

Javier Beltrán Orenga

**ESTUDIO DE LA SARCOIDOSIS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII**

TREBALL DE FI DE GRAU

Director: *Miguel López Dupla*

Grau de Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

Reus

2021

Resumen

Introducción: La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida caracterizada por la formación de granulomas no caseificantes. La afectación más frecuente es la pulmonar (90%), pero otros órganos como la piel, el sistema ganglionar y los ojos también se ven afectados con elevada frecuencia.

Material y métodos: Se utilizó la base de datos de sarcoidosis del servicio de Medicina Interna del hospital Universitari Joan XXIII de pacientes diagnosticados entre 1989 y 2020 y que son controlados en la consulta externa. Se estudiaron las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y el tratamiento administrado a los pacientes con sarcoidosis. Se compararon los datos con diferentes series de países occidentales.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 57 pacientes, 30 mujeres y 27 hombres, siendo la edad media de 47 años. El 93% eran caucásicos. El 43,7% de los pacientes presentó clínica respiratoria, siendo la tos y la disnea los síntomas más frecuentes. La afectación torácica se presentó en el 91,2% de los pacientes, siendo los estadios I y II según la clasificación radiológica los más frecuentes al diagnóstico con un 42,1% y un 33,3%, respectivamente. El órgano extratorácico con mayor afectación fue la piel, con un 29,8% de pacientes con alteraciones, siendo la más frecuente el eritema nodoso. La afectación ganglionar extratorácica fue del 21,1%. La ECA estaba elevada en el 42,3% de los pacientes. El 75,4% de los pacientes fueron diagnosticados por biopsia. El 73,3% no recibió tratamiento. Todos los pacientes tratados utilizaron corticoides solos o con otros fármacos inmunosupresores.

Summary

Introduction: Sarcoidosis is a multisystemic disease of unknown etiology characterized by the formation of non-caseating granulomas. The most frequent affection is the lung (90%), but other organs such as the skin, the ganglionic system and the eyes are also affected with high frequency.

Material and methods: We used the sarcoidosis database of the Internal Medicine service of the Joan XXIII University Hospital patients diagnosed between 1989 and 2020 and who are controlled in the outpatient clinic. The epidemiological characteristics, clinical manifestations at the time of diagnosis, and the treatment administered to patients with sarcoidosis were studied. The data were compared with different series from western countries.

Results: In the study were included 57 patients, 30 women and 27 men, with a mean age of 47 years. The 93% were Caucasian. The 43.7% of the patients presented respiratory symptoms, with cough and dyspnea being the most frequent symptoms. Thoracic involvement occurred in 91.2% of the patients, being stages I and II according to the radiological classification the most frequent at diagnosis with 42.1% and 33.3%, respectively. The extrathoracic organ with the greatest involvement was the skin, with 29.8% of patients with alterations, the most frequent being erythema nodosum. Extrathoracic lymph node involvement was 21.1%. The ACE was elevated in 42.3% of the patients. The 75.4% of the patients were diagnosed by biopsy. The 73.3% received no treatment. All treated patients used corticosteroids alone or with other immunosuppressive drugs.

Índice

Introducción	4
Etiología.....	4
Patogenia.....	5
Manifestaciones clínicas	5
Diagnóstico	6
Tratamiento.....	7
Material y métodos	8
Hipótesis de trabajo.....	8
Objetivos.....	8
Diseño de estudio	8
Criterios de inclusión	8
Criterios de exclusión.....	8
Selección de pacientes	9
Tamaño muestral	9
Selección de variables	9
Definición de variables	9
Metodología estadística	12
Resultados	13
Datos epidemiológicos	13
Presentación clínica	14
Afectación torácica.....	15
Afectación extrapulmonar.....	16
Enzima convertidora de angiotensina.....	17
Biopsia	18
Tratamiento de la sarcoidosis.....	18
Discusión	20
Conclusión	26
Referencias	27

ESTUDIO DE LA SARCOIDOSIS EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA DEL HOSPITAL UNIVERSITARI JOAN XXIII

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica caracterizada por la formación de granulomas. En un primer momento afecta a los pulmones y a los ganglios del sistema linfático, pero posteriormente puede afectar otros órganos como los ojos, la piel, el corazón y el sistema nervioso (1). Fue descrita por primera vez por el dermatólogo noruego Caesar Boeck en 1899 (2).

Etiología

La causa de sarcoidosis es desconocida. La bibliografía sugiere que hay una susceptibilidad genética y unos factores ambientales y ocupacionales que pueden contribuir en el desarrollo de la enfermedad (3).

Aspectos genéticos

Se han descrito asociaciones familiares y genes HLA y no HLA como posibles factores genéticos que aumentan la susceptibilidad de desarrollar sarcoidosis y el curso de esta.

En el estudio *ACCESS (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis)*, los pacientes con sarcoidosis tenían cinco veces más probabilidad de tener un padre o un hermano con sarcoidosis que los sujetos del grupo control (4)

Diversos estudios demuestran que los genes HLA están implicados en la susceptibilidad, el curso y el pronóstico de la sarcoidosis. El HLA-DRB1*03 predispone a cursar la enfermedad con una resolución espontánea (5). Los HLA-DQB1*0201 y HLA-DRB1*0301 están asociados con tener un curso agudo y de buen pronóstico (6). Por otro lado, el HLA-DRB1*14 y el HLA-DRB1*15 predisponen a un curso crónico de la enfermedad (5).

Respecto a genes no HLA, un estudio en familias alemanas dio a conocer la relación entre el gen butyrophilin-like 2 (BTNL2) situado en el cromosoma 6p y la sarcoidosis (7). En el *Genome-wide association study* se vio una relación entre la sarcoidosis y en todo el gen situado en 10q22.3, implicado en la apoptosis (8). Además, se ha reportado que variaciones en el gen de TNF- α aumentan el riesgo de padecer sarcoidosis (9).

Factores ambientales y ocupacionales

Debido a que la sarcoidosis afecta más frecuentemente a órganos expuestos al aire (pulmones, ojos y piel), las investigaciones se han centrado en buscar una asociación entre antígenos aéreos y sarcoidosis (2).

En el estudio *ACCESS* se observó una asociación positiva entre agricultores y trabajadores con exposición a insecticidas, ambientes húmedos o moho y la sarcoidosis (10). También se han observado asociaciones positivas entre trabajadores de la metalurgia (11), bomberos (12) y trabajadores que manipulan suministros de construcción(13) y la sarcoidosis.

Múltiples estudios sugieren que existe una asociación entre bacterias del género *Mycobacterium* (14) y bacterias del género *Propionibacterium* (15) y la sarcoidosis.

Patogenia

En el estudio de Miyara M, et al (16) se habla de la sarcoidosis como una “paradoja inmune” puesto que “se observa una anergia periférica a pesar de haber una exagerada inflamación en los lugares con enfermedad”.

Las zonas inflamatorias están compuestas por granulomas epitelioides no caseificantes. Se cree que en su centro se encuentra un antígeno no degradado totalmente, rodeado de macrófagos que acaban dando lugar a la formación de células gigantes multinucleadas (17). En el granuloma se encuentran linfocitos T helper CD4+ intercalados y en la periferia podemos encontrar linfocitos T helper CD8+, células B y células t reguladoras, entre otros (17).

En la formación y mantenimiento de los granulomas interviene tanto el sistema inmune adaptativo como el innato (18). Por parte del sistema inmune adaptativo, los linfocitos Th1, Th17, las células reguladoras T y las células B se verían involucrados. También los receptores NOD-like y Toll-like del sistema innato tendrían un papel importante en el desarrollo de la sarcoidosis (18).

Manifestaciones clínicas

La sarcoidosis es una enfermedad multisistémica en la que un 30% de los pacientes pueden presentar síntomas constitucionales inespecíficos como fiebre, fatiga y pérdida de peso (1).

El 90% de los pacientes presenta afectación pulmonar y de los ganglios linfáticos intratorácicos (19), produciendo tos seca y disnea entre el 30 y el 50 % de los enfermos (1). La afectación pulmonar se estadía según la radiografía de tórax en 4 estadios, siendo el I el de mejor pronóstico y el IV, que implica fibrosis pulmonar, de mal pronóstico (1).

La manifestación extratorácica más frecuente es la afectación de la piel, presente en un 30% de los pacientes (19). Las lesiones pueden ser específicas si presentan granulomas en la biopsia o inespecíficas si carecen de ellos (20). La lesión cutánea inespecífica más frecuente es el eritema nodoso (20). Cuando el eritema nodoso se acompaña de adenopatías hiliares bilaterales y a menudo de fiebre y artritis de tobillo, se trata de un síndrome de Löfgren, el cual sugiere el diagnóstico de sarcoidosis (20).

