



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Epidemiología de la sarcoidosis

Estrella Fernández Fabrellas

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica que afecta frecuentemente al pulmón. Su incidencia y prevalencia han sido ampliamente estudiadas, pero la falta de estandarización del diagnóstico, los diferentes métodos de detección de casos y la escasa sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas explican los datos discordantes. El pronóstico es generalmente favorable. Gran parte de las personas afectadas no manifestarán nunca síntomas y muchas tienen remisión espontánea. El curso es crónico en el 10-30% de los casos, con un deterioro permanente de la función pulmonar. La enfermedad es el resultado de la acción de un agente externo que desencadena la respuesta inmunitaria característica en individuos genéticamente susceptibles. Se han implicado factores ambientales, ocupacionales y genéticos, pero las investigaciones están todavía en los inicios. Estudios de casos y controles, así como los avances en biología molecular, ayudarán a definir los factores de susceptibilidad genética y a entender los distintos fenotipos de la sarcoidosis.

Palabras clave: *Sarcoidosis. Epidemiología. Etiología.*

Epidemiology of Sarcoidosis

Sarcoidosis is a multisystemic disease in which lung involvement is common. Its incidence and prevalence have been extensively studied, but with contradictory results because of the lack of standard diagnostic criteria, variations in the methods for detecting cases, and the low sensitivity and specificity of diagnostic tests. Prognosis is generally favorable. Many of those affected remain asymptomatic and remission often occurs spontaneously, although between 10% and 30% of the patients have chronic disease and permanent deterioration in lung function. Sarcoidosis is caused by an external agent that triggers a characteristic immune response in genetically susceptible individuals. Environmental, occupational, and genetic factors have all been implicated, but research is still in the early stages. Case-control studies, as well as advances in molecular biology, will help to identify genetic susceptibility factors and to understand the different phenotypes of sarcoidosis.

Key words: *Sarcoidosis. Epidemiology. Etiology.*

Introducción

Desde que en 1877 Jonathan Hutchinson, cirujano y dermatólogo, describió el primer caso en Londres como una enfermedad dermatológica, la sarcoidosis ha continuado fascinando a clínicos e investigadores. Durante décadas se ha conseguido progresar en el conocimiento clínico y en los hallazgos patológicos de la enfermedad, pero se sabe muy poco sobre la epidemiología y los factores genéticos que contribuyen a su desarrollo y forma de expresión, el tratamiento adecuado todavía no está bien definido para todos los pacientes y, lo que es más importante, la causa del proceso continúa siendo desconocida¹.

La sarcoidosis se caracteriza por una respuesta inmunológica inicial de células T *helper* tipo 1, que lleva al desarrollo de granulomas no caseificantes con afectación multisistémica, siendo los órganos diana más frecuentes el pulmón (90%), la piel y los ojos. Durante los siguientes 2-5 años desde el inicio de los síntomas, más

del 60% de los pacientes experimentan una resolución completa de la enfermedad, pero en casi el 30% restante puede seguir un curso crónico, que en algunos casos lleva al desarrollo final de fibrosis pulmonar con síntomas respiratorios permanentes. La complejidad de esta enfermedad y la amplia gama de síntomas con que puede presentarse hacen imprescindible muchas veces el abordaje multidisciplinario del paciente.

En general, la situación de una enfermedad puede clasificarse por su actividad o gravedad, pero en la sarcoidosis la actividad no indica necesariamente un curso progresivo, un pronóstico fatal o la necesidad de tratamiento. Esto supone un reto para el clínico, que afronta muchas dificultades al tratar de categorizar la sarcoidosis en un paciente concreto.

El reconocimiento de la raza como un importante factor de riesgo para presentar esta enfermedad apunta claramente a una predisposición genética². De esta manera, las últimas investigaciones se han dirigido a identificar estos factores de riesgo genéticos y a esclarecer cómo el genotipo del paciente determina la presentación y la evolución, es decir, el fenotipo de la enfermedad. Desde este punto de vista, la sarcoidosis es una enfermedad compleja, cuya predisposición genética no está determinada por un solo gen³.

Correspondencia: Dra. E. Fernández Fabrellas.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. España.
Correo electrónico: esferfa@saludalia.com

Recibido: 18-4-2006; aceptado para su publicación: 2-5-2006.

¿Por qué el agente etiológico continúa siendo desconocido?

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de distribución mundial, que se presenta en ambos sexos, a cualquier edad y en cualquier raza. ¿Por qué, entonces, no se ha encontrado un agente causal?

Aunque los esfuerzos se han dirigido durante décadas al aislamiento de un posible agente microbiológico, los resultados han sido desalentadores. Hay varias razones. La primera es que posiblemente desconozcamos todavía las condiciones óptimas para el aislamiento de ese posible germen causal; otra razón es que la causa no sea infecciosa, y, por último, cabe la posibilidad de que esta entidad nosológica llamada sarcoidosis sea en realidad la suma de más de una enfermedad, cada una de las cuales tiene distinta etiología⁴.

Podría haber otras muchas razones por las que el agente etiológico de la sarcoidosis permanece oculto, y estarían en relación con los diseños de los estudios realizados a lo largo del tiempo. Una es la definición de caso: una cuidadosa revisión de la literatura médica⁵ demuestra que los investigadores han usado una definición de caso amplia, imprecisa y variada. Esta limitación ha mejorado desde la publicación de las guías de esta enfermedad¹. Otra causa puede estribar en las diferentes formas de reclutamiento de pacientes en los estudios publicados, que dificulta poder comparar los resultados.

La heterogeneidad de la propia enfermedad, con una amplia gama de patrones clínicos, aumenta la posibilidad de que pueda no ser una sola enfermedad, de que pueda haber distintos agentes etiológicos o de que uno solo pueda ocasionar diferentes efectos según la susceptibilidad individual basada en factores genéticos⁶.

Incidencia y prevalencia globales

El término "epidemiología" se usa para identificar la distribución de la enfermedad, los factores que la causan y sus características en una población dada. Esto también incluye la incidencia, frecuencia, prevalencia y brotes endémicos y epidémicos, además de incorporar estudios y estimaciones de morbimortalidad en áreas geográficas y poblaciones concretas.

Muchos investigadores han tratado de calcular la incidencia y prevalencia de la sarcoidosis en diferentes poblaciones y con distintas estrategias de estudio –detección de adenopatías mediastínicas en la radiografía simple de tórax, registros nacionales, bases de datos o cuestionarios y revisiones de autopsias–, de manera que los datos disponibles son discordantes y difíciles de extrapolar al resto de la población.

