

Antígenos leucocitarios humanos A y B en pacientes turcos con sarcoidosis

G. Çelik^a, E. Şen^a, A.F. Ülger^a, Ö. Özdemir-Kumbasar^a, D. Alper^a, A.H. Elhan^b, H. Tutkak^c y A. Çetinyürek^b

^aDepartment of Pulmonary Disease and Tuberculosis. School of Medicine. Ankara University. Ankara.

^bDepartment of Biostatistics. School of Medicine. Ankara University. Ankara.

^cDepartment of Immunology. School of Medicine. Ankara University. Ankara. Turquía.

OBJETIVO: En varios estudios se ha demostrado la existencia de asociaciones entre los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y la sarcoidosis. El objetivo de nuestro estudio ha sido la investigación de estas asociaciones en pacientes turcos.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha realizado la tipificación HLA-A, HLA-B, HLA-C y HLA-D en 83 pacientes con sarcoidosis y en 250 controles sanos mediante un método de microlinfocitotoxicidad, con objeto de determinar la susceptibilidad frente a la enfermedad.

RESULTADOS: Debido a la importante violación del equilibrio de Hardy-Weinberg en los *loci* HLA-C y HLA-DQB1, sólo se utilizaron los resultados obtenidos en los demás *loci* HLA. Aunque las frecuencias de los alelos HLA-A9, HLA-B5 y HLA-B8 fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que en el grupo control (cociente de posibilidades [CP] = 21,8, $p = 0,015$; CP = 9,34, $p = 0,049$; CP = 2,26, $p = 0,031$, respectivamente), ninguna de estas diferencias mantuvo la significación estadística tras la aplicación de la corrección de Bonferroni. Los alelos HLA-A24, HLA-A26 y HLA-B62 fueron significativamente menos frecuentes en el grupo de pacientes que en el grupo de controles (CP = 0,48, $p = 0,018$; CP = 0,19, $p = 0,003$; CP = 0,11, $p = 0,044$, respectivamente). Sin embargo, las diferencias tampoco fueron estadísticamente significativas después de la corrección de Bonferroni.

CONCLUSIONES: Estos resultados indican que los HLA pueden desempeñar una función significativa (con aumento o reducción del riesgo) en la patogenia de la sarcoidosis, así como en sus diferentes formas clínicas y en sus alteraciones analíticas.

Palabras clave: Antígenos HLA. Sarcoidosis. Pacientes turcos.

Human Leukocyte Antigens A and B in Turkish Patients With Sarcoidosis

OBJECTIVE: Associations between human leukocyte antigens (HLA) and sarcoidosis have been reported in several studies. We aimed to investigate these associations in Turkish patients.

PATIENTS AND METHOD: We performed HLA-A, HLA-B, HLA-C, and HLA-D typing in 83 patients with sarcoidosis and in 250 healthy controls using a microlymphocytotoxicity method to investigate genetic susceptibility to the disease.

RESULTS: Because of significant violation of Hardy-Weinberg equilibrium at HLA-C and HLA-DQB1 loci, only results obtained at other HLA loci were used. Although HLA-A9, HLA-B5, and HLA-B8 allele frequencies were significantly higher in the patient group compared to the controls (odds ratio [OR]= 21.8, $P=0.015$; OR=9.34, $P=0.049$; OR=2.26, $P=0.031$, respectively), none of the differences remained significant after applying the Bonferroni correction. HLA-A24, HLA-A26, and HLA-B62 alleles were significantly less frequent in the patient group compared to the controls (OR=0.48, $P=0.018$; OR=0.19, $P=0.003$; OR= 0.11, $P=0.044$, respectively). However, the differences also failed to remain significant after Bonferroni correction.

CONCLUSIONS: These results suggest that both HLA may play significant roles (either increasing or reducing risk) in the pathogenesis of sarcoidosis and in its distinct clinical forms and laboratory findings.

Key words: HLA antigens. Sarcoidosis. Turkish patients.

Introducción

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por la observación histopatológica de granulomas no caseificantes y de diversas alteraciones inmunitarias^{1,2}. Aunque no se ha establecido la etiología de la enfermedad, se han postulado factores infecciosos y ambientales basados en fac-

tores inmunogenéticos. Uno de los factores genéticos de la enfermedad se ha determinado a través del análisis de los genes del complejo principal de histocompatibilidad, especialmente de los antígenos leucocitarios humanos (HLA)³. Numerosos investigadores han evaluado las frecuencias de los HLA en los pacientes con sarcoidosis con el objetivo de descubrir los mecanismos inmunogenéticos que intervienen en la patogenia de dicha enfermedad. Además, se han determinado las asociaciones HLA en pacientes con sarcoidosis pertenecientes a diversos grupos étnicos⁴. Debido a que la fisiopatología de la sarcoidosis incluye posiblemente el reconocimiento, procesamiento y presentación antigénicos, los inves-

Correspondencia: Prof. G. Çelik.
Kazakistan cad. 102/14 Emek, 06510. Ankara. Turquía.
Correo electrónico: celik@medicine.ankara.edu.tr

Recibido: 11-11-2003; aceptado para su publicación: 6-4-2004.

rigadores han evaluado las asociaciones con los genes relacionados con el complejo HLA⁵. Se ha demostrado que en los grupos de población de raza blanca la sarcoidosis está relacionada con los genes *HLA-DR3*, *HLA-DR5* y *HLA-DR6*⁶⁻⁹. En varios estudios efectuados en pacientes con sarcoidosis de razas blanca y distintas de la blanca pertenecientes a diversos grupos étnicos se ha observado una asociación con los HLA-B8, HLA-B13, HLA-B5, HLA-B7, HLA-B35 y HLA-A9¹⁰. El objetivo de nuestro estudio ha sido la investigación de la asociación entre los HLA y la sarcoidosis en pacientes turcos.

