os dois doentes que apresentavam percentagens de linfócitos alveolares entre 16 e 18%, (e por isso não considerados como portadores de alveolite linfocitária), os únicos a apresentar valores nulos relativamente à marcação CD25 e também, à população CD56.

Também outros Autores evidenciaram existência de Alveolites Subclínicas (ASC) em Sarcoidoses extratorácicas, como Wallaert [23], em 14 de 26 doentes avaliados (54%), igualmente todas linfocitárias (média de 30% de linfócitos). O mesmo foi encontrado, aliás, em estudos do Pulmão Profundo de 18 pacientes com doença de Crohn [22], 11 dos quais (61%) apresentavam Alveolite linfocitária, com uma média de 40,7% de linfócitos, sem quaisquer alterações pulmonares, quer clínicas, quer radiológicas, quer funcionais. Neste trabalho, aliás, tal como no que agora se apresenta, apenas se realizaram estudos anatomopatológicos através de biópsias transbrônquicas numa percentagem mínima de doentes,

o que, apesar da ausência de quaisquer alterações nesses exames, poderá ser considerado insuficiente, pela reduzida dimensão das amostras assim obtidas; é, aliás, ideal, a colheita de tecido pulmonar por toracotomia (ou por toracoscopia com video), mais fiável na confirmação do grau de Alveolite, mas obviamente com reservas nestes estudos de natureza voluntária.

Uma dicotomia celular entre os compartimentos pulmonar e periférico, foi já, por nós, evidenciada (embora num diferente contexto patogénico), através da verificação de uma diminuição da relação CD4/CD8 no LBA (0,6), com valores aumentados no SP (2,8), num doente com Sarcoidose diagnosticada anatomopatologicamente, de 32 anos, com ECA de 86 UI/l e com adenopatias hilares bilaterais [15]. Este fenómeno traduziria uma heterogeneidade da resposta imune local na Sarcoidose pulmonar, aliás divulgada, por vários autores, quer através da diminuição, no LBA, de linfócitos CD4 em doentes com Sarcoidose pulmonar aguda sem terapêutica [12], quer pela existência de valores normais de CD4 alveolares em sarcoidóticos com sintomas respiratórios há mais de um ano [7], quer pela inversão da relação CD4/CD8 alveolar num caso de Sarcoidose pulmonar não tratada [26], quer, ainda, pela relação CD4/CD8 normal ou invertida em 5 a 10% de LBAs de Sarcoidose não evolutiva [3]; e, daí, novas questões sobre a intervenção dos diversos fenótipos linfocitários T na evolução granulomatogénea e, eventualmente, como actualmente se perspectiva, sobre a importância da expressão acrescida de R-IL2 na génese e desenvolvimento patogénico desta entidade clínica.

As dúvidas na interpretação das Alveolites, poderiam, estender-se, igualmente, à metodologia. Na verdade, não sendo, para Pueringer [14], a Sarcoidose uma doença intersticial difusa mas de compromisso pulmonar heterogénio, poder-se-ia questionar a representatividade duma amostra de líquido alveolar recolhido num segmento eventualmente não envolvido; e, daí, sugerir-se, mesmo, a realização de LBAs guiadas pelas imagens tomodensitométricas de AR, assim se alargando as indicações dos estudos de AR, para além do aumento da sensibilidade na caracterização da morfologia e da extensão lesional pulmonar, da selecção do melhor local para realização de biópsias pulmonares e da avaliação da resposta terapêutica [2].

A existência de Alveolite, na Sarcoidose, reflectindo actividade (embora nem sempre em concor-

dância com outros parâmetros comparativos [1, 14, 25], é de discutível significado prognóstico, como se conclui, quer pelos resultados agora apresentados, (em que, por exemplo, uma relação CD4/CD8 alveolar de 8 não se acompanhou de compromisso pulmonar), quer pelos estudos de Wallaert, em que os doentes com ASC não se deterioram em 12 meses de acompanhamento, (exceptuando um caso de Sarcoidose gástrica que desenvolveu doença intersticial), quer, ainda, pelos trabalhos retrospectivos de Verstraeten [20], nos quais os doentes com as mais elevadas relações CD4/CD8 alveolares iniciais, apresentaram as melhores evoluções radiológicas e funcionais; e não pode, igualmente, constituir fundamento, por si só, para decisão terapêutica — indicada, apenas, em face de risco vital ou funcional orgânico.