Otra lesión cutánea que aparece en la sarcoidosis, principalmente en la sarcoidosis crónica (21), es el lupus pernio. Se trata de una lesión indolora rojo-violácea que suele afectar a la nariz, los labios, las orejas y las mejillas (20). Es más frecuente en pacientes asiáticos, indios y afroamericanos que en caucásicos (21).

La segunda manifestación extratorácica más frecuente en la sarcoidosis es la ocular, con una prevalencia entre el 10-25% (19). La afectación más frecuente es la uveítis, principalmente la anterior, que puede cursar con visión borrosa, ojo rojo, dolor ocular o fotofobia (20). También se puede observar en un 15-28% de los pacientes un agrandamiento de la glándula lagrimal (20).

Respecto a la afectación hepática en la sarcoidosis, estudios post mórtem observan que hasta el 80% de los pacientes presenta afectación hepática (19), pero la mayor parte son asintomáticos (20). El 35% de los pacientes tiene alteradas las pruebas de función hepática, la alteración más frecuente es la elevación en sangre de la fosfatasa alcalina (20).

La artritis está presente hasta en un 38% de los pacientes con sarcoidosis y hasta un 70% tienen artralgiás (20).

Un 5% de los pacientes con sarcoidosis tiene afectación cardíaca (22). Sin embargo, en las autopsias se han reportado hasta un 25% de pacientes con sarcoidosis cardíaca (20). Los síntomas cardíacos suelen prevalecer sobre los extra cardíacos e incluso puede darse una afectación de sarcoidosis cardíaca aislada (22). El sistema de conducción miocárdica es muy sensible a la sarcoidosis, produciendo arritmias, bloqueos atrioventriculares y muerte prematura (20).

La afectación del sistema nervioso en la sarcoidosis puede darse en hasta el 25% de pacientes, pero solo el 10% presentan síntomas (2). La clínica más frecuente es dolor de cabeza, parálisis de nervios craneales, ataxia, disfunción cognitiva y debilidad (2).

En la sarcoidosis hay una desregulación del metabolismo del calcio que produce hipercalciuria, hipercalcemia y nefrolitiasis que pueden acabar en insuficiencia renal (20).

También se han descrito anomalías hematológicas y afectación esplénica, entre otros tejidos y órganos (20).

Diagnóstico

Para diagnosticar la sarcoidosis tiene que haber una clínica compatible, una biopsia con presencia de granulomas no caseificantes y haber excluido otras enfermedades que produzcan clínica y hallazgos histológicos similares (1).

Es posible diagnosticar la enfermedad sin requerir biopsia en dos casos (23). En primer lugar, si la sarcoidosis se presenta como un síndrome de Löfgren (23). En segundo lugar, si en el lavado broncoalveolar la ratio de linfocitos CD4+/CD8+ es superior a 3,5 (24).

En la evaluación inicial de un paciente con sarcoidosis se aconseja incluir las pruebas diagnósticas descritas en la Tabla 1, basándose en “*Statement on Sarcoidosis*” (1).

Tabla 1. Evaluación inicial en pacientes con sarcoidosis. (1).

Historia clínica con exposiciones ocupacionales y ambientales y síntomas
Examen físico
Radiografía de tórax posteroanterior
Espirometría y capacidad de difusión pulmonar del CO (DLCO)
A/S: hemograma, glóbulos blancos y plaquetas. B/Q con calcio en sangre, enzimas hepáticos (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina), creatinina y nitrógeno ureico en sangre.
Análisis de orina
Electrocardiograma
Examen oftalmológico
Prueba de la tuberculina

Tratamiento

El tratamiento de la sarcoidosis dependerá de la afectación o no de órganos críticos, severidad, actividad y de la presencia de signos de buen pronóstico como el síndrome de Löfgren (25).

En el caso de la sarcoidosis pulmonar, se ha visto que en el 50-60% de los pacientes con sarcoidosis, esta remite en los primeros tres años de la enfermedad (25). Siendo la remisión espontánea de un 80% y 60% para los pacientes con estadio pulmonar I y estadio II asintomático y con pruebas funcionales pulmonares normales o con síndrome de Löfgren, sobre todo si tienen factores de buen pronóstico como el origen europeo, ausencia de síntomas y la presencia de eritema nodoso. En estos casos se recomienda seguimiento cada 3-6 meses sin tratamiento para ver si se produce remisión espontánea (25).

El resto de los pacientes generalmente precisarán corticoides sistémicos (25). La indicación suele darse cuando presenta síntomas respiratorios de cierta importancia como la tos, disnea, dolor torácico o hemoptisis. También cuando hay un deterioro de las pruebas de la función respiratoria medida en una caída de una 10% de la capacidad total pulmonar en 3-6 meses o del 15% de la capacidad vital forzada o de la capacidad de difusión de CO del 20% o de la saturación basal de oxígeno. Un tercer criterio aceptado es radiológico, cuando hay empeoramiento de la afectación intersticial, desarrollo de cavidades o presencia de hipertensión pulmonar.

El tratamiento se basa en prednisona oral 20-40mg/día durante 1-3 meses, con la posterior disminución a 7,5-10 mg/día hasta completar un mínimo de 6 meses (25,26). Otros tratamientos son los inmunosupresores como el metotrexato, leflunomida, azatioprina y micofenolato de mofetilo y fármacos biológicos con acción anti-TNF- α como el infliximab y el adalimumab (25). La utilización de hidroxicloroquina y tetraciclinas se reserva para pacientes con afectación cutánea (3).

La indicación del tratamiento con inmunosupresores es en casos de progresión pese al tratamiento con esteroides (prednisona 20-40 mg/d durante al menos 3 meses), intolerancia o toxicidad a los glucocorticoides y necesidad de mantener prednisona a la dosis de más de 10 mg/d más de 6 meses (27)

El tratamiento sistémico también está indicado en los siguientes casos: uveítis intermedia y posterior, en casos de uveítis anterior sin respuesta a tratamiento esteroideo tópico, afectación hepática, esplenomegalia dolorosa, hiperesplenismo, miocardiopatía, arritmia cardíaca, bloqueo cardíaco, citopenias por afectación de médula ósea, afectación neurológica, hipercalcemia, nefrolitiasis y afectación hipofisaria.

Material y métodos

Hipótesis de trabajo

El comportamiento clínico y la necesidad de tratamiento sistémico de la sarcoidosis está marcado por la etnia y la zona geográfica de los pacientes. En nuestra área consideramos que la sarcoidosis puede tener las mismas características que las de las series de países occidentales.

Objetivos

Estudiar las características epidemiológicas, las manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico y en su evolución, y el tratamiento administrado a los pacientes con sarcoidosis diagnosticados en el servicio de Medicina Interna del hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona entre 1989 y 2020.

Diseño de estudio

Estudio observacional transversal retrospectivo.

Criterios de inclusión

Los pacientes incluidos en el estudio deberán cumplir los criterios diagnósticos de la sarcoidosis según American Thoracic Society/ European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG).

Para el diagnóstico de la sarcoidosis se deben cumplir los siguientes tres criterios (1):

- Hallazgos clínicos y/o radiológicos compatibles de acuerdo a la clasificación de WASOG.
- Biopsia que confirme la presencia de granulomas no caseificantes.
- Exclusión de enfermedades con una clínica y biopsia similares.

Se podrá diagnosticar la sarcoidosis sin biopsia en dos casos:

- Síndrome de Löfgren: artralgias, fiebre, eritema nodoso y linfadenopatía hiliar bilateral.
- Pacientes con un lavado broncoalveolar con ratio de linfocitos CD4+/CD8+ mayor a 3,5.

Criterios de exclusión

La presencia de alguna de las siguientes enfermedades en el momento del diagnóstico será considerada como criterio de exclusión (WASOG):

- Infección activa por micobacterias típicas o atípicas.
- Leishmaniasis, coccidiomicosis, borreliosis y otras infecciones fúngicas o parasitarias.
- Tóxicos (berilio, talco, etc...).

- Otros procesos granulomatosos (enfermedad de Crohn, nodulosis reumatoidea, granulomatosis broncocéntrica, granuloma anular, enfermedad granulomatosa crónica, neumonitis por hipersensibilidad, neumonitis por aspiración).

Selección de pacientes

Los pacientes se recogieron de la base de datos de sarcoidosis del servicio de Medicina Interna del hospital Universitari Joan XXIII diagnosticados entre 1989 y 2020 y que son controlados en la consulta externa. La base ha sido anonimizada y solo han estado disponibles los datos para su análisis.

Tamaño muestral

El tamaño muestral se consideró el número de pacientes que hubiera diagnosticados de sarcoidosis entre 1989 y 2020.

Selección de variables

Las variables utilizadas son las siguientes: edad, sexo, raza, enfermedades previas, manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico, afectación pulmonar, afectación de otros órganos fuera del tórax, valores enzima convertidora de angiotensina (ECA), biopsias y tratamientos recibidos.