Hasta hace poco se admitía que la enfermedad es más frecuente en adultos de menos de 40 años, con un pico de mayor incidencia entre los de 20 y 29 años. En los países escandinavos y Japón hay un segundo pico de incidencia en mujeres mayores de 50 años. La mayoría de los estudios señalan un ligero predominio en el sexo femenino, y a partir de estudios poblacionales realizados en EE.UU. el riesgo de presentar sarcoidosis se calcula en el 0,85% para la raza blanca y el 2,4% para la raza negra², con una tasa de incidencia anual en dicho

país, ajustada por edad, de 35,5 por 100.000 habitantes entre la población negra y 10,9 entre los caucásicos⁷.

En nuestro país las tasas de incidencia anual publicadas son inferiores. En el estudio realizado en un área sanitaria de la provincia de León se fijó en 1,37 por 100.000 habitantes⁸, y para todo el país la estimación de la tasa de incidencia anual acumulada es de 1,36 por 100.000 habitantes⁹. El registro de incidencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa en España realizado de octubre de 2000 a septiembre de 2001, con participación de 37 centros, puso de manifiesto que la sarcoidosis es la segunda causa de enfermedad intersticial en nuestro país, por detrás de la fibrosis pulmonar idiopática, con 76 casos registrados, lo que supuso el 14,9% del total de casos de enfermedad pulmonar intersticial difusa¹⁰.

Los estudios de prevalencia también muestran resultados dispares, con cifras que varían de 1 a 40 casos por 100.000 habitantes/año. Suecos, daneses y afroamericanos parecen tener las tasas de prevalencia más elevadas de la población mundial¹¹.

El estudio más amplio realizado hasta ahora, y con mejor diseño, es el ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis¹²), que ha arrojado luz sobre diversos aspectos epidemiológicos y etiológicos de la sarcoidosis. El ACCESS es un estudio multicéntrico que se concibió para determinar la etiología de la enfermedad y en el que participaron 10 centros investigadores de EE.UU. desde 1997 a 1999. Su relevancia radica fundamentalmente en los criterios de selección y definición de caso, en un intento de obviar la imprecisión de estudios previos. De este modo, la definición de caso requiere la confirmación histológica de granulomas no caseificantes, aunque éstos no son patognomónicos, y que las biopsias sean interpretadas como indicativas del diagnóstico de sarcoidosis, descartándose siempre otras posibles causas (tabla I). Todas las piezas histológicas se centralizaron en un solo laboratorio y fueron revisadas por los mismos patólogos designados para el estudio¹³. Tras establecer claramente la definición de caso, el estudio ACCESS protocoliza el abordaje diagnóstico de manera homogénea para todos los centros, estableciendo criterios claros y definidos para llegar al diagnóstico de afectación de órgano y para el reclutamiento del grupo control¹⁴.

Además de investigar la posible etiología de la enfermedad, este estudio examina el situación psicosocial¹⁵ y el curso clínico de 736 pacientes incluidos en los 6 primeros meses desde el diagnóstico histológico de sarcoidosis, y los compara con otros tantos controles pareados por edad, sexo y raza, con un seguimiento de los primeros 215 casos durante los 2 años siguientes a la inclusión¹⁶. A pesar de su importancia, este estudio tiene limitaciones: posiblemente sobrevalora la afectación pulmonar (encontrada en el 95% de los casos), debido a que los investigadores fueron neumólogos; como el seguimiento es de 2 años, no incluye a pacientes con sarcoidosis crónica, que son los que probablemente presentan la forma más grave. Tendremos que esperar un tiempo para conocer resultados evolutivos y de pronóstico de este estudio.

TABLA I
Enfermedades granulomatosas y posibles etiologías de la sarcoidosis

Tipo de enfermedades	
Infecciones	
Hongos	<i>Histoplasma, Aspergillus, Coccidioides</i>
Protozoos	<i>Toxoplasma, Leishmania</i>
Metazoos	<i>Schistosoma</i>
Espiroquetas	<i>Treponema pallidum</i>
Micobacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis complex, Mycobacterium leprae</i> , micobacterias no tuberculosas
Bacterias	<i>Yersinia, Brucella, Borrelia, Propionibacterium</i>
Virus	Epstein-Barr, herpes, citomegalovirus, <i>Coxsackie</i>
Neoplasias	Carcinomas, sarcomas
Metales	Berilio, aluminio, titanio, circonio
Polvos inorgánicos	Sílice, talco, sílica, fibra de vidrio
Polvos orgánicos	Neumonitis por hipersensibilidad
Enfermedades autoinmunitarias	Enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, arteritis de células gigantes, inmunodeficiencia común variable, hipogammaglobulinemia
Vasculitis	Enfermedad de Wegener, enfermedad de Churg-Strauss, granulomatosis linfomatoidea, panarteritis nodosa, granulomatosis broncocéntrica
Otras	Déficit de oxidasa leucocitaria, síndrome de Blau

Aun así, los resultados del ACCESS son sorprendentes en muchos aspectos: por una parte, la edad de presentación de los pacientes supera los 40 años, especialmente entre las mujeres, sin que los investigadores puedan explicar este “retraso” respecto a publicaciones previas; por otro lado, llegan a la conclusión de que sólo la afectación pulmonar es independiente de la edad, sexo o raza, mientras que el resto de presentaciones clínicas están vinculadas a estos factores¹⁷. Este estudio se comentará ampliamente en cada uno de sus aspectos a lo largo de esta revisión.

Variaciones por edad, sexo y raza

El conocimiento epidemiológico de la sarcoidosis está basado principalmente en estudios realizados hace más de 30 años, que ya incidían en un mayor predominio de la raza negra sobre la blanca y de las mujeres sobre los varones¹⁸. Estos hallazgos dieron pie a posteriores investigaciones que confirmaron algunas de estas interesantes asociaciones, pero sin diferencias tan evidentes en función de la raza y el sexo como se apuntaba al principio. En efecto, el riesgo de sarcoidosis entre la población afroamericana es de 3 a 4 veces mayor que en la raza caucásica de EE.UU. las mujeres tienen un riesgo relativo mayor que los varones, aunque no excede el doble, y existe una agregación familiar que indica cierta susceptibilidad genética. Esta sarcoidosis familiar es más frecuente también en afroamericanos (17%) que en caucásicos (6%)¹⁹. La evidencia epidemiológica de estos trabajos indica que hay que considerar factores de riesgo tanto ambientales como genéticos en la etiología de la sarcoidosis, porque probablemente la interacción entre ellos producirá la enfermedad²⁰.

