

Sarcoidosis ocupacional o ambiental: diagnóstico enigmático con muchos progenitores para un mismo síndrome

Occupational or environmental sarcoidosis: enigmatic diagnosis with many parents to the same syndrome

Rey, Darío R.¹ 

Recibido: 14/07/2023
Aceptado: 14/09/2023

Correspondencia

Darío R. Rey.
E-mail: darioraul.rey@gmail.com

RESUMEN

Es conocida desde hace más de veinte años, la posibilidad de que fármacos o anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades pueden ocasionar la aparición de un síndrome símil sarcoidosis.

Ciertas líneas de evidencia han sugerido que determinados lugares de trabajo están asociados con el riesgo de sarcoidosis

En sarcoidosis, diferentes exposiciones pueden estar relacionadas con otros compromisos viscerales. La afección presenta más de una causa y provocar fenómenos disímiles de la enfermedad o fenotipo.

De las enfermedades ocupacionales de pulmón, la que más se asemeja es la beriliosis. Cuando la causa es de origen laboral, su reconocimiento es primordial para admitir un tratamiento eficaz mediante el retiro del trabajador afectado de la exposición y para establecer una intervención dirigida a la prevención primaria mediante las secciones especializadas en seguridad e higiene industrial.

Por lo tanto, y por lo expuesto, debe considerarse que la sarcoidosis es un síndrome con cuantiosos factores etiológicos probables, a lo que hay que asociar tanto el fenotipo como la sensibilidad individual ante una noxa determinada.

Esto hace que, en forma periódica, se publiquen casos en los que la clínica y el cuadro histológico de granuloma epitelioides no caseoso hallado en biopsias, se vincule a un determinado riesgo ambiental y/o laboral.

Palabras clave: Sarcoidosis; Riesgos ambientales; Riesgos laborales

SUMMARY

It has been known for more than 20 years, the possibility that drugs or monoclonal antibodies used in the treatment of different diseases can cause a Sarcoidosis-like syndrome. Certain lines of evidence have suggested that certain workplaces are associated with the risk of Sarcoidosis.

In Sarcoidosis, different exposures may be related to visceral involvement. The condition has more than one cause and brings about dissimilar phenomena of the disease or phenotype.

Of the occupational lung diseases, the one that most closely resembles it, is Berylliosis.

When the cause is of occupational origin, its recognition is essential to allow effective treatment by removing the affected worker from exposure and to establish an intervention aimed at primary prevention through sections specialized in industrial hygiene and security.

Therefore, it must be considered that Sarcoidosis is a syndrome with numerous probable etiological factors, to which both the phenotype and individual susceptibility to a given toxic effect must be associated.

Due to what has been stated, this means that cases are periodically published in which the clinical and histological features of non-caseous epithelioid granuloma found in biopsies are linked to a certain environmental and/or occupational risk.

Key words: Sarcoidosis; Environmental Hazards; Occupational Risks

La sarcoidosis es una afección de etiología desconocida que podría definirse como “caracterizada por la presencia en todos los órganos y tejidos afectados, de granulomas epitelioides no caseosos que evolucionan ya a la resolución o a la conversión en tejido conectivo hialino”. En líneas generales, presenta síntomas inespecíficos variados, y con frecuencia, se halla circunscripta a la piel, pulmones o ganglios linfáticos, puede alterar a cualquier órgano de la economía.¹

Es conocida desde hace más de veinte años, la posibilidad que fármacos o anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento de diferentes enfermedades, pueden ocasionar la aparición de un síndrome símil sarcoidosis. Si bien su presencia es de excepción, se deben considerar cuando se prescriben y la bibliografía se actualiza en forma permanente con estos ejemplos.²⁻⁵

En los últimos diez años, la aceptación incuestionable es que no existe una causa única para este síndrome. Posiblemente, cualquier antígeno, en un sujeto susceptible, puede desencadenar la inflamación granulomatosa característica, a lo que se añade como riesgo la genética individual y la exposición en el ambiente laboral.

Si bien en muchos casos es imposible hallar un factor causal que la establezca, cada vez se publican más ejemplos de que la sarcoidosis puede ocurrir en ambientes laborales en los que existe exposición tanto a antígenos insólitos como a desencadenantes inorgánicos, lo que suscita la reacción exagerada de

tipo inmunitario. Es probable que este síndrome posea más de una causa originaria.

No se conoce la correcta patogenia de la sarcoidosis. Compartimos los conceptos de Judson:⁶

- A. Se desconoce si estas exposiciones ambientales o laborales están ocasionando realmente sarcoidosis, lo que hace que el sistema inmunológico sea más proclive a su desarrollo.
- B. Produciendo una exacerbación de casos subclínicos de sarcoidosis.
- C. Causando una afección granulomatosa distinta de la sarcoidosis.