Definición de variables

Edad: edad en el momento del diagnóstico

Sexo: se clasificará a los pacientes como hombre o mujer según su sexo biológico.

Raza: distribuimos a los pacientes según la clasificación de la Food and Drug Administration (FDA) (28):

1. Indio Americano (IA) o Nativo de Alaska. Una persona que tiene orígenes en cualquiera de los pueblos originales de América del Norte y del Sur (incluyendo Centroamérica).
2. Asiático (A). Una persona que tiene orígenes en cualquiera de los pueblos originales del Lejano Oriente, Sudeste Asiático, o el subcontinente indio, incluyendo, por ejemplo, Camboya, China, India, Japón, Corea, Malasia, Pakistán, las Islas Filipinas, Tailandia y Vietnam.
3. Negro o afroamericano (NA). Una persona que tiene orígenes en cualquiera de los grupos raciales negros de África.
4. Hispano (H) o Latino. Una persona de origen cubano, mexicano, puertorriqueño, sudamericano o centroamericano, o otra cultura u origen español, independientemente de su raza.
5. Nativo hawaiano u otro isleño del Pacífico (PI). Una persona que tiene orígenes en cualquiera de los pueblos de Hawái, Guam, Samoa u otras islas del Pacífico.
6. Blanco (B). Una persona que tiene orígenes en cualquiera de los pueblos originales de Europa, Oriente Medio o África del Norte.

Enfermedades: Se especificará las enfermedades diagnosticadas previa y posteriormente al diagnóstico de sarcoidosis, en especial neoplasias y enfermedades autoinmunes con el año de diagnóstico

Manifestaciones clínicas en el momento del diagnóstico: Tos, disnea, hemoptisis, artralgias, mialgias, nódulos cutáneos dolorosos y no dolorosos, pérdida de peso, febrícula o fiebre, fatiga, cefalea...

Diagnóstico asintomático (Si/No): Pacientes asintomáticos en los que se diagnosticó la sarcoidosis al realizar alguna prueba diagnóstica para otro motivo.

Afectación pulmonar: clasificaremos a los pacientes según la afectación radiológica pulmonar y según la clínica respiratoria.

- Según la afectación radiológica en una placa de tórax anteroposterior clasificaremos a los pacientes en diferentes estadios (1):

Tabla 2. Clasificación radiológica.

Clasificación radiológica	
Estadio	Hallazgos radiológicos
0	Radiografía de tórax normal
I	Linfadenopatías hiliares bilaterales
II	Linfadenopatías hiliares bilaterales más infiltrados pulmonares
III	Infiltrados pulmonares sin linfadenopatías hiliares bilaterales
IV	Fibrosis pulmonar

- Según la clínica respiratoria de los pacientes los dividiremos en los siguientes grupos: disnea, dolor pleurítico, hemoptisis, tos, tos y disnea, tos y dolor torácico y sin clínica respiratoria.
- Prueba de imagen realizada en el diagnóstico: rx tórax, TC o PET-TC.

Afectación extrapulmonar: distribuiremos a los pacientes según tengan otras afectaciones extrapulmonares o no.

Se utilizará el instrumento de evaluación WASOG propuesto en 2014 (29). Este instrumento puede servir como orientación en cuanto a si un diagnóstico clínico de una manifestación extratorácica se puede hacer sin necesidad de realizar una biopsia para demostrar la afectación sarcoidea órgano-específica. Se clasifican en muy probable, probable, posible e indeterminado. Solo los dos primeros son considerados como sarcoidosis extratorácica.

Afectaciones extrapulmonares revisadas: cutánea, adenopatías extratorácicas, ocular, hígado, bazo, articular/ósea, neurológica, cardíaca, glándula salivar, muscular, renal, metabolismo Ca/P, otorrinolaringológica y medula ósea.

Así por aparatos se consideran las siguientes manifestaciones dentro de cada localización:

- Cutánea
 - Eritema nodoso, lupus pernio, otras lesiones cutáneas como nódulos.
- Adenopatías extratorácicas
 - Adenopatías extratorácicas cervicales. Adenopatías extratorácicas abdominales.
- Ocular

- Uveítis, neuritis óptica, inflamación de glándulas lacrimales, retinitis, escleritis.
- Hepática
 - Elevación de enzimas hepáticas tres veces el valor normal, presencia de nódulos hepáticos en una prueba de imagen y hepatomegalia no asociada a otras causas.
- Esplénica
 - Nódulos esplénicos en prueba de imagen no secundarios a otras causas.
 - Nódulos esplénicos hipercaptantes en gammagrafía/PET.
- Glandular salivar
 - Patrón gammagráfico de captación típico (signo del oso panda), paratidomegalia y captación en PET descartando otras causas.
- Otorrinolaringológica
 - Afectación ORL compatible en cualquier prueba de imagen incluyendo PET.
 - Granulomatosis ORL demostrada por visión directa.
- Articular y/o ósea
 - Patrones radiológicos típicos (patrón trabecular, osteólisis), dactilitis, tenosinovitis.
 - Captación articular por gammagrafía o PET TC
- Muscular
 - Miositis granulomatosa, masas musculares palpables, RM muscular compatible, biopsia muscular.
- Renal
 - Insuficiencia renal y la nefritis intersticial.
- Neurológica
 - Enfermedad granulomatosa del SNC afectando a meninges, cerebro, nervios craneales, hipófisis, médula espinal, vasos cerebrales, sistema ventricular y/o raíces medulares.
 - RM cerebral compatible con neurosarcoidosis.
 - Inflamación del LCR (aumento de células y/o proteínas).
 - Diabetes insípida.
 - Neuropatía periférica.
- Cardíaco
 - Miocardiopatía.
 - Bloqueo AV.
 - RM cardíaca compatible.
 - PET con afectación cardíaca compatible.
- Médula ósea
 - Anemia (hemoglobina < 10 g/dL) de causa no explicada.
 - Leucopenia (4000 cel/mL) de causa no explicada.
 - Trombopenia (< 100000 cel/mL) de causa no explicada.

ECA: pacientes con ECA > 70 U/L serán clasificados con un ECA elevado, si no se clasificarán como ECA normal.

Biopsia: distribuiremos a los pacientes según hayan sido diagnosticados con o sin biopsia.

Tratamiento: distribuiremos a los pacientes según el tratamiento recibido: sin tratamiento, corticoides, hidroxicloroquina, metrotexato, azatioprina y ciclosporina.

Metodología estadística

Las variables del estudio son continuas o discretas y se expresan como medias y porcentajes, respectivamente. Se ha utilizado el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar que son paramétricas. El test de la T de Student se ha utilizado para el análisis de las variables continuas y el test de la Chi cuadrado y el test exacto de Fisher para las variables discretas. Se ha considerado significativo cuando la $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha realizado con el programa IBM SPSS versión 23.

Resultados

Datos epidemiológicos

Se incluyen en el estudio 57 pacientes con una edad comprendida entre 25 y 83 años siendo la media de 47 años. Se trata de 30 hombres y 27 mujeres (figura 1). El tiempo de seguimiento de los pacientes ha sido 78,5 meses (DE 57) con rango entre 1 mes y 29,6 años. No hubo diferencias significativas entre la edad de los hombres y las mujeres (46,8 (DE 14,7) vs 48,6 (DE 15,6) años; $p=0,6$).

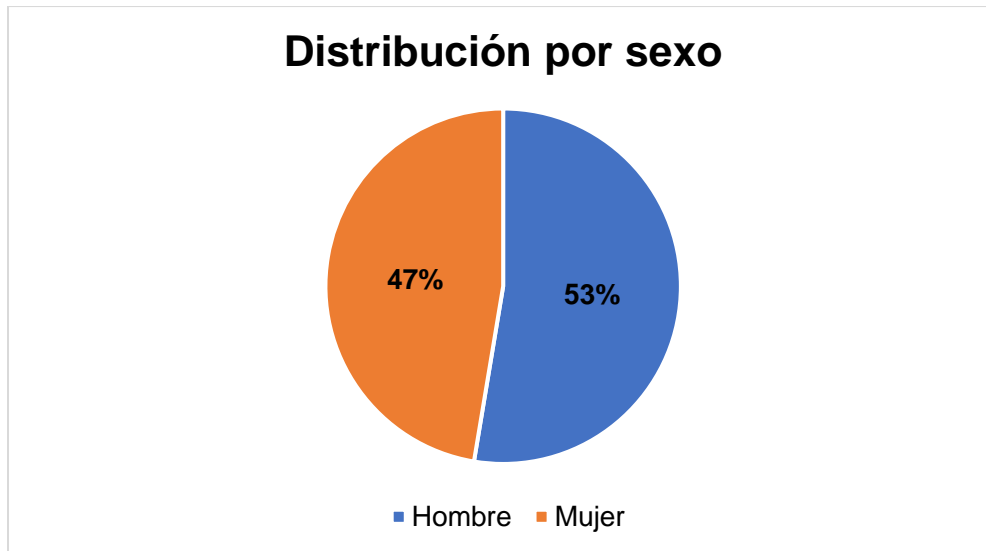


Figura 1. Distribución por sexo.