Un reciente estudio poblacional²¹ realizado en Dinamarca utilizando el registro nacional de pacientes describe diferencias en el momento del diagnóstico en relación con la edad y el sexo, de manera que establece un pico de incidencia en varones de 30-34 años de 14,8/100.000 habitantes, mientras que las mujeres tienen 2 picos: entre los 25 y 29 años (10,5/100.000 habi-

tantes), y entre los 65 y 69 años (11,0/100.000 habitantes). La edad media entre los varones fue de 38 años y en mujeres de 45, con un ligero predominio para el sexo femenino de 1,06.

En el ACCESS, la población de estudio es heterogénea en términos de raza (un 53% de raza blanca y un 44% de raza negra), sexo (un 64% mujeres y un 36% varones) y edad (un 46% son menores de 40 años), pero las características diferenciales son interesantes: las mujeres se presentaban más frecuentemente con afectación neurológica y ocular, eritema nodoso y edad superior a los 40 años, mientras que en los varones las anomalías del metabolismo del calcio fueron más habituales; los pacientes de raza negra tenían afectación cutánea distinta del eritema nodoso, afectación ocular, hepática, de médula ósea y adenopatías extratorácicas con más frecuencia¹⁷. Las mayores diferencias encontradas en este estudio se relacionan con la raza de los pacientes.

Hay pocos datos epidemiológicos referidos a niños menores de 15 años²², población en la que se establece una incidencia anual de 0,29 por 100.000 habitantes, con variaciones desde 0,06 en niños menores de 4 años e incremento progresivo hasta 1,02 en niños de 14 a 15 años, que parecen tener un pronóstico más favorable, similar al de los pacientes adultos jóvenes.

A pesar de los datos discordantes de los diferentes estudios, parece claro que la sarcoidosis tiene tendencia a desarrollarse al inicio de la edad adulta (es rara la presentación en la infancia y adolescencia y en mayores de 70 años²³), lo que incide en la hipótesis de que la exposición a agentes ambientales, infecciosos o antigénicos ocurriría durante la etapa laboral de los pacientes; por tanto, se especula sobre la contribución de la exposición ocupacional. En este mismo sentido, recordemos que la proporción de afectados por sarcoidosis parece decantarse ligeramente hacia las mujeres. Sin embargo, en el único estudio poblacional de incidencia realizado en EE.UU.⁷, la incidencia ajustada por edad era similar entre varones (5,9/100.000 habitantes/año) y mujeres (6,3/100.000 habitantes/año), pero los autores llaman la atención sobre el incremento de la incidencia femenina desde el año 1946

a 1975, que les lleva a plantearse la hipótesis de que la progresiva incorporación al mundo laboral de las mujeres durante dicho período supondría la exposición a antígenos ambientales que inducirían la sensibilización y el desarrollo de la enfermedad.

Todos los estudios evidencian que la sarcoidosis es más frecuente entre personas de raza negra que entre caucásicos, pero paradójicamente también se ha documentado cierta agregación entre individuos descendientes de países del norte de Europa, especialmente en las formas agudas de la enfermedad, como el síndrome de Löfgren²⁴. Los estudios realizados en estos pacientes indican un importante determinante genético que explicaría estas formas de presentación²⁵. Sin embargo, todavía hay muchas consideraciones que hacer sobre los factores del huésped y ambientales que pudieran influir en la expresión de estos genes.

Asociación estacional y geográfica

La sarcoidosis tiene cierta tendencia a manifestarse al final del invierno y, sobre todo, al principio de la primavera²⁶⁻²⁸. Si se da por sentado que la latencia entre la exposición al agente causal y el desarrollo de síntomas de sarcoidosis es del orden de unas pocas semanas a pocos meses, como se ha visto en modelos animales experimentales, la exposición tendría que ocurrir en muchos casos durante los meses previos a las manifestaciones clínicas. Es atractivo conjeturar que habría un mayor contacto con el agente etiológico, tanto si es antigénico como infeccioso, cuando las personas pasan más tiempo en sitios cerrados como el lugar de trabajo o el domicilio durante los meses más fríos, y se podría llegar a pensar que la sarcoidosis es un tipo de enfermedad "relacionada con los edificios", resultante de la sensibilización a antígenos o a gérmenes vehiculizados por el aire (bioaerosoles), como sucede en otros procesos como la neumonitis por hipersensibilidad o la legionelosis.

No todos los estudios llegan a las mismas conclusiones sobre la distribución espacial de la sarcoidosis. Sin embargo, a pesar de las discrepancias y de los distintos métodos empleados, la mayoría de los datos publicados apuntan a que esta enfermedad se produce más frecuentemente en regiones geográficas determinadas, lo que ha dado pie a investigar factores meteorológicos y del suelo, plantas, pólenes y proximidad a bosques, utilización de recursos hídricos, uso de leña y exposición a mascotas o a animales de granja como posibles agentes etiológicos o de riesgo⁶. El ACCESS encuentra una asociación positiva con ocupaciones concretas (agricultura), exposición a determinados agentes potencialmente tóxicos (insecticidas y polvos orgánicos ambientales) y desempeño del trabajo en ambiente enrarecido y con olores mohosos. Este mismo estudio documenta mayor riesgo de sarcoidosis en personas que han vivido en ciudades pequeñas durante su infancia, lo que incide en el ambiente rural como factor de riesgo²⁹, hecho que también se ha descrito en nuestro país³⁰.

Además de la asociación geográfica, al parecer tienen cierta tendencia a presentar sarcoidosis las personas con estrecho contacto físico con pacientes o con relaciones

muy cercanas dentro de la misma comunidad. El estudio de casos y controles realizado en la isla de Man³¹, en Reino Unido, pone de manifiesto que un 40% de los 96 casos confirmó haber tenido contacto previo con una persona diagnosticada de sarcoidosis, frente al 1-2% de los controles. De estos contactos, 14 ocurrieron en la misma casa, aunque sólo 9 eran familiares consanguíneos. Otros 19 habían tenido contacto en el lugar de trabajo, 2 con vecinos y 14 con amigos no convivientes. Desde una perspectiva de enfermedad infecciosa, esta asociación espacial y temporal puede indicar que la sarcoidosis es una enfermedad transmisible, pero también podría explicarse por el hecho de que estos casos tienen en común una exposición ambiental o laboral que induce una misma respuesta de hipersensibilidad.