Ello incluye posibles exposiciones a agentes infecciosos como micobacterias, el *Cutibacterium acnes* (bacteria gram positiva comensal de la piel), así como exposiciones ambientales no infecciosas, que incluyen inhalación de bioaerosoles, productos de la combustión y partículas metálicas.

SÍMIL SARCOIDOSIS Y BERILIOSIS CRÓNICA: EL PARADIGMA

El berilio (Be) es un mineral que se somete a un procedimiento de elaboración en aleaciones, óxidos, metal y materiales compuestos. Sus principales aplicaciones se encuentran en las telecomunicaciones, computadoras, industria aeroespacial, electrónica automotriz, y equipos o armas atómicas de defensa.⁷

La inhalación de grandes cantidades de Be ocasiona una neumonía química que se conoce

como **beriliosis aguda**. Según Middleton, en 1943, se notificaron en Estados Unidos las primeras observaciones de esta entidad en obreros que extraían óxido de Be. En su informe, los médicos que reportaron estos casos no estaban persuadidos sobre el rol del mineral, pero, hacia 1945, habían encontrado 170 casos de intoxicación aguda por Be, que asociaban úlceras cutáneas y neumonitis e incluían cinco decesos.

Los adelantos en materia de seguridad e higiene hicieron que esta forma clínica de la beriliosis remitiera en Estados Unidos, donde se informaron 53 casos en 1947; al año siguiente, 28; y un hallazgo en 1949.

En 1950, un Comité de expertos estadounidenses, recomendó niveles seguros de Be en el ambiente laboral, por lo que dejó de constituir un problema en esta nación.⁸

La forma crónica de la beriliosis es posiblemente la que más se mimetiza con la sarcoidosis de causa desconocida. Es así como, ante la sospecha clínica de estar ante esta afección, se recaban datos de exposición al Be a fin de descartar o ratificar la etiología laboral.

Para recolectar las posibles observaciones de **beriliosis crónica**, se elaboró un registro de casos y se desarrollaron seis criterios para el reconocimiento de la afección y su incorporación a dicho registro: cuatro en la existencia de un proceso crónico pulmonar y dos en la exposición al material, además de obtener niveles altos de Be en los tejidos biopsiados.

La *evidencia de una enfermedad pulmonar crónica* se fundamentó en síntomas clínicos, radiografías de tórax, pruebas de función pulmonar o patología. En oposición a la sarcoidosis, cursa ocasionalmente con síntomas articulares. Posee un largo período de latencia: promedio de 5-15 años (1-30 años). La historia clínica es variable; algunos casos se mantienen estables, otros experimentan recurrencias y remisiones, y, en algunos, la enfermedad tiene un carácter progresivo.

Los *trabajadores en riesgo de exposición al Be* eran quienes se desempeñaban en producción y mantenimiento, en la extracción, en plantas productoras de Be metálico y aleaciones o polvo del mineral, establecimientos de fundición y plantas que procesan polvo de Be. Los trabajos riesgosos incluían moler o frotar elementos que contienen Be, soldar o fundir dichos materiales; corte por láser, operaciones de laboratorio dental, tratamiento térmico de aleaciones y molienda química de Be.⁹

La primera descripción de beriliosis crónica como enfermedad laboral correspondió a Hardy y Tabershaw, quienes publicaron una serie de dieciséis casos acaecidos en una fábrica de tubos fluorescentes. Henneberger y cols. creen que en Estados Unidos alrededor de 134 000 trabajadores están actualmente expuestos al Be. El número de individuos expuestos en alguna ocasión es, presumiblemente, mucho mayor.

En la medida que en la forma crónica se han ido esclareciendo los mecanismos inmunológicos, las pruebas de hipersensibilidad al Be han representado un factor importante en el diagnóstico de la enfermedad ocupacional. En la década de 1970, se desarrollaron las pruebas de proliferación de linfocitos sensibilizados *in vitro* a sulfato de Be (LPT). Estas pruebas se usaron para confirmar la exposición al mineral. En la década de 1980, se extendieron los estudios con LPT a las células obtenidas por lavado broncoalveolar (BAL).¹⁰⁻¹⁴

Newman y cols. verificaron en forma bianual, al personal de un establecimiento de mecanizado de Be, así como a los nuevos empleados que evaluaron en los tres meses posteriores a su ingreso.

Sobre 235 empleados examinados entre 1995-1997, 6,4% habían presentado resultados anormales de LPT, lo que indicaba sensibilización al Be, y nueve con beriliosis crónica. Dentro de los tres meses posteriores a la primera exposición, cuatro de quince ingresantes se diagnosticaron en forma similar.