La distribución por etnias (figura 2) es de 53 pacientes caucásicos y 4 africanos americanos (3 de Senegal y 1 de Ghana).

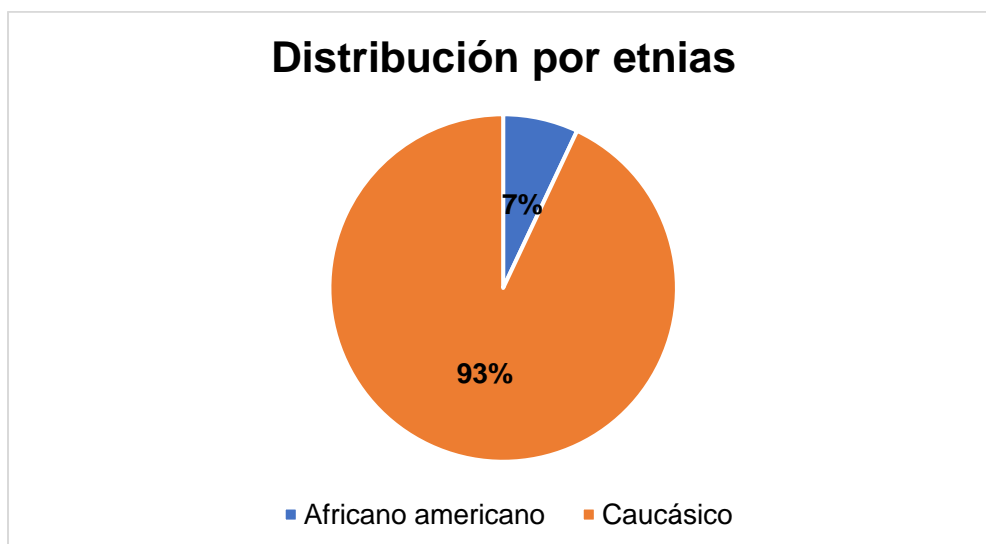


Figura 2. Distribución por etnias.

Presentación clínica

El 43,9% de los pacientes tenía clínica respiratoria (figura 3). El 10,5% presentaba disnea como única clínica respiratorio, el 12,3% tenía tos como única clínica respiratoria. El 10,5% presentaban tos y disnea y el 1,8% tos y dolor torácico (figura 4). El 1,8% presentaba hemoptisis y el 7% dolor pleurítico.

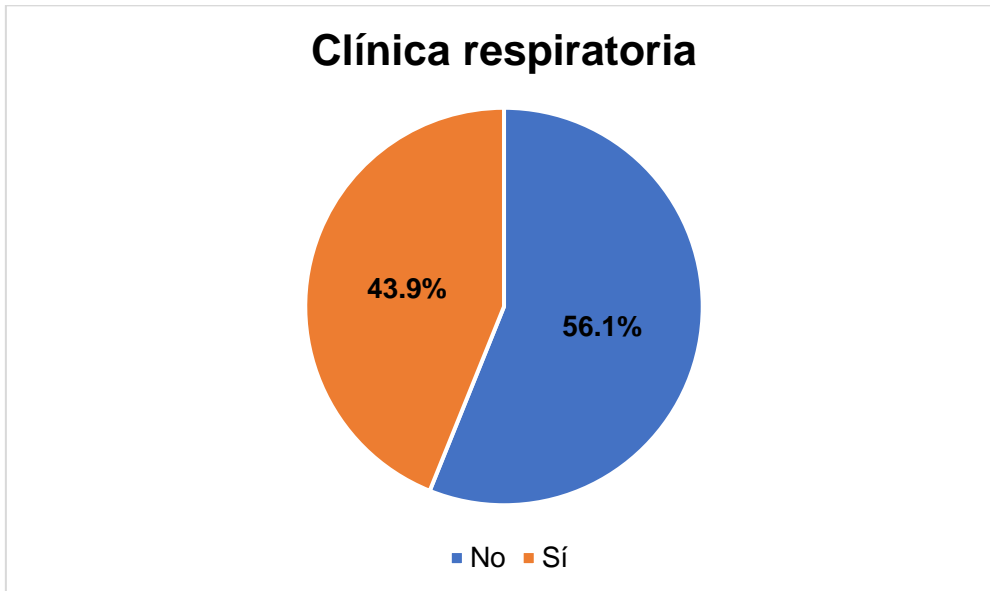


Figura 3. Frecuencia de la manifestación respiratoria.

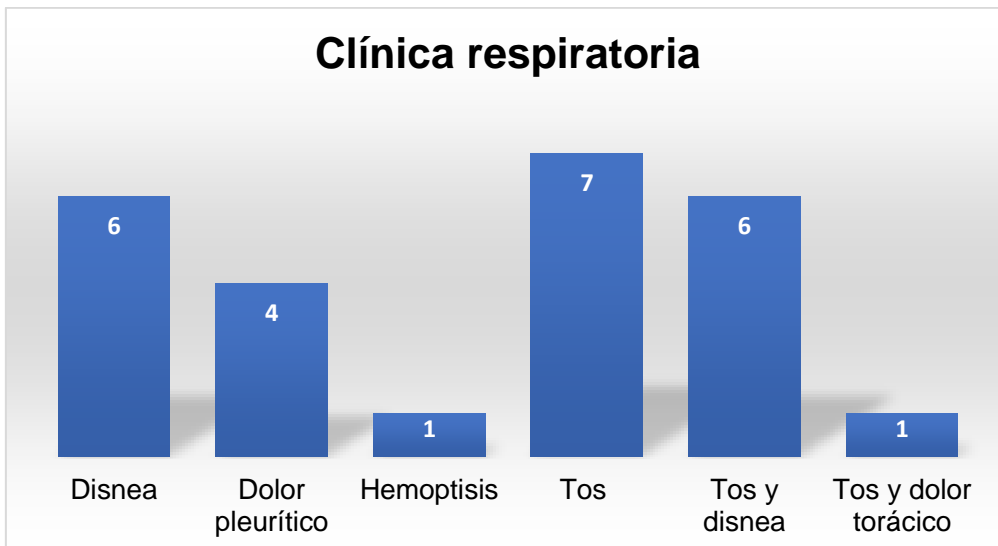


Figura 4. Frecuencia de las manifestaciones respiratorias.

En la tabla 3 se muestran las manifestaciones clínicas extrapulmonares que mostraron los pacientes en el momento del diagnóstico. Destaca que 5 pacientes eran asintomáticos y fueron diagnosticados a raíz de alguna prueba diagnóstica sugestiva de sarcoidosis.

Tabla 3. Presentación clínica en las formas extrapulmonares.

	Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico asintomático	5	8.8
Artralgias/artritis aguda	8	14.0
Mialgias	1	1.8
Fiebre	11	19.3
Lesiones cutáneas	17	29.8
Síndrome tóxico	4	7.0
Síndrome Löfgren	1	1.8
Astenia	5	8.8
Cefalea	1	1.8
Diarrea	1	1.8
Dolor abdominal	1	1.8
Focalidad neurológica	1	1.8
Alteraciones visuales	1	1.8

Los pacientes tenían los siguientes antecedentes: hipertensión arterial (13 pacientes), diabetes mellitus (6 pacientes), hipotiroidismo (3 pacientes), asma bronquial (1 paciente), cáncer de colon (2 pacientes), melanoma (1 paciente), artritis reumatoide (1 paciente), EPOC (1 paciente), psoriasis (1 paciente), síndrome urémico hemolítico (1 paciente), síndrome de Sjögren (1 paciente), enfermedad de Paget (1 paciente), leucemia linfática crónica (1 paciente).

Durante el seguimiento 1 paciente fue diagnosticado de cáncer de tiroides y otro paciente de esclerodermia difusa.

Afectación torácica

El 91,2% de los pacientes presentó afectación torácica. Respecto a la clasificación radiológica de Scadding, las tres cuartas partes de los pacientes presentaron un estadio I o II (tabla 4). Había 7 pacientes en estadio III y 2 en estadio IV. Cinco pacientes, el 8,8%, no tenían ningún hallazgo radiológico sugerente de sarcoidosis en la radiografía de tórax.

Tabla 4. Frecuencia de las categorías según clasificación radiológica.