Pronóstico y mortalidad

La sarcoidosis es una enfermedad benigna. Un porcentaje importante de pacientes afectados pueden no tener nunca manifestaciones clínicas y más de un 30% tienen remisión espontánea. El curso crónico ocurre en un 10-30% de los casos, dando lugar a veces a un significativo deterioro de la función pulmonar. Se han publicado tasas de mortalidad del 1 al 6%³²; la presencia de fibrosis en la radiografía de tórax y una capacidad vital forzada inferior a 1,5 l son predictores de muerte por insuficiencia respiratoria debida a sarcoidosis³³. Un estudio reciente encuentra hipertensión pulmonar en el 40% de los afectados de sarcoidosis sin estadio IV radiográfico, es decir, sin fibrosis. Cuando la fibrosis y la hipertensión pulmonar coexisten, se produce un acusado descenso de los parámetros funcionales (capacidad de difusión del monóxido de carbono entre el 30 y el 35%; flujo mesoespiratorio forzado $\leq 30\%$; volumen espiratorio forzado en el primer segundo $< 1,2$ l), lo que debería alertar al clínico de esta grave complicación³⁴.

Respecto a la supervivencia, la sarcoidosis tiene mejor pronóstico a los 5 años (91,6%) que otras enfermedades pulmonares intersticiales difusas como la neumonía intersticial no específica o la neumonía intersticial descamativa (85,5%), la neumonitis por hipersensibilidad (84,1%), la enfermedad pulmonar intersticial difusa por collagenopatías (69,7%), formas no definidas de fibrosis pulmonar (69,5%) y la fibrosis pulmonar idiopática (35,4%)³³. Sólo un estudio de casos y controles señala un posible riesgo incrementado para desarrollar neoplasias del tipo linfomas, cáncer de pulmón o cáncer en otros órganos afectados por la enfermedad³⁵, pero estos hallazgos no se han confirmado en estudios con seguimiento a largo plazo³⁶, que además llegan a la conclusión de que ni la edad del paciente en el momento del diagnóstico ni las manifestaciones clínicas son indicadores de posterior desarrollo de neoplasias. De lo que no hay duda es que el pronóstico de la sarcoidosis está claramente ligado a la gravedad de la enfermedad.

Factores de riesgo

Está claramente establecido que existe diferente susceptibilidad individual para desarrollar la sarcoidosis.

Los factores genéticos se asocian con patrones concretos de la enfermedad (fenotipo clínico), con el riesgo de enfermar y con la gravedad y progresión de la sarcoidosis³⁷⁻⁴⁰. Como consecuencia, incluso si se pudiera identificar un factor ambiental específico, es probable que el riesgo de enfermar se derivara de su interacción con los factores genéticos del huésped y con sus hábitos socio-sanitarios^{41,42}.

Hay buenas razones que sustentan la hipótesis de que la sarcoidosis está causada por antígenos ambientales en individuos genéticamente predispuestos. Tanto la piel como los pulmones –órganos más comúnmente afectados– están siempre en contacto con estos antígenos; los estudios sobre la inmunopatogenia de la sarcoidosis apoyan que la enfermedad es el resultado de una superrespuesta inmunitaria y que hay un gran número de potenciales antígenos ambientales que pueden inducir la sensibilización y la consiguiente respuesta mediada por células responsable del desarrollo de granulomas⁴³. Estos factores ambientales causan multitud de enfermedades que simulan la sarcoidosis (tabla I), como la inhalación de berilio u otros metales (aluminio, titanio, circonio), neumonitis por hipersensibilidad e infecciones como la tuberculosis, micobacterias atípicas y hongos, entre otros. Las fibras y polvos inorgánicos (talco, sílice, fibra de vidrio) también son capaces de respuestas inmunológicas similares a las de la sarcoidosis. La lista de agentes inductores de una respuesta granulomatosa en animales es incluso más larga e incluye micobacterias, proteínas aviarias, esporas fúngicas, amebiasis, huevos de *Schistosoma*, *Brucella* y *Leishmania*, entre otros⁶. De este modo, hoy día se cree que la sarcoidosis aparece como consecuencia de la exposición a uno o más agentes ambientales que interactúan con factores genéticos individuales. El reto está en identificar esos agentes ambientales y relacionarlos con la susceptibilidad genética.

Factores de riesgo ambientales y ocupacionales

Algunas de las primeras investigaciones epidemiológicas sobre la sarcoidosis planteaban la posibilidad de una exposición común a antígenos inductores de respuesta inmunitaria granulomatosa en el lugar de trabajo, pero hasta hace poco tiempo han sido muy pocos los estudios que han investigado prospectiva y sistemáticamente la exposición laboral o ambiental de los pacientes⁴⁴. Publicaciones recientes derivadas del estudio ACCESS⁴⁵, más un estudio realizado en Carolina del Sur⁴⁶ y otro que examina los factores de riesgo laborales en familias afroamericanas⁴⁷, han ayudado a afianzar la importancia de este tipo de factores de riesgo.

En el estudio de Barnard et al⁴⁵, basado en los datos del ACCESS, se utilizan los códigos de SIC (Clasificación Industrial Estándar) y SOC (Clasificación Ocupacional Estándar) para definir la ocupación de los pacientes e investigar la contribución del factor laboral al riesgo de sarcoidosis. El análisis univariado de sus resultados identifica un mayor riesgo entre trabajadores con exposición industrial a polvos orgánicos, especialmente en caucásicos, y entre los trabajadores de industrias de materiales de construcción, ferretería y jardinería. Los

empleos relacionados con el cuidado de niños se asociaron negativamente con sarcoidosis, así como también la exposición laboral a humos o polvo de metales, de nuevo más evidente entre trabajadores caucásicos.

El estudio realizado por Kajdasz et al⁴⁶ establece otras asociaciones entre los pacientes de raza negra hospitalizados por esta enfermedad: uso de estufas de leña, de chimeneas, consumo de agua no pública (pozos) y vivir o trabajar en una granja. Este estudio destaca menos la ocupación agrícola y da mayor importancia al diferente uso de la madera en los municipios rurales de Carolina del Sur.