De los 187 que participaron en la evaluación bianual, siete habían desarrollado sensibilización o enfermedad crónica por Be, lo que acrecentaba la tasa general al 9,4% (22 de 235).

El LPT debe emplearse en la vigilancia de la enfermedad por Be para hallar casos nuevos o implicados con sensibilización y enfermedad, las que pueden ocurrir dentro de los cincuenta días posteriores a la primera exposición en los ambientes de trabajo.¹⁵

Este autor, en una excelente revisión del tema, considera la prueba sometida a suficiente experiencia y prácticas de campo, y proporciona las siguientes conclusiones:

1. El LPT identifica la *sensibilización al Be y la forma crónica de beriliosis* antes que cualquier otra prueba clínica.
2. Son clínicamente significativos los casos crónicos reconocidos con la prueba.

3. Los individuos identificados por el LPT sin evidencia clínica evolucionarán y requerirán tratamiento con esteroides para evitar la progresión de la enfermedad.
4. La prueba puede usarse para corregir diagnósticos erróneos y optimizar la precisión diagnóstica clínica.
5. Puede utilizarse para detectar trabajadores expuestos al ser específico, sensible, con alto valor predictivo positivo y negativo para la beriliosis crónica.
6. En el plantel laboral investigado, el LPT ha identificado la sensibilización al Be y la beriliosis crónica, no manifestada con las medidas de detección convencionales.
7. Las poblaciones de trabajadores delimitadas mediante la prueba pueden ayudar a esclarecer el papel de la inflamación en la génesis de la enfermedad pulmonar ocupacional y la genética de la exposición.¹⁶

Estos experimentos confirmaron no solo la capacidad del Be para estimular una reacción de hipersensibilidad mediada por células, sino también el depósito de linfocitos T CD4+ sensibles al Be en el área de actividad de la enfermedad.

Tal como exponen en su trabajo Oliver y Zarnke, utilizar *in vitro* LPT para detectar sensibilización a antígenos inorgánicos –que pueden ser Be, metales o sílice– puede ser de gran utilidad al revelar diferencias en la inmunorreactividad en casos de sarcoidosis ocupacional comparado con los controles, lo que insinúa que la LPT puede resultar propicia en el diagnóstico de enfermedades relacionadas con el trabajo.¹⁷

La tomografía computarizada (TC) de tórax permite apreciar sustanciales hallazgos en el mediastino y parénquima pulmonar, y desempeña un papel importante para el diagnóstico, evaluación y seguimiento de pacientes con beriliosis crónica. Su importancia reside en la correcta localización y la valoración de la extensión lesional.^{18, 19}

A pesar de su prevalencia, pueden desconocerse los efectos en la salud relacionados con el mineral, ya sea porque los trabajadores ignoran el peligro que induce su exposición y/o los médicos que no reconocen la enfermedad ocupacional. A nivel mundial, se han publicado y notificado casos de beriliosis en muchas naciones.²⁰⁻²³

En síntesis:

1. La beriliosis crónica es la afección ocupacional que más se asemeja a la sarcoidosis.

2. Cuando se sospecha esta última, el diagnóstico diferencial deber ser siempre *a priori* con la enfermedad laboral, la que se excluye por el interrogatorio dirigido y el LPT.

SÍMIL SARCOIDOSIS RELACIONADA CON EL WORLD TRADE CENTER (WTC) (11-09-2001)

Tiempo después de la exposición masiva a polvos y desechos edilicios relacionada con el trágico atentado del 11 de septiembre 2001, los chequeos radiológicos anuales en los bomberos de Nueva York (FDNY) mostraron un aumento en adenopatías intratorácicas, cuyas muestras histológicas posteriores confirmaron una mayor incidencia de sarcoidosis. Este incremento era superior a lo observado en cohortes de personas no pertenecientes al WTC (con sexo, edad y raza similares). La incidencia anual promedio se elevó de 15/100 000 en los quince años previos al trágico evento, a un 85/100 000 en el 2002 y se estabilizó en 25/100 000 después de dicho año.^{24, 25}