Clasificación radiológica		
Estadio	Frecuencia	Porcentaje
0	5	8,8
I	24	42,1
II	19	33,3
III	7	12,3
IV	2	3,5

Afectación extrapulmonar

En relación con la afectación cutánea, el 29,8% de los pacientes tuvo afectación cutánea, (15,8% eritema nodoso, 1,8% lupus pernio y un 12,2% tenía otras lesiones cutáneas) (figura 5).

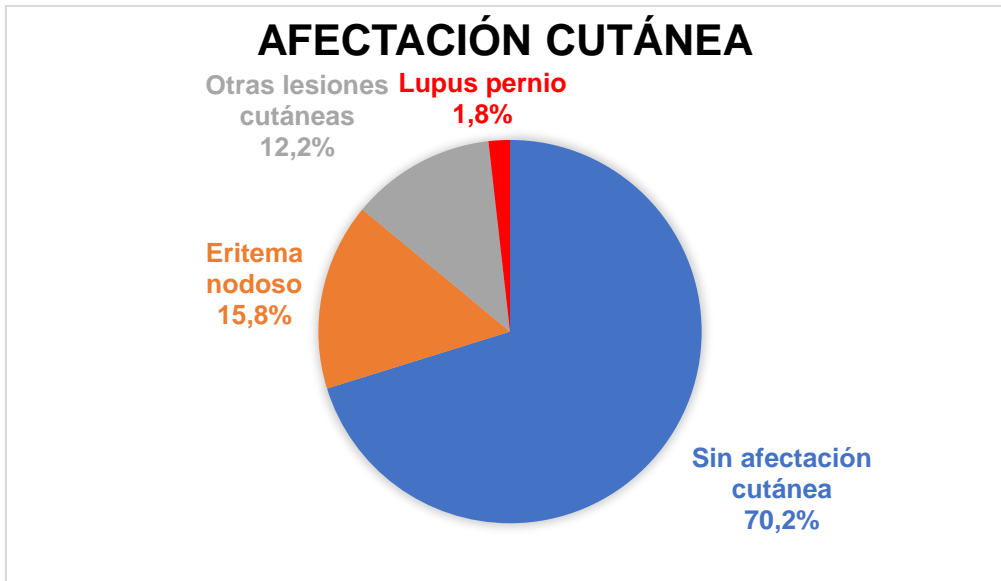


Figura 5. Afectación cutánea.

Se evidenciaron adenopatías extratorácicas en el 21,1% de los pacientes (17,6% de ellos en localización cervical y el resto abdominal) (figura 6).

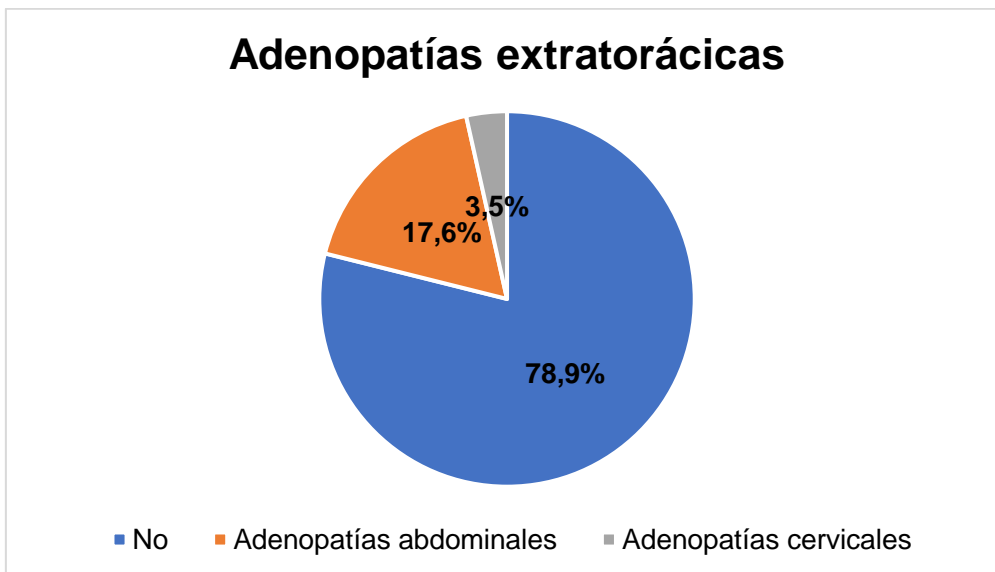


Figura 6. Porcentaje de afectación de adenopatías extratorácicas.

Otras localizaciones menos frecuentes fueron: neurológica en forma de lesiones cerebrales en tres pacientes (5,3%), dos de ellos confirmadas anatomopatológicamente; esplénica en 3 pacientes en forma de nódulos múltiples (2 por TC y uno por PET-TC); ocular en forma de uveítis en 3 pacientes; artritis 2 pacientes; hepática 1 paciente; hipercalcemia 1 paciente y cardiaca en 1 paciente.

No hubo afectación de las glándulas salivares, del territorio otorrinolaringológico ni de la médula ósea.

Enzima convertidora de angiotensina

La ECA estaba elevada en el momento del diagnóstico de la sarcoidosis en el 42,3% de los 52 pacientes en los que se realizó la determinación (figura 7).

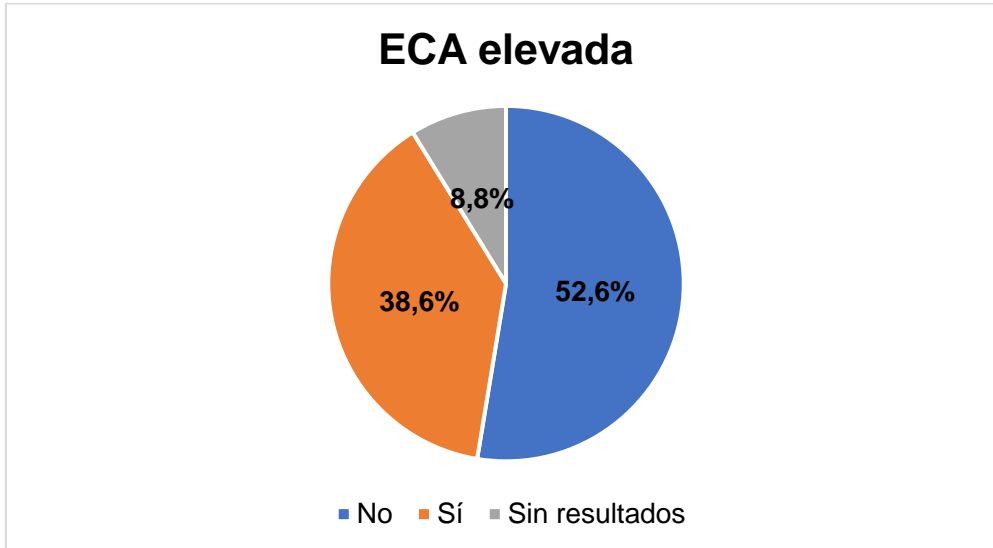


Figura 7. Porcentaje de los pacientes con ECA elevada.

La ECA no mostró asociación con la existencia de clínica respiratoria, el estadio radiológico de la sarcoidosis ni con ninguno de los síntomas respiratorios (tablas 5,6,7).

Tabla 5. Relación ECA y clasificación radiológica.

		Clasificación radiológica					Total	p
		I	II	III	IV	Normal		
ECA ELEVADA	NO	13	9	3	0	5	30	0,257
		43.3%	30.0%	10.0%	0.0%	16.7%		
SI		11	7	3	1	0	22	
		50.0%	31.8%	13.6%	4.5%	0.0%		

Tabla 6. Relación ECA y presencia de clínica respiratoria.

		Clínica respiratoria		Total	p
		No	Si		
ECA ELEVADA	NO	19	11	30	0,336
		63.3%	36.7%		
SI		11	11	22	
		50.0%	50.0%		
Total		30	22	52	

Tabla 7. Relación ECA y síntomas respiratorios.

		Clínica respiratoria							p
		Disnea	Dolor pleurítico	Hemoptisis	No	Tos	Tos y disnea	Tos y dolor torácico	
ECA ELEVADA	NO	2 6.7%	1 3.3%	0 0.0%	19 63.3%	3 10.0%	5 16.7%	0 0.0%	0,221
	SI	3 13.6%	2 9%	1 4.5%	11 50.0%	4 18.2%	0 0.0%	1 4.5%	
Total		5	3	1	30	7	5	1	

Un valor elevado de ECA tampoco se asoció con la necesidad de tratamiento corticoide o de corticoides asociados a inmunosupresores (Tabla 8).

Tabla 8. Relación ECA y tipo de tratamiento.