## CONCLUSÕES

Em conclusão, demonstrou-se a existência, em doentes com sarcoidose cutânea, de Alveolite Subclínica, cujas percentagens se discriminam:

- 71% de ASCs (considerando 18% de linfócitos como limite superior do normal no LBA).
- Celularidade por ml aumentada em 60% das referidas ASC.
- Percentagem média de linfócitos, nas ASCs, de  $44,8 \pm 18,9$ .
- Relação CD4/CD8 aumentada em 80% das ASC.

## PERSPECTIVAS

Nestes doentes com Sarcoidose cutânea, a Alveolite Subclínica traduzirá envolvimento pulmonar (não detectado por nenhum outro método) ou constituirá apenas o reflexo duma doença sistémica com expressividade nos diversos compartimentos orgânicos (neste caso o pulmão)?

O interesse deste estudo, para além do apoio na compreensão patogénica dos quadros clínicos, poderá residir, em nosso entender, na ponderação da necessidade de eventual acompanhamento periódico dos doentes com envolvimento subclínico.

Estes resultados tão sugestivos, motivam, nestes doentes, à realização de pesquisas noutros departamentos orgânicos, nomeadamente através de lavagens nasais, estudos de lágrimas, intestinais, ou outros.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] AINSLIE GM, POULTER LW, DUBOIS RM — Relation between Immunocytological Features of Bronchoalveolar Lavage Fluid and Clinical Indices in Sarcoidosis, *Thorax*, 44: 501-509.
- [2] Batra — Role of High-Resolution CT in the *Diagnosis and Evaluation of Pulmonary Sarcoidosis*, 1993, 10: 95-97.
- [3] COSTABEL U. — *Public Communication 8th Congress of SEP*, Freiburg 1989.
- [4] DIETEMANN-MOLARD A, DE BLAY F, BOHNER C, MOEGEL E, PAULI G. — Evaluation du pronostic de la Sarcoidose: Remise en Question des Critères biologiques et Cellulaires Usuels d'Activité (ECA et Lymphocytose Alveolaire). *Rev. Mal. Respir.*, 1990, 7: 129-134.
- [5] FIDLER HM, ROOK GA, JONHSON N, MAC FADDEN J — DNA do Mycobacterium Tuberculosis nos Tecidos afectados pro Sarcoidose. *British Med. Journ.*, 1993, 2: 415-419.
- [6] FREITAS E COSTA M, FONSECA SANTOS I, MENDES AC — Novas Perspectivas no Diagnóstico da Sarcoidose. *Via Pneumológica*, 1992, 5: 119-125.
- [7] GERLI R, DARWISH S, BROCCUCCI L, SPINOZZI F, RAMBOTTI P. — Helper Inducer T Cells in the Lungs of Sarcoidosis Patients—Analysis of their Pathogenic and Clinical Significance. *Chest*, 1989, 95: 811-816.
- [8] GOES PINHEIRO L, ALMEIDA J — Sarcoidose — Avançose incertezas. *Arq. Medic.*, II, 1988, 3: 223-230.
- [9] GORMAND F, ECOCHARD D, ALOUI R, PERRIN-FAYOLLE M, PACHECO Y — Perturbations Lymphocytaires T au cours de la Sarcoidose Pulmonaire. *Rev. Mal. Respir.*, 1990, 7: 187-194.
- [10] FANTONE JC, WARD PA, RENNARD SI, BITTERMAN PB, CRYSTAL RG — Pathogenesis of the Granulomatous Lung Diseases. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1894, 130: 478-4965.