A diferencia de los casos de sarcoidosis anteriores al 11 de septiembre dentro de la cohorte del FDNY, aquellos con síndrome de reciente diagnóstico después de dicho evento, tenían mayor posibilidad de tener nuevos síntomas de asma e hiperreactividad bronquial. Hena y cols. determinaron ampliamente el curso clínico de la sarcoidosis posterior al 11 de septiembre en la cohorte del FDNY tanto en el momento del diagnóstico como en 2015. Todos tenían afectación pulmonar en el instante del dictamen y la mayoría tenían hallazgos radiológicos relacionados con la enfermedad en estadios I y II. Casi el 50 % tuvo resolución de las afectaciones intratorácicas en los ocho a diez años siguientes. Los valores de la función pulmonar estaban en los límites normales para la mayoría, con pocos cambios en el tiempo y no correspondidas con los patrones radiográficos de la enfermedad. Periódicamente, el compromiso extrapulmonar aumentó desde el diagnóstico hasta el momento del seguimiento; la más prevalente fue la afectación cardíaca y la osteoarticular. No está claro si el aumento de la prevalencia de la lesión cardíaca se debió solo a la exposición al WTC o si ello se debió a un mejor seguimiento. Un argumento a favor de las normas de vigilancia es que todas las personas de la cohorte se sometieron a pruebas de detección de sarcoidosis cardíaca, incluida la resonancia magnética (RMI). Este estudio fue mucho

más sensible que el ECG o los ecocardiogramas, que no detectaron la mitad de los pacientes con afectación cardiovascular. Conociendo la gravedad clínica de esta localización y debido a que puede ser fatal, sus hallazgos hacen necesarios exámenes cardíacos complejos que pueden salvar vidas en pacientes asintomáticos, especialmente en aquellos con responsabilidades de seguridad pública.

En una publicación de casos y controles basados en el grado de exposición en el WTC, con edad, sexo y raza, Clevens y cols. identificaron diecisiete variedades genéticas de HLA y no HLA únicas asociadas a los cromosomas 1 y 6, en personas del FDNY con sarcoidosis luego del 11 de septiembre. Aunque el prototipo utilizado fue pequeño para la cohorte de sarcoidosis del FDNY a fin de asociar con los fenotipos de sarcoidosis extratorácica, hallaron múltiples variaciones biológicas relacionadas con la localización extrapulmonar. Se requieren estudios genéticos más extensos de otras cohortes del WTC a fin de entender mejor estas relaciones genéticas.²⁶⁻²⁸

SÍMIL SARCOIDOSIS RELACIONADA CON NANOPARTÍCULAS (NP)

Los nanomateriales representan un nuevo campo de investigación y miden 1-100 nanómetros (mil-millonésima parte de un metro). En Medicina, se utilizan para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, así como para combatir infecciones resistentes a los antibióticos y trasladar otras sustancias a ciertas partes del organismo para que las drogas alcancen en mayor cantidad a las células blanco y reducir los efectos secundarios del fármaco en otros órganos.

En ocasiones no es fácil diferenciar la toxicidad de este, de la provocada por las NP. Se utilizan para mejorar los tratamientos y el confort de los pacientes que padecen cáncer de mama, ovario, esclerosis múltiple, hipercolesterolemia, asma y enfermedades renales.

No son inocuas. Han expuesto su capacidad de enfermar a trabajadores de fábricas que utilizan esta tecnología. Los riesgos conocidos incluyen daño grave pulmonar, mientras que los estudios citológicos evidencian daño genético en el ADN, liberación de radicales libres, granulomas, fibrosis pulmonar y aumento de la función de macrófagos.

El trabajo de Song y cols. exhorta a que, a medida que las NP se difundan en la producción

industrial, se ponga atención a las enfermedades pulmonares y pleurales de sospecha ocupacional. Acorde con la prevención, se debe proceder a la protección de los trabajadores y suministrar vigilancia médica por sus posibles consecuencias en la salud, en razón de que, hasta el momento, se sabe que las NP permanecen en forma indestructible en el parénquima pleuropulmonar.^{29, 30}

SÍMIL SARCOIDOSIS: MISCELÁNEA

La inhalación de polvos o humos metálicos puede causar una enfermedad que remeda la sarcoidosis. Los metales que poseen propiedades antigénicas y suscitan la formación de granuloma son bario, aluminio, Be, oro, cobalto, cobre, zirconio, titanio y tierras raras.

Las tierras raras son minerales compuestos de ciertos elementos caracterizados por sus propiedades eléctricas y magnéticas.

Son utilizadas ampliamente en la industria (fabricación de turbinas, coches eléctricos e híbridos, etc.) en la producción de computadoras, aparatos con láser, televisores, etcétera.

La anamnesis de ocupación laboral y exposición ambiental es fundamental para vincular dichos metales con una enfermedad supuestamente idiopática.

En el 2006 Laney y cols., investigaron sarcoidosis entre oficinistas en un edificio dañado por el agua. En el curso de la investigación, hallaron un elevado índice de asma y cuadros de hiperreactividad bronquial. La búsqueda de sarcoidosis y asma se efectuaron a través de la clínica, exámenes funcionales y un cuestionario de salud. Se cotejaron los índices de prevalencia, con el estudio de Evaluación y Encuesta de Edificios de las Agencias de Protección Ambiental (BASE) y la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES), y se identificaron seis casos de sarcoidosis. La prevalencia de sarcoidosis en la construcción es elevada de 2206 casos/100 000 habitantes), en comparación con la prevalencia estimada en Estados Unidos (40 casos/100 000).³¹

Gorham y cols. investigaron la propensión en la incidencia de la sarcoidosis en una cohorte de personal de la Marina y valoraron su posible relación con la labor.