Utilizando un cuestionario derivado del ACCESS, Kucera et al⁴⁷ encontraron asociaciones positivas con ciertas ocupaciones de afroamericanos afectados de sarcoidosis comparados con hermanos sanos. Observaron que los que trabajaban con potencial exposición a metales o en lugares con alta humedad ambiental o con olor mohoso (lo que indicaba un ambiente rico en agentes microbianos) podían tener un riesgo incrementado de presentar sarcoidosis. Estos autores llaman la atención sobre la complejidad de las posibles exposiciones laborales, que hacen difícil identificar agentes concretos basándose sólo en la filiación del puesto de trabajo, una crítica que es aplicable a la mayoría de las investigaciones sobre exposición de riesgo laboral para sarcoidosis realizadas hasta la fecha.

Otra vez es el ACCESS el estudio más consistente que ha investigado la asociación de la exposición ambiental y ocupacional con la sarcoidosis. Los autores elaboraron unos cuestionarios con preguntas específicas sobre posibles exposiciones laborales y no laborales y su duración. Los resultados, en parte ya comentados en otros apartados de esta revisión, muestran una asociación positiva entre sarcoidosis y determinadas ocupaciones, como las relacionadas con la agricultura, con el contacto con aves, manufacturas del automóvil, profesorado de secundaria y personal sanitario. La cuidadosa revisión de los individuos con exposición a aves demostró que no eran casos típicos de neumonitis por hipersensibilidad. Más asociaciones positivas con sarcoidosis se encontraron también con el uso de insecticidas y con trabajos desempeñados en ambientes con exposición a hongos o mohos, por lo que los autores conjeturan con la posibilidad de inhalación de bioaerosoles microbianos. El modelo estadístico multivariado del ACCESS establece una *odds ratio* (OR) elevada para áreas con olores mohosos y exposición a insecticidas, y un efecto protector para los fumadores o ex fumadores, aunque esto puede ser un sesgo metodológico, puesto que muchos de los pacientes dejan de fumar al inicio de los síntomas. En cualquier caso, el ACCESS no encuentra un único factor de riesgo predominante para sarcoidosis; por otro lado, aunque las OR son altas para un determinado número de factores, en general esas asociaciones fueron débiles²⁹.

Agentes infecciosos como factores de riesgo

Durante el último siglo estuvo candente la hipótesis de que patógenos microbianos eran la causa de la sarcoidosis. Concretamente, las principales sospechosas

fueron las micobacterias, incluso se llegó a documentar su crecimiento en muestras sanguíneas de casos frente a controles, afirmación que no se ha confirmado recientemente⁴⁸. Varios estudios han identificado ADN de micobacterias por reacción en cadena de la polimerasa (PCR)^{49,50} hasta en la mitad de pacientes frente a controles, y ADN de micobacterias no tuberculosas en más del 20% de ellos, lo que indicaría que *Mycobacterium tuberculosis complex* podría tener un papel en la etiología de esta enfermedad. Sin embargo, no ha sido posible aislar el germen ni cultivarlo a partir de tejidos de pacientes, lo que es fundamental para poder adscribir la etiología del proceso siguiendo los postulados de Henle-Koch (aislamiento del patógeno en el paciente, crecimiento en cultivo puro y reproducibilidad de la enfermedad cuando se inocula en un huésped susceptible⁶). Además, el seguimiento durante más de 10 años de pacientes con sarcoidosis y PCR positiva para *M. tuberculosis* no ha detectado el desarrollo de enfermedad tuberculosa en ninguno de ellos⁵¹.

El antígeno de Kveim, que es un extracto proteico obtenido de ganglios linfáticos o bazo de pacientes, provoca una respuesta oligoclonal de células T en pacientes con sarcoidosis, además de producir una infiltración granulomatosa en la piel. Aunque el agente activo del antígeno de Kveim no se ha identificado, se sabe que este antígeno no contiene ADN bacteriano. Un estudio reciente ha documentado la presencia de antígenos de micobacterias en tejidos sarcoideos, así como sus anticuerpos en algunos pacientes, lo que una vez más incide en el papel de las micobacterias en la etiología de esta enfermedad⁵².

Las investigaciones en este sentido continúan porque, aunque no se ha identificado ningún agente infeccioso en cultivos de biopsias de pacientes con sarcoidosis y ni siquiera se han detectado consistentemente con marcadores de ARN ribosómico, determinados hechos clínicos y epidemiológicos apuntan a una etiología infecciosa para esta enfermedad. Por ejemplo, hay evidencia de la transmisibilidad de la sarcoidosis; en efecto, se ha documentado la denominada "sarcoidosis adquirida del donante", en la cual la enfermedad se desarrolla en el receptor del trasplante de tejidos u órganos provenientes de donantes con sarcoidosis diagnosticada o probable⁵³. Y a la inversa, la sarcoidosis se ha desarrollado en el pulmón trasplantado en pacientes sarcoidóticos⁵⁴. Los animales a los que se ha implantado tejido afectado de pacientes han desarrollado granulomas de tipo sarcoideo⁵⁵. Cuando se inoculó este tejido humano en ratones, los granulomas tardaron 15 meses en desarrollarse, pero este efecto no se conseguía si se sometía previamente la muestra de tejido a autoclave, congelación a -20°C o a radiación.

Por otra parte, el examen por microscopía electrónica y con técnicas inmunohistoquímicas del granuloma sarcoideo ha identificado estructuras que se asemejan a organismos como *Leptospira*, *Mycoplasma* y *Propionibacterium*⁶, de manera que aún es necesario investigar más sobre la naturaleza de los elementos ultraestructurales que forman el granuloma sarcoideo hasta llegar a algún resultado concluyente.

Los hallazgos epidemiológicos del ACCESS apuntan claramente a que el riesgo de sarcoidosis está ligado a condiciones medioambientales propicias para la formación de bioaerosoles, tanto antigénicos como infecciosos²⁹. Como ya se ha comentado, las ocupaciones laborales directamente relacionadas con ambientes húmedos y enrarecidos con olor mohoso se asociaron con el riesgo de sarcoidosis en el modelo multivariado del estudio. La mayoría de los hongos exudan, durante su crecimiento, compuestos orgánicos volátiles que causan ese típico olor que se asocia con la contaminación fúngica, y que podría reflejar la presencia del microorganismo incluso cuando no es visible su crecimiento. Además, en el ACCESS se observó que los casos de sarcoidosis se dieron entre pacientes que utilizaban acondicionadores de aire en su domicilio, con o sin humidificadores. Muchos de los microorganismos que se han señalado como agentes etiológicos de la enfermedad, o que producen cuadros clínicos similares a ella, crecen rápidamente en el agua. Las condiciones oportunas para aerosolizar partículas antigénicas o agentes infecciosos pueden llevar a la inhalación de estas partículas, su consiguiente depósito pulmonar y el desarrollo de la respuesta inmunitaria característica.