		TRATAMIENTO			Total	p
		Ninguno	Corticoterapia	Corticoterapia y otros		
ECA ELEVADA	NO	25 83.3%	0 0.0%	5 16.7%	30	0.19
	SI	15 68.2%	2 9.1%	5 22.7%		
Total		40	2	10	52	

Biopsia

Se realizó biopsia y fue compatible con sarcoidosis en el 75,4% de los casos (figura 9). La localización de la biopsia más frecuente fueron las adenopatías mediastínicas (46,5%), seguido de la piel (30,2%), pulmón (11,6%), cerebro (4,7%), músculo (2,3%), adenopatía inguinal (2,3%) y en dos localizaciones piel y adenopatía mediastínica (2,3%).

Tratamiento de la sarcoidosis

En relación con el tratamiento, el 73,7% de pacientes no recibió tratamiento para la sarcoidosis (figura 8). De los 15 pacientes que precisaron tratamiento 3 pacientes recibieron corticoides exclusivamente, 8 pacientes corticoides y metotrexato, 1 paciente corticoides y azatioprina, 1 paciente corticoides e hidroxicloroquina, 1 paciente corticoides, azatioprina, metotrexato y ciclosporina y 1 paciente corticoides, metotrexato e hidroxicloroquina (figura 9).



Figura 8. Distribución según hayan recibido tratamiento.

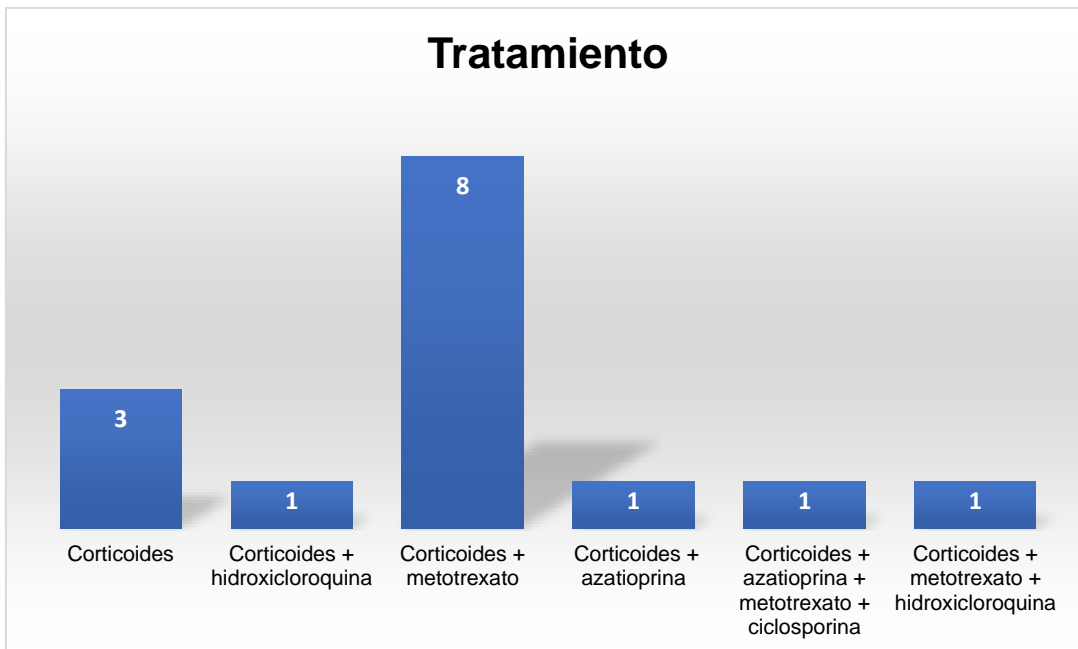


Figura 9. Diferentes tipos de tratamiento recibido.

Discusión

Esta serie retrospectiva de sarcoidosis diagnosticados en el servicio de Medicina Interna hospital Universitari Joan XXIII entre 1989 y 2018 consta de 57 pacientes. Destaca el predominio del sexo masculino respecto al femenino con una ratio hombres/mujeres de 1.1. En la cohorte de Minnesota (30) la ratio hombres/mujeres también fue superior a 1 (1.23), a diferencia de la mayoría de las series en las que el sexo predominante fue el femenino (31–36). En una cohorte cercana geográficamente a la nuestra, la de Barcelona de Maña J, et al (34) y otra más distante como la de Israel de Markevitz N, et al (36) muestran que el número de mujeres es el doble o más que el de hombres con una ratio hombre/mujer de 0,5 y 0,48, respectivamente (Tabla 9).

El 93% de nuestros pacientes son caucásicos. Las series no estadounidenses tienen una distribución étnica similar con un mínimo del 95% de pacientes caucásicos (31,34,36), a excepción de una con un 78,3 % (35). Sin embargo, las cohortes norteamericanas de Baughman RP, et al (33) y Sreng Te H, et al (30) presentaban un menor número de pacientes caucásicos, 53,4% y 70,6%, respectivamente, a expensas de un mayor número de pacientes de etnia negra americana/africana (Tabla 9). Es conocida la mayor frecuencia de sarcoidosis en la raza negra, raza a su vez más frecuente en el continente norteamericano y que explicaría las diferencias étnicas según las series de sarcoidosis (37,38).

La edad media de presentación de la sarcoidosis en nuestra serie fue de 47 años, superior a la mayoría de las cohortes de la bibliografía. En la cohorte de Oporto (31) la edad media es de 38,9 años, en la de Barcelona de Maña J, et al (34) de 43,3 años y en las de Minnesota de Ungprasent P, et al (32) y de Sreng Te H, et al (30) de 45,7 y 45,8 años, respectivamente. En las cohortes de Israel (36) y Barcelona de Brito-Zeron P, et al (35) la edad media es superior a la de nuestra serie, destacando la de Israel con una edad media de 62 años (Tabla 9). En nuestra serie la edad de presentación no fue diferente entre los sexos, a diferencia de otras en las que la edad en el momento del diagnóstico de la sarcoidosis era mayor en el sexo femenino (39)

El diagnóstico de formas asintomáticas de sarcoidosis en nuestra serie fue del 8,8%, algo inferior a la mayoría de los estudios de la bibliografía. En la cohorte de Oporto (31), en la de Barcelona de Brito-Zerón P, et al (35) y en la de Israel (36) el diagnóstico asintomático fue de 10,1%, 12% y 11%, respectivamente (Tabla 9). La presencia de síndrome de Löfgren en el diagnóstico en nuestra serie fue del 1,8%, muy inferior a otras de la bibliografía en las que superaban el 8% e incluso alcanzan hasta el 40% (31,33,34) (Tabla 9).

Respecto a la clínica respiratoria en el momento del diagnóstico de la sarcoidosis, en nuestra serie fue del 43,9%, similar a las cohortes de Minnesota de Ungprasent P, et al (32) y de Israel (36). Sin embargo, la cohorte de Oporto (31) presentaba una clínica respiratoria al diagnóstico más elevada, del 59,2%, destacando la disnea en el 44,2% y la tos en el 43,7%, versus el 21% y 22,8%, respectivamente, en nuestra serie. Probablemente al ser nuestro estudio retrospectivo estos síntomas estén menospreciados y sean menos frecuentes. La presencia de fiebre al diagnóstico en nuestra serie fue del 19,3%, por un 4,1% (34), un 13,6% (31) y un 22,9% (35) en otras series (Tabla 9).

La afectación torácica, según la clasificación radiológica de Scadding, en la mayoría de los estudios de la literatura supera el 90% (31,33–35), en nuestra serie fue del

91,2%. Destaca la baja afectación torácica, del 62,6%, de la cohorte de Sreng Te H de Minnesota (30) (Tabla 9).

La afectación extratorácica en el diagnóstico de nuestros pacientes fue del 57,9%, por un 50,5% (31) y un 68,4% (30) de otras series (Tabla 10).

La piel fue el órgano extratorácico más afectado en nuestra serie al igual que en la mayoría de las series. Hemos separado la afectación cutánea en eritema nodoso y afectación cutánea sin eritema nodoso, al igual que se recoge en otros trabajos (Tabla 10). En nuestra serie la afectación cutánea sin incluir el eritema nodoso fue del 14%, similar a las series de Cardoso AV (31) y Baughman RP, et al (33). La afectación cutánea en las cohortes de Minnesota de Ungprasent P, et al y en la de Sreng Te H, et al (30) que incluye eritema nodoso es menos frecuente con un, 18% y un 14,4%, respectivamente. La frecuencia de eritema nodoso en nuestra serie, 15,8%, fue inferior a la de las cohortes europeas con un 22,8% (31), 35,2% (34) y 29,1 % (35), pero similar a la cohorte americana, 15,4% (33) (Tabla 10).

Las adenopatías extratorácicas fueron la segunda localización extratorácica más frecuente en nuestra serie (21,1%) y su incidencia fue mayor que en la mayoría de las series (31–36), a excepción de la de Sreng Te H, et al (30) con un 34,2%. (Tabla 10).