Para ello, determinaron tasas de incidencia en internaciones nosocomiales para el personal caucásico y afroamericano masculino en actividad entre 1975 y 2001. Incluyó posible exposición a

varias sustancias, incluidos revestimientos anti-deslizantes utilizados en las cubiertas de barcos que pueden aerosolizarse al eliminarse. Se identificaron partículas con silicatos, titanio y aluminio en muestras antideslizantes. Se realizaron mejoras en los equipos de protección personal y otras instrucciones para prevenir o limitar las exposiciones respiratorias.

Los resultados revelaron tasas anuales generales de incidencia de sarcoidosis hospitalizada fueron de 24,9/100 000 para los afroamericanos y 3,5 para los caucásicos ($p < 0,0001$). Las asociaciones ocupacionales estaban presentes en ambas razas. Los veintitrés casos de afroamericanos en navíos y los doce mecánicos de aviación tuvieron el doble de incidencia esperada comparado a todos los afroamericanos, y los quince casos en caucásicos tuvieron una tasa de incidencia similar.

Sus conclusiones fueron las siguientes:

1. Enérgico descenso en la incidencia de sarcoidosis en afroamericanos de la Marina.
2. Posiblemente, las relaciones ocupacionales sugieren que una enfermedad pulmonar relacionada con polvo o humedad fuese equívocamente clasificada como sarcoidosis o esta tuviera un componente laboral no registrado.³²

Un artículo muy interesante es el que publicaron Schouten y cols., en relación con la incidencia de la sarcoidosis en medio rural, para determinar si, en dicho ámbito, el consumo de leche no pasteurizada o agua no potabilizada aumentaban el riesgo de padecerla. Para ello, investigaron personas de dieciocho a sesenta años entre 1999 y 2005, con diagnóstico de sarcoidosis pulmonar junto con controles con otra enfermedad respiratoria crónica. Estudiados a través de un especialista, completaron un cuestionario sobre la vida rural, uso de agua no potable y leche sin pasteurizar desde el nacimiento hasta su diagnóstico, y calcularon exposiciones al nacer, a los cinco años y hasta el dictamen.

El análisis estadístico sobre 615 casos y 1334 controles reveló que consumir leche no pasteurizada parecía muy afín con la sarcoidosis. Se consideraba estar muy relacionado con leche cruda al nacer y subsistió ese riesgo para los que bebieron leche no pasteurizada hasta los cinco años y para los que continuaron más de dieciséis años hasta su diagnóstico. Cuando el referente integraba el subgrupo de asma, la asociación con sarcoidosis fue más enérgica, pero también con otras enfermeda-

des respiratorias crónicas. Aquellos cuya familia usó leche no pasteurizada al nacer y hasta los cinco años, amplió el riesgo de sarcoidosis.³³

Algunos estudios epidemiológicos han sugerido la etiología del sílice y metales en la patogenia de la sarcoidosis, por lo cual Beijer y cols. investigaron, en 256 pacientes con sarcoidosis y 73 controles, la exposición a estos elementos a través de una historia ocupacional y relacionada con el tipo de exposición laboral. Mediante el LPT, determinaron la inmunorreactividad a aluminio, zirconio, sílice y Be en un conjunto de ambos grupos.

En sarcoidosis, 32,4 %, tenían exposición laboral a metales o sílice y en el grupo control el 24,7 % ($p = 0,21$). Un superior porcentaje de sarcoidosis mostró inmunorreactividad a metales o sílice en comparación con el grupo control (21,2 % y 0 %), respectivamente.

La inmunorreactividad a la sílice y los metales solo se encontró en pacientes con sarcoidosis ($p = 0,039$), Al buscar agentes causales en pacientes con sarcoidosis, merecen investigación además del Be, también el zirconio, el aluminio y el sílice.³⁴

Está bien establecida la relación de polvos de aluminio (Al) y fibrosis pulmonar / enfisema en trabajadores de las industrias de elaboración y procesamiento. Esta publicación presenta el primer caso similar sarcoidosis asociado a la inhalación del metal; lo identifica por microanálisis de la biopsia, una exhaustiva anamnesis laboral e investigación experimental. Por lo inusual del caso, la idiosincrasia individual puede jugar un papel en el desarrollo de los granulomas no caseosos después de la exposición al Al.³⁵