Otros agentes microbiológicos implicados en la etiopatogenia de la sarcoidosis han sido herpesvirus, retrovirus, *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia burgdorferi*, *Rickettsia helvetica* y últimamente *Pneumocystis jirovecii*⁵⁶, entre otros. Sin embargo, ninguno de estos patógenos puede considerarse agente etiológico de la enfermedad, puesto que, igual que las micobacterias, no cumplen los postulados de Henle-Koch.

A pesar de los muchos esfuerzos realizados para encontrar un posible agente microbiológico implicado en la etiología de la sarcoidosis, hasta la fecha no disponemos de suficiente evidencia científica que sustente esta hipótesis, pero tampoco que la descarte. Se ha planteado que los microorganismos probablemente actúan como desencadenantes antigénicos, pero no causantes de infección, en una persona predispuesta genéticamente, y que éste sería el inicio de la respuesta granulomatosa de la sarcoidosis⁵⁷. Los análisis con técnicas de PCR pueden ayudar a detectar agentes infecciosos en los tejidos de pacientes, aun cuando fallen los cultivos. Estas técnicas de PCR han conseguido identificar los agentes etiológicos de otras enfermedades como la angiomatosis bacilar (*Bartonella henselae*), la enfermedad de Whipple (*Tropheryma whippelii*) o el síndrome agudo respiratorio grave (nuevo *Coronavirus*).

Factores genéticos

Son muchos los estudios que se han ocupado de investigar la agrupación familiar de la sarcoidosis entre parejas de padre e hijo del mismo sexo, parejas de madre e hijo, hermanos del mismo sexo y gemelos monocigóticos^{6,19,58}. Los primeros resultados señalaban que esta agregación familiar era más frecuente entre personas de raza negra que entre caucásicos⁵⁹. Las cifras de prevalencia de agregación familiar de la sarcoidosis van desde el 1,7% del Reino Unido, el 4,3% de Japón, el 4,7% de Finlandia y el 9,6% de Irlanda hasta el 17% de familias afroamericanas de EE.UU.⁶⁰.

El ACCESS investigó la agregación familiar de la sarcoidosis utilizando datos de 10.862 familiares de primer grado y 17.047 de segundo grado de 706 pares de casos y controles pareados por edad, sexo, raza y ubicación geográfica. Las conclusiones fueron que hay un riesgo elevado de presentar sarcoidosis entre familiares de primer y segundo grados de los pacientes comparados con los familiares de primer y segundo grados de los controles. Los hermanos tenían el riesgo relativo más elevado (OR = 5,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,1-15,9), seguidos de los tíos (OR = 5,7; IC del 95%, 1,6-20,7), abuelos (OR = 5,2; IC del 95%, 1,5-18) y padres (OR = 3,8; IC del 95%, 1,2-11,3). Utilizando un modelo multivariado con los datos de padres e hijos, el riesgo relativo familiar ajustado por edad, sexo, clase social y factores ambientales comunes fue de 4,7 (IC del 95%, 2,3-9,7), pero los pacientes caucásicos tuvieron un riesgo relativo familiar más elevado que los casos de afroamericanos (18,0 frente a 2,8; $p = 0,098$)¹⁹. En otro estudio realizado entre 179 familias afroamericanas, estos mismos investigadores llegan a la conclusión de que los hermanos y padres de estos pacientes tienen un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar la enfermedad⁶¹.

El estudio de Reino Unido⁵⁸, basado en un cuestionario contestado por 268 pacientes con sarcoidosis, reveló que el 5,91% tenía al menos un familiar de primer, segundo o tercer grados con sarcoidosis demostrada histológicamente. Los autores calculan que la ratio de prevalencia de sarcoidosis de hermanos de pacientes respecto a la prevalencia para el resto de la población es de 38-73 (IC del 95%, 21-145), sin encontrar diferencias significativas por etnias, al contrario que el estudio norteamericano¹⁹.

Uno de los objetivos investigados con más interés en los últimos años es el factor genético que confiere susceptibilidad para la sarcoidosis. Los primeros resultados se consiguieron a través del análisis de los genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC), especialmente de los antígenos de histocompatibilidad (HLA). Sobre la base de los estudios inmunofenotípicos de los linfocitos T recogidos de muestras de lavado broncoalveolar, se puede afirmar que en la fisiopatología de la sarcoidosis muy probablemente esté afectado el reconocimiento, procesamiento y presentación del antígeno por los macrófagos a las células T⁶². Las primeras investigaciones genéticas, que utilizaron técnicas serológicas, evaluaron las posibles asociaciones con genes del MHC localizado en el cromosoma 6p, concretamente con HLA de clase I. Aunque no se ha encontrado una asociación concluyente, los alelos más frecuentemente vinculados con el riesgo de sarcoidosis han sido HLA-B8 y HLA-B7. Además, se han encontrado ciertas asociaciones HLA en pacientes con sarcoidosis pertenecientes a diversos grupos étnicos^{59,63}.

Las investigaciones más recientes han utilizado técnicas de biología molecular para determinar asociaciones con el MHC de clase II, concretamente con HLA-DR, que parece tener más influencia en la susceptibilidad y pronóstico de la enfermedad que el de clase I. En los últimos años, se han implicado muchos de estos alelos de clase II en determinados aspectos de la enfermedad:

HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR8 y HLA-DR9 parecen conferir riesgo de enfermar entre los japoneses, aunque HLA-DR9 confiere protección entre la población escandinava; HLA-DR5 se asocia con enfermedad crónica en los pacientes alemanes y HLA-DR3 con las formas agudas; de manera similar a éstos, los escandinavos asocian HLA-DR14 y HLA-DR 15 con las formas crónicas, y HLA-DR17 con las autolimitadas⁶⁴. En el estudio ACCESS se identifica una asociación significativa entre alelos HLA-DRB1 (concretamente HLA-DRB1*1101) y el desarrollo de la enfermedad, tanto en población negra como caucásica⁶⁵. El único alelo de clase II con diferente distribución entre estas razas respecto a la enfermedad fue el HLA-DRB1*1501, que se asoció con controles en los negros y con casos en los blancos. Esto indicaría que, en general, alelos similares de HLA clase II pueden asociarse con la sarcoidosis en ambas poblaciones.