- [11] KEICHO N, KITAMMA K, TAKAKU F, YOTSUMOTO H — Serum Concentration of Soluble Interleukin-2 Receptor as a sensitive Parameter of Disease Activity in Sarcoidosis. *Chest*, 1990, 98,5: 1125-1129.
- [12] MCAIN GA, AHMAD D — Functional Studies of Helper T Lymphocytes in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*, 1982.
- [13] MULLER-QUERNHEIM, J, KRONKE M, STRATUS ZJ, SCHYRKOWSKI M, FERLING R — Interleuking-2 Receptor Gene Expression of Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in Pulmonary Sarcoidosis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1989, 140: 82-88.
- [14] PUERINGER RJ, SCHWARTZ DA, DAYTON CS, GILBERT SR, HUNNINGHAKE GW — Thee Relationship Between Alveolar Macrophage TNF, IL-1, and PGE-2 Release, ALveolitis, and Disease Severity in Sarcoidosis *Chest*, 1993, 103: 832-838.
- [15] ROBALO CORDEIRO AJA, LEITE ACP, BAGANHA MF, ROBALO CORDEIRO C, LIMA MA, GASPAR E — Alveolar Lymphocytic Populations and Granulomatous Lung Diseases. *Sarcoidosis*, 1989, 6, Supli. 1: 118.
- [16] ROBALO CORDEIRO AJA, — Alveolites Subclínicas — Perspectiva imunológica. *Rev. Port. Imunoalerg.*, 1992, 3: 73-85.
- [17] ROBALO CORDEIRO C, SANTOS ROSA MA, LIMA MA, SOFIA C, GONÇALO M, DINIS FREITAS, POIARES BAPTISTA A, ROBALO CORDEIRO AJA — Envolvimento Pulmonar Subclínico em Patologia Granulomatosa Extratorácica. *Arch. Bronconeum.*, 1993, 29, Sup.1: 55-56.
- [18] ROBALO CORDEIRO C, SANTOS ROSA MA, LIMA MA, SOFIA C, GONÇALO M, POIARES BAPTISTA A, ROBALO CORDEIRO AJA — BALF Study in Cutaneous Sarcoidosis without Clinical Lung Involvement. Abstract Book — 4th Internacional Conference on bronchoalveolar Lavage, 1993, 70.
- [19] TRASHER DR, BRIGGS DD — Pulmonary Sarcoidosis, *Clinics in Chest Medicine*, 1982, 3: 537-563.
- [20] VERSTRAETEN A, DEMEDTS M, VERWILGHEN J, EECKOUT A, MARIEN G, LACQUET L, CEUPPENS JL — Predictive Value of Bronchoalveolar Lavage in Pulmonary Sarcoidose. *Chest*, 1990, 98: 560-567.
- [21] VISKUN K, VESTBO J — Vital prognosis in intrathoracic Sarcoidosis with Special Reference to Pulmonary Function and Radiological Stage. *Eur. Resp. Journ.*, 1993, 6: 349-353.
- [22] WALLAERT B, COLOMBEL JF, TONNEL AB, BONNIERE PH, CORTOT A, PARIS JC, VOISIN C — Evidence of lymphocytic Alveolitis in Crohn's Disease. *Chest*, 1985, 87, 3: 363-367.
- [23] WALLAERT B — Subclinical Alveolitis in immunologic Systemic Disorders. *Lung*, 1990. Suppl.: 974-983.
- [24] WILLIAMS MH — What is Sarcoidosis. *Loung*, 1990, 168: 67-68 (Editorial).
- [25] XAUBET A, AUGUSTI C, ROCA J, PICADO C, RODRIGUES-ROSIN R — BAL Lymphocyte Activation Antigens and Diffusing Capacity are related in Mild to Moderate Pulmonary Sarcoidosis. *Eur Respir. Journ.*, 1993, 6: 715-718.
- [26] YAMAGUCHI E, HAREDA H, OKAZAKI N, ABE S, KAWAKAMI Y, NOZIMA T — CD8 Cell Dominant in Pulmonary Sarcoidosis. *Chest*, 1989, 95: 228-231.