En forma periódica se publican casos similares. De Vuyst y cols. refieren el caso de un profesional químico que se desempeñó sin protección durante ocho años, en una atmósfera que contenía polvos de Al. Las biopsias de pulmón mostraron granulomas epitelioides tipo sarcoide e identificaron por análisis mineralógico partículas de Al. La reacción de Kveim fue negativa para sarcoidosis, pero el LPT fue positivo para Al. Al cesar la exposición, remitió la alveolitis, pero la radiología y la función pulmonar permanecieron inmodificables.³⁶

La publicación de Redline refiere un similar sarcoidosis en un operario que, en los últimos trece años, se había desempeñado en proveer aluminio para hornos para una empresa de fundición y expuesto a polvos y vapores metálicos librados en la producción de aleaciones de aluminio y zinc.³⁷

También el caso de Kawano-Dourado y cols. de un cuadro similar a sarcoidosis en un no tabaquista de veintidós años, con radiología normal un año atrás, que se desempeñó en excavación de túneles y cuya biopsia ganglionar reveló el típico cuadro de granulomas no caseosos.^{38, 39}

El trabajo en odontología tampoco es inofensivo. La actividad de los odontólogos y técnicos dentales está expuesta a aerosoles de sustancias inorgánicas y material biológico. Los instrumentos utilizados en los procedimientos quirúrgicos producen intenso calor y originan humos, con material biológico (incluso parcialmente calcinado). Dispersan salpicaduras y aerosoles que incluyen micropartículas, piezas manuales accionadas a alta velocidad, cepillos ultrasónicos, pulido de restauraciones y el uso de la fresa en las prótesis metálicas. Durante el pulido y blanqueamiento de dientes naturales, los compuestos de dicarbonato de sodio y fosfato tricálcico se rocían sobre la superficie dental, desprenden parte del esmalte, se diseminan en el medio ambiente y exponen así pacientes y operadores al riesgo de aspiración.

Checchi, en 2010, ha publicado una observación símil sarcoidosis en un odontólogo que manipuló, durante veinticinco años, material de limpieza dental sin protección, con identificación de partículas de fosfato tricálcico en el interior de los granulomas obtenidos por biopsia.³⁹

La lámpara halógena es una bombilla incandescente con un filamento de wolframio en un gas inerte y una cantidad pequeña de halógeno, el que consiste en cloro, yodo, bromo o flúor unido a un metal, lo que mejora su rendimiento y vida útil.

Ronsmans y cols. publican dos casos símil sarcoidosis en trabajadores de un establecimiento fabricante de lámparas halógenas, que se habían desempeñado catorce años en dicha labor. El sitio de tareas era pulverulento, producido tanto por el calentamiento y recorte de las lámparas (origina polvo con sílice fundido con cristobalita), como la limpieza de la maquinaria. Se observaron partículas birrefringentes en las biopsias ganglionares del pulmón o mediastino. Al aislarlos del trabajo agresivo, ambos mejoraron clínica, funcional y radiológicamente.⁴⁰

Por lo tanto, y por lo expuesto, es necesario considerar que la sarcoidosis es un síndrome con cuantiosos factores etiológicos probables, a lo que hay que asociar tanto el fenotipo como la sensibilidad individual ante una noxa determinada. En

razón de todo lo manifestado, esto hace que en forma periódica se publiquen casos en los que la clínica y el cuadro histológico de granuloma epitelioide no caseoso hallado en biopsias se vincule a un determinado riesgo ambiental o laboral.

CONDUCTAS TERAPÉUTICAS

Existe una amplia bibliografía al respecto, y se conoce desde hace muchas décadas el papel de los esteroides en la evolución favorable del síndrome. Las pautas generales más trascendentes han sido resumidas por la Fuerza de Tareas (*task force*) de la European Respiratory Society (ERS) en su documento del 2021, en el que realizan recomendaciones respecto a las conductas terapéuticas:

1. *Pacientes no tratados, pero con sarcoidosis pulmonar importante*, que tienen un mayor riesgo de mortalidad futura o discapacidad permanente por la afección. Para estos casos, recomiendan (*fuerte recomendación con evidencia de baja calidad*) tratamiento a base de glucocorticoides para mejorar o preservar la CVF y la calidad de vida (QoL).
2. *Pacientes con sarcoidosis pulmonar manifiesta que se considera que, debido a la afección, presentan mayor riesgo de mortalidad o discapacidad permanente o que han sido tratados con esteroides y tienen enfermedad estacionaria o progresiva, o efectos secundarios inaceptables por los glucocorticoides*, la Task Force de la ERS recomienda (*de modo eventual, con calidad de evidencia muy pequeña*) agregar metotrexato para mejorar o preservar tanto la FVC como la QoL.
3. Similar recomendación eventual efectúan si *ante igual evolución de la sarcoidosis sea o no ocupacional, además de los esteroides no han respondido a otros agentes inmunosupresores*, utilizar el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico murino-humano producido en células de hibridoma murino mediante tecnología de ADN recombinante, para preservar la QoL y la FVC.