La afectación oftálmica de nuestra serie fue del 5,3%, incidencia similar a la de las dos cohortes españolas (34,35), la israelí (36) y la de Ungprasent P, et al (32) que están por debajo del 8%. Por otro lado, en la serie de Cardoso AV, et al (31), la de Baughman RP, et al (33) y la de Sreng Te H, et al (30) la afectación oftálmica superó el 10%, llegando a ser del 20,9% en esta última (Tabla 10).

La afectación hepática de nuestros pacientes fue más baja que en las otras cohortes (30–33,36) (Tabla 10).

Respecto a la afectación esplénica, fue del 5,3%, similar a la mayoría de las series, a excepción de la cohorte de Sreng Te H, et al (30) que fue de un 20,9% (Tabla 10).

La presencia de hipercalcemia/hipercalciuria de nuestros pacientes al diagnóstico fue la misma que en la cohorte de Brito-Zerón P, et al (35), del 1,8%. Sin embargo, varió en otras series, siendo superior en algunas con valores comprendidos entre el 3,7 y el 5,3% (30,31,33), e inferior en otras como en las cohortes de Maña J, et al (34) y Markevitz N, et al (36), con un 0,5% (Tabla 10).

La afectación neurológica de nuestra serie (5,3%) fue superior a la mayoría de series de la literatura consultadas (31–35) (Tabla 10).

La afectación cardíaca de nuestros pacientes, 1,8%, fue similar a la del resto de la literatura, a excepción de la cohorte de Sreng te H, et al (30) que fue un 10,7% (Tabla 10).

La afectación articular de nuestros pacientes, 3,6%, fue inferior a la descrita en la literatura, destacando hasta un 12% de afectación articular en una de las series (32) (Tabla 10).

Tabla 9. Características epidemiológicas, clínicas y radiológicas de la sarcoidosis en diferentes series de la literatura (30–36).

	Nuestra serie (n=57)	Cardoso AV, et al. (Oporto, Portugal). (n=409)	Ungrasent P, et al. (Minnesota, EE. UU.). (n= desconocido)	Baughman RP, et al. (EE. UU.) (n=736)	Mañá J, et al. (Barcelona, España) (n=640)	Brito-Zerón P, et al. (Barcelona, España). (n=175)	Sreng Te H, et al. (Minnesota, EE. UU.) (n=187)	Markevitz N, et al. (Israel). (n=166)
Edad media	47	38,9	45,7	-	43,3	47,3	45,8	62
Ratio H/M	1,1	0,7	0,90	-	0,5	0,59	1,23	0,48
Raza	93	98,5	-	53,4	95,8	78,3	70,6	98,5
Clínica respiratoria	43,9	59,2	43	70	15,8	-	-	38,5
Disnea	21	44,2	-	-	-	18,9	-	-
Tos	22,8	43,7	-	-	-	31,4	-	-
Dolor torácico	9	11,6	-	-	-	1,8	-	-
Hemoptisis	1,8	1	-	-	-	-	-	-
Síndrome tóxico	7	42,2	-	-	-	9,1	-	4,8
Síndrome Löfgren	1,8	22,8	-	8,3	41,1	-	-	-
Artralgia	14	24	-	-	-	22,3	-	5,4
Fiebre	19,3	13,6	-	-	4,1	22,9	-	-
Mialgias	1,8	7,9	-	-	-	5,1	-	-
Clasificación radiológica de Scadding								
Estadio 0	8,8	5,2	-	8,3	8,8	9,4	37,4	14
Estadio I	42,1	33,7	-	39,7	60,5	32,9	11,2	40
Estadio II	33,3	47	-	36,7	22,3	50	25,1	22
Estadio III	12,3	8,4	-	9,8	6,5	7,1	24,1	20
Estadio IV	3,5	5,7	-	5,4	1,9	0,6	2,1	4

Nuestra serie no presentó ningún caso de la afectación renal, en algunas series esta afectación se presentaba hasta en más del 2% de los pacientes (35,36)(Tabla 10).

En nuestra serie ningún paciente tuvo afectación otorrinolaringológica (ORL), de las glándulas salivares ni de la médula ósea. En la cohorte de Baughman RP, et al (33) la afectación ORL fue del 3%, y del 3,9% la de médula ósea y de las glándulas salivares. La mayor afectación de las glándulas salivares se dio en la cohorte de Brito-Zeron P (35) con un 4% (Tabla 10).

El 42,3% de nuestros pacientes presentaban la ECA elevada, porcentaje inferior a los estudios de la bibliografía con 54,3% (31) y 44% (35). (Tabla 11).

No se evidenció asociación entre la ECA elevada (>70 U/L) y la categoría radiológica, la presencia de clínica respiratoria, los síntomas respiratorios ni el tratamiento (Tablas 5-8).

La biopsia fue el método diagnóstico de la sarcoidosis de la mayoría de nuestros pacientes (75,4%), en el resto se sustituyó la biopsia como método de diagnóstico por la presencia del síndrome de Löfgren o por un lavado broncoalveolar con una ratio CD4/CD8 >3,5. En algunas cohortes de la bibliografía solo se incluyeron pacientes con diagnóstico mediante biopsia (30,33,36). En las cohortes consultadas donde se incluyeron casos diagnosticados sin biopsia, el porcentaje de pacientes diagnosticados mediante biopsia fue similar al nuestro (31,34,35) (Tabla 11).

En la mayor parte de nuestros pacientes la biopsia se realizó en adenopatías mediastínicas (46,5%), en la piel (30,5%) y en el pulmón (11,6%).

El tratamiento de la sarcoidosis se basa en un tratamiento sistémico que incluya el uso de corticoides solos o acompañados de otros agentes inmunosupresores. El uso de tratamiento sistémico en nuestra serie fue del 26,2%, muy inferior al resto de las cohortes de la bibliografía con unos porcentajes de tratamiento que van desde el 43,4% (34) hasta el 71,1% (30). La elevada tasa de pacientes tratados (71,1%) del estudio de Sreng Te, et al (30), quizás tenga relación con la elevada tasa de pacientes con afectación extratorácica (68,4%) en la cohorte (Tabla 11).

El segundo fármaco más utilizado en nuestra serie y en las otras cohortes consultadas fue el metrotexato. En nuestra serie se utilizó en un 17,6% de los pacientes por un 4,3% (34) y un 31,6% (30) en las otras series consultadas. Los siguientes fármacos utilizados por frecuencia fueron los antimaláricos (3,8% en nuestra serie) y la azatioprina (3,6% en nuestra serie). El porcentaje de utilización de estos fármacos fue similar a la de la literatura a excepción de la cohorte de Minnesota (30), en la que los antimaláricos se utilizaron en un 8,6% de los pacientes. Se utilizó la ciclosporina para tratar al 1,8% de nuestros pacientes, versus el 0,5% de los pacientes del estudio de Maña J, et al (34). En otras cohortes de la bibliografía se utilizaron fármacos no utilizados en nuestros pacientes como el micofenolato de mofetilo (30,34), el infliximab (30,34), la ciclofosfamida (34) y el rituximab (34) (Tabla 11).

El trabajo presenta las limitaciones de ser un trabajo retrospectivo y, por lo tanto, repercutir en la recogida de algunos datos y de tener un número de casos pequeño.

Tabla 10. Afectación extratorácica de la sarcoidosis en diferentes series de la literatura (30–36).

	Nuestra serie (n=57)	Cardoso AV, et al. (Oporto, Portugal). (n=409)	Ungprasent P, et al. (Minnesota, EE. UU.). (n= desconocido)	Baughman RP, et al. (EE. UU.) (n=736)	Mañá J, et al. (Barcelona, España) (n=640)	Brito-Zerón P, et al. (Barcelona, España). (n=175)	Sreng Te H, et al. (Minnesota, EE. UU.) (n=187)	Markevitz N, et al. (Israel). (n=166)
Afectación extratorácica	57,9	50,5	-	-	-	-	68,4	-
Cutánea (no EN)¹	14,1	15,5	18 ²	15,4	9,4	22,3	14,4 ²	3
Eritema nodoso	15,8	22,8	-	8,4	35,2	29,1	-	-
Adenopatías	21,1	14,2	3	15,2	3	12	34,2	3
Oftálmica	5,3	13,7	7	11,8	3,4	5,7	20,9	3,6
Hepática	1,8	6,7	6	11,5	-	-	17,6	3,6
Esplénica	5,3	5,9	4	6,7	-	-	20,9	3,6
Hipercalcemia/hipercalciuria	1,8	3,9	-	3,7	0,5	1,8	5,3	0,6
Neurológica	5,3	3,1	3	4,6	3,6	4,6	7,5	7,2
Cardíaca	1,8	2,6	1	2,3	-	2,3	10,7	0,6
Ósea	3,6 ³	2,1	-	0,5 ³	<0,1	-	-	3,6 ³
Renal	-	1	-	0,7	0,3	2,9	1,1	2,4
Articular	3,6 ³	-	12	0,5 ³	11,5	4,6	9,6	3,6 ³
Glándula salivar	0	-	2	3,9	0,8	4	2,1	0
MO⁴	0	-	-	3,9	-	-	3,2	0,6
ORL⁵	0	-	-	3	-	-	2,1	0

¹La afectación cutánea no incluye eritema nodoso
²Incluye eritema nodoso
³Incluye afectación ósea y afectación articular
⁴Médula ósea
⁵Otorrinolaringológica

Tabla 11. ECA elevada, diagnóstico con biopsia y tratamiento de la sarcoidosis en las diferentes series (30,31,34,35).