En este mismo sentido, otras investigaciones señalan alelos específicos del HLA-DQB1 como determinantes de susceptibilidad para sarcoidosis entre la población afroamericana^{38,40}; queda por demostrar cómo estos alelos interactúan con factores ambientales y con otros genes para determinar el fenotipo de la enfermedad⁶⁶.

Hay estudios en marcha^{67,68} que ayudarán a confirmar si los genes que confieren la susceptibilidad para la sarcoidosis están en esa compleja región del cromosoma 6p.

Conclusiones

Actualmente disponemos de evidencia convincente de que la sarcoidosis es el resultado de desencadenantes ambientales que, al actuar sobre individuos genéticamente susceptibles, ocasionan una superrespuesta inmunitaria con formación de granulomas en los órganos afectados. Aunque la enfermedad se ha descrito en casi toda la población mundial, son muchas las variaciones en cuanto a incidencia y prevalencia entre los diferentes fenotipos clínicos.

Las investigaciones sobre agregación familiar y los estudios de casos y controles sustentan la hipótesis de que la predisposición inmunogenética determina el distinto patrón de afectación orgánica de la sarcoidosis. En este momento, el consenso científico es contundente al señalar la región del cromosoma 6p donde se localiza el MHC de clase II como el emplazamiento de las asociaciones genéticas más importantes.

Definiciones más rigurosas de los distintos fenotipos clínicos y los estudios en marcha con grandes cohortes de pacientes, que incluyen la sarcoidosis familiar, combinados con los nuevos avances tecnológicos, ayudarán sin duda a una mejor comprensión de la susceptibilidad genética de la sarcoidosis y sus fenotipos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (WASOG) adopted by the ATS Board Directors and by the ERS Executive Committee. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:736-55.
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol.* 1997;145:234-41.

3. Rossman MD, Thompson BW, Frederik M, Cizman B, Magira E, Monos D. Association of HLA class II alleles with sarcoidosis: results by race and sex of the ACCESS study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:A959.
4. Du Bois RM, Goh N, McGrath D, Cullinan P. Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med.* 2003;253:4-17.
5. Yamamoto M, Sharma OP, Hosoda Y. Special report: the 1991 descriptive definition of sarcoidosis. *Sarcoidosis.* 1992;9 Suppl 1:33-4.
6. Newman LS. Aetiologies of sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005;32:23-48.
7. Henke CE, Henke G, Elveback R, Beard CM, Ballard DJ, Kurland LT. The epidemiology of sarcoidosis in Rochester, Minnesota: a population-based study of incidence and survival. *Am J Epidemiol.* 1986;123:840-5.
8. Alcoba Leza M, Pérez-Simón MR, Guerra Laso JM, Carro Fernández JA, Alonso Fernández MA, Blanco Iglesias B, et al. Sarcoidosis en un área sanitaria de León. *Epidemiología y características clínicas.* *An Med Interna.* 2003;20:617-20.
9. Mana J, Badrinas F, Morera J, Fite E, Manresa F, Fernández-Nogues F. Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis.* 1992;9:118-22.
10. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodríguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R, et al. Report on the incidence of interstitial lung diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2004;21:64-70.
11. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. En: Sharma OMP, editor. *Clinics in chest medicine: sarcoidosis.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1997. p. 681-94.
12. ACCESS Research Group. Design of A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *J Clin Epidemiol.* 1999;52:12:1173-86.
13. Teirstein AS, Judson MA, Baughman RP, Rossman MD, Yeager H, Moller DR, et al. The spectrum of biopsy sites for the diagnosis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22:139-46.
14. Freemer M, King TE. The ACCESS Study. Characterization of sarcoidosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1754-5.
15. Yeager H, Rossman MD, Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rabin DL, et al. Pulmonary and psychosocial findings at enrollment in ACCESS study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2005;22:147-53.
16. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD, et al. Two years prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Dis.* 2003;20:204-11.
17. Baughman R, Teirstein A, Judson M, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in A Case Control Study of Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:1885-9.
18. Keller AZ. Anatomic sites, age attributes and rates of sarcoidosis in U.S. veterans. *Am Rev Respir Dis.* 1973;107:615-20.
19. Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J, Iannuzzi MC. Epidemiology, demographics and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect.* 1998;13:166-73.
20. Chapelon-Abric C. Epidemiology of sarcoidosis and its genetic and environmental risk factors. *Rev Med Intern.* 2004;25:494-500.
21. Byg KE, Milman N, Hansen S. Sarcoidosis in Denmark 1980-1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003;20:46-52.
22. Hoffmann AL, Milman N, Byg KE. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results at presentation in 48 children. *Acta Paediatr.* 2004;93:30-6.
23. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederik MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis. A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2085-91.
24. Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, Sato H, Grutters JC, Sestini P, et al. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:1162-6.
25. Grunewald J, Wahlstrom J, Berlin M, Wigzell H, Eklund A, Olerup O. Lung restricted T cell receptor AV2S3+ CD4+ T cell expansions in sarcoidosis patients with shared HLA-DR beta chain conformation. *Thorax.* 2002;57:348-52.
26. Badrinas F, Morera J, Fité E, Plasencia A. Seasonal clustering of sarcoidosis. *Lancet.* 1989;2:455-6.
27. Panayias S, Theodorakopoulos P, Bouras A, Constantopoulos S. Seasonal occurrence of sarcoidosis in Greece. *Lancet.* 1991;338:510-1.
28. Wilsher ML. Seasonal clustering of sarcoidosis presenting with erythema nodosum. *Eur Respir J.* 1998;12:1197-9.
29. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Milton DR, Barnard J, Frederik M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis. Environmental and occupational risk factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1324-30.
30. Pérez Arellano JL, Ramos Guevara RM, López Ochoa FJ, Alcázar Montero MC, De León Gómez B, Flores MT, et al. Sarcoidosis. Estudio retrospectivo de 30 casos en Salamanca y comparación con otras series nacionales. *Rev Clin Esp.* 1991;189:159-62.
31. Hills SE, Parkes SA, Baker SBC. Epidemiology of sarcoidosis in the Isle of Man: evidence for space-time clustering. *Thorax.* 1987;42:427-30.
32. Chappell AG, Cheung WY, Hutchings HA. Sarcoidosis: a long-term follow up study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:167-73.
33. Thomeer MJ, Vansteenkiste J, Verbeken EK, Demedts M. Interstitial lung diseases: characteristics at diagnosis and mortality risk assessment. *Respir Med.* 2004;98:567-73.
34. Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2005;128:1483-9.
35. Askling J, Grunewald J, Eklund A, Hillerdal G, Ekblom A. Increased risk for cancer following sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1668-72.
36. Romer FK, Hommelgaard P, Schou G. Sarcoidosis and cancer revisited: a long-term follow-up study of 555 Danish sarcoidosis patients. *Eur Respir J.* 1998;12:906-12.
37. Foley PJ, Lympny PA, Puscinska E, Zielinski J, Welsh KI, Du Bois RM. Analysis of MHC encoded antigen-processing genes *TAP1* and *TAP2* polymorphisms in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1009-14.
38. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, Rybicki BA. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1225-31.
39. Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B, Schlaak M, Muller-Quernheim J, Schwinger E. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:840-6.
40. Rybicki BA, Maliarik J, Poisson LM, Sheffer R, Chen KM, Major M, et al. The major histocompatibility complex gene region and sarcoidosis susceptibility in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:444-9.
41. Rabin DL, Thompson B, Brown KM, Judson MA, Huang X, Lackland DT, et al. Sarcoidosis: social predictors of severity at presentation. *Eur Respir J.* 2004;24:601-8.
42. Olden K, White SL. Health-related disparities: influence of environmental factors. *Med Clin North Am.* 2005;89:721-38.
43. Semenzato G, Bortoli M, Brunetta E, Agostini C. Immunology and pathophysiology of sarcoidosis. *Eur Respir Mon.* 2005;32:49-63.
44. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Kaiser K, Travis WD, Centeno JA. Trends and occupational associations in incidence of hospitalized pulmonary sarcoidosis and other lung diseases in Navy personnel. A 27-year historical prospective study, 1975-2001. *Chest.* 2004;126:1431-8.
45. Barnard J, Cecile R, Newman L, Canner M, Martyny J, McCammon C, et al. Job and industry classifications associated with sarcoidosis in a case-control etiologic study of sarcoidosis (ACCESS). *J Occup Environ Med.* 2005;47:226-34.
46. Kajdasz DK, Judson MA, Mohr LC, Lackland DT. Geographic variation in sarcoidosis in South Carolina: its relation to socioeconomic status and health care indicators. *Am J Epidemiol.* 1999;150:271-8.
47. Kucera GP, Rybicki BA, Kirkey KL, Coon SW, Major ML, Maliarik MJ, et al. Occupational risk factors for sarcoidosis in African-American siblings. *Chest.* 2003;123:1527-35.
48. Brown ST, Brett I, Almenoff PL, Lesser M, Terrin M, Teirstein AS. Recovery of cell wall-deficient organisms from blood does not distinguish between patients with sarcoidosis and control subjects. *Chest.* 2003;123:413-7.
49. Saboor SA, Johnson NM, McFadden J. Detection of mycobacterial DNA in sarcoidosis and tuberculosis with polymerase chain reaction. *Lancet.* 1992;339:1012-5.
50. Bocart D, Lecossier D, De Lasseuse A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. A search for mycobacterial DNA in granulomatous tissues from patients with sarcoidosis using the polymerase chain reaction. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1142-8.