CONCLUSIÓN

Aunque la etiología sigue siendo desconocida, mucho se ha avanzado desde la descripción efectuada en 1877 por Jonathan Hutchinson de “psoriasis papilar” como enfermedad dermatológica, hasta la actualidad reconocida como afección multiorgánica

y compleja. La conjetura predominante es que varios antígenos desconocidos, imperceptiblemente degradables, de causa ambiental, laboral o infecciosa podrían desatar una reacción inmunitaria exagerada en huéspedes genéticamente Se sugiere que, ante una presentación clínica de probable sarcoidosis, se debe interrogar exhaustivamente sobre la exposición laboral a alguno de los agentes descritos en este manuscrito para relacionarla.

Por lo tanto, a pesar de las numerosas investigaciones que utilizan la mayoría de los métodos diagnósticos actuales, no se ha demostrado ninguna causa innegable de sarcoidosis. Diversos motivos podrían explicar la dificultad para determinar una etiología en tal contexto. En primer lugar, es poco probable que constituya un síndrome único con una única causa. Además, el agente causal puede ser una bacteria no identificada aún y la patogenia de la sarcoidosis puede ser debida no solo a antígenos no conocidos y asociar una idiosincrasia quizá genética.^{40, 41}

BIBLIOGRAFÍA

- Mitchell D, Scadding J. Sarcoidosis: State of The Art. *Amer Rev Resp Dis.* 1974;110:774.
- Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, et al. Sarcoidosis in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Analysis of 68 Cases. *Medicine (Balt).* 2005;84:69-80. <https://doi.org/10.1097/01.md.0000157577.69729.e6>.
- Chorti E, Kanaki T, Zimmer L, et al. Drug-induced sarcoidosis-like reaction in adjuvant immunotherapy: Increased rate and mimicker of metastasis *Eur J Cancer.* 2020;131:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.02.024>
- Tsunoda A, Mizuno T, Lida S, et al. Atezolizumab-Induced Sarcoidosis-Like Reaction in a Patient with Metastatic Breast Cancer. *Case Rep Oncol Med.* 2022;2709062.
- Katagiri A, Yamazaki H, Ikeda T. A case of sarcoidosis-like reaction associated with immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma. *IJU Case Rep.* 2022;5:15. <https://doi.org/10.1002/iju5.12372>
- Judson M. Environmental risks factors for Sarcoidosis. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01340>
- Stange A, Hilmas D, Furman F, et al. Beryllium sensitization and chronic at a former nuclear weapons facility. *Appl Occup Environ Hyg.* 2001;16:405-17.
- Middleton D. Chronic Beryllium Disease: Uncommon Disease, Less Common Diagnosis. *Environ Health Perspect.* 1998;106:765-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.98106765>.
- Rossmann D. Chronic Beryllium Disease: Diagnosis and Management *Environ Health Perspect.* 1996;104:945-7. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s5945>
- Hardy H, Tabershaw I. Delayed chemical pneumonitis occurring in workers exposed to beryllium compounds. *J Indus Hyg Toxicol.* 1946;28:197-211.
- Henneberger P, Goe S, Miller W, et al. Industries in the United States with airborne beryllium exposure and estimates of the number of current workers potentially exposed. *J Occup Environ Hyg.* 2004;1:648-59.
- Deodhar S, Barna B, Van Ordstrand H. S. A study of the immunologic aspects of chronic berylliosis. *Chest.* 1973;63:309-13. <https://doi.org/10.1378/chest.63.3.309>
- Epstein P, Dauber J, Rossman M, et al. Bronchoalveolar lavage in a patient with chronic berylliosis: evidence for hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med.* 1982;97:213-6. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-97-2-213>
- Cullen M, Kominsky J, Rossman M, et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery: clinical, epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:201-9.
- Newman L, Mroz M, Maier L, et al. Efficacy of Serial Medical Surveillance for Chronic Beryllium Disease in a Beryllium Machining Plant. *J Occup Environ Med.* 2001;43:231-7.
- Newman L. Significance of the Blood Beryllium Lymphocyte Proliferation Test *Environ Health Perspect.* 1996;104(Suppl 5):953-6. <https://doi.org/10.1289/ehp.96104s5953>
- Oliver L, Zarnke A. Sarcoidosis: An Occupational Disease? *Chest.* 2021;160:13601367. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021>.
- Saltini C, Winestock K, Kirby M, et al. Maintenance of alveolitis in patients with chronic beryllium disease by beryllium-specific helper T cells. *N Engl J Med.* 1989;320:1103-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198904273201702>
- Sharma N, Patel J, Tan-Lucien M. Chronic Beryllium Disease: Computed Tomographic Findings. *J Comput Assist Tomogr.* 2010;34:945-8. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3181ef214e>
- Cullen M, Kominsky J, Rossman M, et al. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:201-208.
- Müller-Quernheim J, Gaede K, Fireman E, et al. Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients. *Eur Respir J* 2006;27:1190-5. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00112205>
- Taiwo OA, Slade MD, Cantley L, et al. Beryllium sensitization in aluminum smelter workers. *J Occup Environ Med.* 2008;50:157-62. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318161783f>
- Fireman E, Kramer M, Priel I, et al. Chronic beryllium disease among dental technicians in Israel. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2006;23:215-21.
- Webber M, Yip J, Zeig-Owens R, et al. Post-9/11 sarcoidosis in WTC-exposed firefighters and emergency medical service workers. *Respir Med.* 2017;132:232-7. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.06.004>
- Sunil V, Radbel J, Hussain S, et al. Sarcoid-like granulomatous disease: pathologic case series in World Trade Center dust exposed rescue and recovery workers. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:815.
- Hena K, Murphy S, Zhang Y, et al. (Clinical evaluation of sarcoidosis in community members with World Trade Center dust exposure. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:1291. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071291>
- Girvin F, Zeig-Owens R, Gupta D, et al. Radiologic features of World Trade Center-related sarcoidosis in exposed NYC fire department rescue workers. *J Thorac Imaging* 2016;31:296-303. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000230>