	Nuestra serie (n=57)	Cardoso AV, et al. (Oporto, Portugal) (n=409)	Mañá J, et al. (Barcelona) (n=640)	Brito-Zerón P, et al. (Barcelona) (n=175)	Sreng Te H, et al. (Minnesota) (n=187)
ECA elevada	42,3	54,3	-	44 ¹	-
Diagnóstico con biopsia	75,4	64,1	76,8	74,3	100
Tratamiento sistémico	26,2	58,6	43,4	-	71,1
Metrotexato	17,6	-	4,3	-	31,6
Antimaláricos	3,6	-	4	-	8,6
Azatioprina	3,6	-	3,7	-	3,8
Micofenolato de mofetilo	-	-	1,4	-	7
Ciclosporina	1,8	-	0,5	-	-
Infliximab	-	-	0,5	-	7,5
Ciclofosfamida	-	-	0,3	-	-
Rituximab	-	-	0,3	-	-

¹ECA elevada >114 (U/L)

Conclusión

En nuestra serie hay un mayor número de hombres que de mujeres, a diferencia de la mayor parte de otras series. La edad de los pacientes es superior a la mayoría de las cohortes y la distribución por raza es similar a los estudios europeos, pero presenta mayor porcentaje de caucásicos que las cohortes americanas.

La frecuencia de afectación torácica y extratorácica es muy similar a la de la mayoría de las otras cohortes, aunque las formas asintomáticas de presentación son menos comunes.

La localización cutánea fue la forma extratorácica más frecuente seguida de la adenopática, y ambas, al igual que la oftálmica y esplénica, tuvieron incidencias similares a las de otras series. Sin embargo, la incidencia de la afectación neurológica fue superior, y la articular y la hepática, inferiores a la de otras cohortes.

El porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento sistémico fue inferior a la de la mayoría de las series.

Referencias

1. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, Du Bois R, et al. Statement on sarcoidosis. *Am J of Respir and Crit Care Medicine*. 1999; 160(2):736-55.
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *New England Journal of Medicine*. 2007; 357:21.
3. Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis. In: *The Lancet*. 2014. Mar 29; 383:1155-67.
4. Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, Thompson BW, Rossman MD, Bresnitz EA, et al. Familial aggregation of sarcoidosis: A Case-Control Etiologic Study of Sarcoidosis (ACCESS). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001 Dec 1;164(11):2085–91.
5. Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;156(5):1601–5.
6. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, Mizzon AN, Ahmad T, van Houte AJ, et al. HLA-DQB1*0201: A marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2002 ;27(4):406–12.
7. Rybicki BA, Walewski JL, Maliarik MJ, Kian H, Iannuzzi MC. The BTNL2 gene and sarcoidosis susceptibility in African Americans and whites. *American Journal of Human Genetics*. 2005;77(3):491–9.
8. Hofmann S, Franke A, Fischer A, Jacobs G, Nothnagel M, Gaede KI, et al. Genome-wide association study identifies ANXA11 as a new susceptibility locus for sarcoidosis. *Nature Genetics*. 2008 Sep;40(9):1103–6.
9. Medica I, Kastrin A, Maver A, Peterlin B. Role of genetic polymorphisms in ACE and TNF- α gene in sarcoidosis: A meta-analysis. *Journal of Human Genetics*. 2007 Oct;52(10):836–47.
10. Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, Rossman MD, Barnard J, Frederick M, et al. A case control etiologic study of sarcoidosis: Environmental and occupational risk factors. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(12):1324–30.
11. 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 May 1;123(5):1527–35.
12. Prezant DJ, Dhala A, Goldstein A, Janus D, Ortiz F, Aldrich TK, et al. The incidence, prevalence, and severity of sarcoidosis in New York City firefighters. *Chest*. 1999;116(5):1183–93.
13. Barnard J, Rose C, 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). *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2005 Mar;47(3):226–34.

14. Gupta D, Agarwal R, Aggarwal AN, Jindal SK. Molecular evidence for the role of mycobacteria in sarcoidosis: A meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2007 Sep ;30(3):508–16.
15. Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, Nagaoka S, Iwai K, Watanabe K, Takizawa T, Koike M. *Propionibacterium acnes* is the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2005 Mar;22(1):33-42.
16. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, Badoual C, Dorgham K, Trad S, et al. The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cells. *Journal of Experimental Medicine*. 2006 Feb 20;203(2):359–70.
17. Loke WSJ, Herbert C, Thomas PS. *Sarcoidosis: Immunopathogenesis and Immunological Markers*. *International Journal of Chronic Diseases*. 2013.
18. Beijer E, Veltkamp M, Meek B, Moller DR. Etiology and Immunopathogenesis of Sarcoidosis: Novel Insights. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;38(4):404–16.
19. Ungprasert P, Ryu JH, Matteson EL. Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment of Sarcoidosis. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. 2019;3(3):358–75.
20. Judson MA. Extrapulmonary sarcoidosis. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007 Feb;28(1):83-101.
21. Mañá J, Capdevila O, Solanich X, Jucglà A, Marcoval J. Lupus pernio. Presentacin de una serie de 8 pacientes. *Revista Clinica Espanola*. 2010;210(11):550–5.
22. Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: Diagnosis and management. *European Heart Journal*. 2017 Sep 14;38(35):2663-2670.
23. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmunity Reviews*. 2014 Apr-May 2014;13(4-5):383-7.
24. Carmona EM, Kalra S, Ryu JH. Pulmonary Sarcoidosis: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016 Jul;91(7):946-54.
25. West SG. Current management of sarcoidosis I: Pulmonary, cardiac, and neurologic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018 May;30(3):243-248.
26. Aryal S, Nathan SD. Contemporary optimized practice in the management of pulmonary sarcoidosis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. 2019;13:1–15.
27. Korsten P, Strohmayer K, Baughman RP, Sweiss NJ. Refractory pulmonary sarcoidosis: Proposal of a definition and recommendations for the diagnostic and therapeutic approach. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2016;23(2):67–75.
28. FDA. Collection of Race and Ethnicity Data in Clinical Trials: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. 2016;October 26:1–20.

29. Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2014;31(1):19–27.
30. Te HS, Perlman DM, Shenoy C, Steinberger DJ, Cogswell RJ, Roukoz H, et al. Clinical characteristics and organ system involvement in sarcoidosis: Comparison of the University of Minnesota Cohort with other cohorts. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020;20(1):1–14.
31. Cardoso A V., Mota PC, Melo N, Guimarães S, Souto Moura C, Jesus JM, et al. Analysis of sarcoidosis in the Oporto region (Portugal). *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2017;23(5):251–8.
32. P. Ungprasert, C.S. Crowson ELM. Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: an update from a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. 2017;69(1):16–22.
33. Baughman RP, Teirstein AS, Judson MA, Rossman MD, Yeager H, Bresnitz EA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10):1885–9.
34. Mañá J, Rubio-Rivas M, Villalba N, Marcoval J, Iriarte A, Molina-Molina M, et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis. *Medicine (United States)*. 2017;96(29).
35. Brito-Zerón P, Sellarés J, Bosch X, Hernández F, Kostov B, Sisó-Almirall A, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: Age, gender and ethnicity-related differences. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2016;34(3):380–8.
36. Markevitz N, Epstein Shochet G, Levi Y, Israeli-Shani L, Shitrit D. Sarcoidosis in Israel: Clinical Outcome Status, Organ Involvement, and Long-Term Follow-Up. *Lung*. 2017;195(4):419–24.
37. Thomas KW, Hunninghake GW. Sarcoidosis. *JAMA*. 2003;289(24):3300–3303.
38. Rybicki BA, Major M, Popovich J, Maliarik MJ, Iannuzzi MC. Racial differences in sarcoidosis incidence: A 5-year study in a health maintenance organization. *American Journal of Epidemiology*. 1997;145(3):234–41.
39. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Influence of Gender on Epidemiology and Clinical Manifestations of Sarcoidosis: A Population-Based Retrospective Cohort Study 1976–2013. *Lung*. 2017;195(1):87–91.