51. Fite E, Fernández-Figueras MT, Prats R, Vaquero M, Morera J. High prevalence of *Mycobacterium tuberculosis* DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain. *Respiration*. 2006;73:20-6.
52. Song Z, Marzilli L, Greenlee BM, Chen ES, Silver RF, Askin FB, et al. Mycobacterial catalase-peroxidase is a tissue antigen and target of the adaptive immune response in systemic sarcoidosis. *J Exp Med*. 2005;201:755-67.
53. Padilla ML, Schilero GJ, Teirstein AS. Donor-acquired sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002;19:18-24.
54. Müller CBJ. Sarcoidosis recurrence following lung transplantation. *Transplantation*. 1996;16:1117-9.
55. Ikonomopoulos JA, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Galanos AA, Karameris A, Kittas C. Experimental inoculation of laboratory animals with samples collected from sarcoidal patients and molecular diagnosis evaluation of the results. *In Vivo*. 2000;14:761-5.
56. Vidal S, De la Horra C, Martín J, Montes-Cano MA, Rodríguez E, Respaldiza N, et al. *Pneumocystis jiroveci* colonisation in patients with interstitial lung disease. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:231-5.
57. Gazouli M, Ikonomopoulos J, Koundourakis A, Bartos M, Pavlik I, Overduin P, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis complex* isolates from Greek patients with sarcoidosis by spoligotyping. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4858-61.
58. McGrath DS, Daniil Z, Foley P, Du Bois JL, Lympany PA, Cullinan P, et al. Epidemiology of familial sarcoidosis in the UK. *Thorax*. 2000;55:751-4.
59. Harrington D, Major M, Popovich J, Maliarik M, Iannuzzi M. Familial sarcoidosis: analysis of 61 families. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:A91.
60. Thomeer M, Demedts M, Wuyts W. Epidemiology of sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005;32:13-22.
61. Rybicki BA, Kirkey KL, Major M, Maliarik MJ, Popovich J, Chase GA, et al. Familial risk ratio of sarcoidosis in African-American sibs and parents. *Am J Epidemiol*. 2001;153:188-93.
62. Pérez Arellano JL. Lavado broncoalveolar en la enfermedad pulmonar intersticial. Últimas noticias. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:57-9.
63. Çelik G, Sen E, Ülger AF, Özdemir-Kumbasar Ö, Alper D, Elhan AH, et al. Antígenos leucocitarios humanos A y B en pacientes turcos con sarcoidosis. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:449-52.
64. Du Bois RM, Beirne PA, Anevclavis SE. Genetics of sarcoidosis. *Eur Respir Mon*. 2005;32:64-81.
65. Rossman MD, Thompson BT, Frederik M, Maliarik M, Iannuzzi MC, Rybicki BA, et al. HLA-DRB1*1101: a significant risk factor for sarcoidosis in Blacks and Whites. *Am J Hum Genet*. 2003;73:720-35.
66. Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, Kian H, Iannuzzi MC and the ACCESS Research Group. The *BTNL2* gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and Whites. *Am J Hum Genet*. 2005;77:491-9.
67. Rybicki BA, Hirst K, Iyengar SK, Barnard JG, Judson MA, Rose CS, et al. A sarcoidosis genetic linkage consortium: the Sarcoidosis Genetic Analysis (SAGA) study. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005;22:83-6.
68. Iannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C, Elston RC, Baughman RP, Donohue JF, et al. Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans. *Genes Immun*. 2005;6:509-18.