28. Cleven K, Ye K, Zeig-Owens R, et al. Genetic variants associated with FDNY WTC-related sarcoidosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16:1830. <https://doi.org/10.3390/ijerph16101830>
29. Shvedova A, Kisin E, Mercer R, et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289:L698-L708. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00084.2005>
30. Song Y, Li X, Du X. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *ERJ* 2009;34:559-67. <https://doi.org/10.1183/09031936.00178308>
31. Laney A, Cragin L, Blevins L, et al. Sarcoidosis, asthma, and asthma-like symptoms among occupants of a historically water-damaged office building *Indoor Air*. 2009;19:83-90. <https://doi.org/10.2307/j.ctvrnfqk1.13>
32. Gorham E, Garland C, Garland F. 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.
33. Schouten J, Beach J, Burstyn I, et al. Is Farm Milk a Risk Factor for Sarcoidosis? The Role of Farm Residence, Unpiped Water and Untreated Milk in Sarcoidosis: A Case-Referent Study in Alberta, Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15:2755. <https://doi.org/10.3390/ijerph15122755>
34. Beijer E, Meek B, Bossuyt X, et al. Immunoreactivity to metal and silica associates with sarcoidosis in Dutch patients. *Respir Res*. 2020;21:141 <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01409-w>
35. Chen W, Mommt, Jr, Cheu M, et al. Aluminum induced pulmonary granulomatosis. *Human Pathol*. 1978;9:705-10. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(78\)80053-7](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(78)80053-7)
36. De Vuyst S, Dumortier P, Schandené L, et al. Sarcoidlike lung granulomatosis induced by aluminum dusts. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:493-7. <https://doi.org/10.1164/arrd.1987.135.4.984a>
37. Redline S, Barna B, Tomashefski Jr F, et al. Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium *Brit J of Ind Med*. 1986;43:652-6. <https://doi.org/10.1136/oem.43.10.652>
38. Kawano-Dourado L, Carvalho C, Santos U, et al. Tunnel Excavation Triggering Pulmonary Sarcoidosis. *Am J Ind Med* 2012;55:390-4. <https://doi.org/10.1002/ajim.21030>
39. Checchi L, Nucci M, Gatti A, Mattia D, Violante FS. Sarcoidosis in a dental surgeon: a case report. *J Med Case Rep* 2010;4:259. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-4-259>.
40. Ronsman S, Verbeken E, Adams E, et al. Granulomatous lung disease in two workers making light bulbs. *Am J Ind Med*. 2019;62:908-13. <https://doi.org/10.1002/ajim.23030>
41. Baughman R, Valeyre D, Korsten P, Mathioudakis AG, Wuyts WA, Wells A, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of Sarcoidosis *Eur Respir J* 2021;58:2004079. <https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
42. Young P, Finn B, Pellegrini D, Bruetman JE. Hutchinson (1828-1913), su historia, su triada y otras triadas de la medicina. *Rev Med Chil* 2010;138:383-7. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000300021>
43. Nunes H, Bouvry D, Soler P, Valeyre D. Sarcoidosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2:46 <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-46>