Pacientes y métodos

Pacientes y controles

En el estudio participaron 83 pacientes con sarcoidosis. El diagnóstico de la sarcoidosis quedó confirmado por los hallazgos histopatológicos definitorios en las biopsias de pulmón, con o sin biopsias de otros órganos, y todos los pacientes mostraron las características clínicas apropiadas de la sarcoidosis. En el estudio participaron como controles 250 personas sanas sin antecedentes de sarcoidosis ni de otras enfermedades pulmonares. Los pacientes y los controles pertenecían al mismo grupo étnico y no mostraban ningún tipo de relación familiar entre sí.

En el grupo de pacientes participaron 21 varones y 62 mujeres. La edad media (\pm desviación estándar) de los pacientes en el momento del diagnóstico fue de $41,4 \pm 13,8$ años (rango: 14-70 años). En el momento del diagnóstico, la distribución de los estadios determinados en la radiografía de tórax fue la siguiente: un paciente en estadio 0 (radiografía normal), 29 pacientes en estadio I (linfadenopatía hiliar bilateral), 45 pacientes en estadio II (linfadenopatía hiliar bilateral con infiltración parenquimatosa), 7 pacientes en estadio III (infiltración parenquimatosa sin linfadenopatía hiliar) y un paciente en estadio IV (fibrosis avanzada con bullas y quistes). Se detectó afectación extrapulmonar por la sarcoidosis en 33 pacientes (39,8%). La prueba cutánea de la tuberculina se realizó mediante la aplicación de 5 unidades de tuberculina del derivado proteico purificado mediante la prueba de Mantoux. El resultado de la prueba cutánea de la tuberculina se consideró positivo si la induración fue mayor de 15 mm en los pacientes vacunados contra la tuberculosis y mayor de 10 mm en los no vacunados¹¹. Se observó positividad en esta prueba en 14 pacientes (16,9%).

Tipificación HLA

La tipificación HLA en muestras de sangre periférica de los pacientes y los controles se realizó mediante una técnica estándar de microlinfocitotoxicidad descrita previamente¹². Para la tipificación HLA se utilizó el sistema de análisis Biologische Analysensystem GmbH (Alemania; Histo tray A, B, C 72 y Histo tray DR 72).

Análisis estadístico

Los resultados se evaluaron mediante las pruebas de la χ^2 o exacta de Fischer en los casos en los que fue apropiado. La corrección de Bonferroni se aplicó para el control del número de comparaciones. Se calcularon las *odds ratio* y sus intervalos de confianza del 95% para determinar el número de veces que fue mayor el riesgo de desarrollar sarcoidosis en los pacientes, en comparación con los controles¹³. La prueba del cociente de probabilidad (estadístico G) se utilizó para evaluar el grado de concordancia entre los genotipos observados y los

esperados según el equilibrio de Hardy-Weinberg^{14,15}. El parámetro delta (Δ) de desequilibrio de relación genética se calculó para determinar si las frecuencias de los alelos de 2 *loci* diferentes eran independientes entre sí. Los valores de *p* inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis se realizaron mediante los programas informáticos SPSS (versión 11.5) y POPGENE (versión 1.32).

Resultados

Dada la importante violación del equilibrio de Hardy-Weinberg en los *loci* HLA-C y HLA-DQB1, con la consiguiente falta relativa de fiabilidad de la tipificación serológica en estos *loci*, sólo se utilizaron los resultados obtenidos en otros *loci* HLA. Los *loci* HLA-A y HLA-B mantuvieron el equilibrio de Hardy-Weinberg.

Se detectó un total de 22 alelos HLA-A y de 34 alelos HLA-B. Con respecto a los alelos HLA-A, los más frecuentes en el grupo control fueron los HLA-A2, HLA-A24 y HLA-A21 (el 41,2, el 31,6 y el 21,2%, respectivamente), mientras que en el grupo de pacientes los más frecuentes fueron los HLA-A2, HLA-A3 y HLA-A1 (el 41,0, el 24,1 y el 21,7%, respectivamente). En el grupo control y en el grupo de pacientes los alelos HLA-B más frecuentes fueron HLA-B35, HLA-B51 y HLA-B44 (el 39,2, el 27,2 y el 12,4%, respectivamente, y el 30,1, el 20,5 y el 20,5%, respectivamente).

Las frecuencias de los alelos HLA-A9, HLA-B5 y HLA-B8 fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles. Tras la corrección de Bonferroni ninguno de ellos alcanzó significación estadística. Por otra parte, las frecuencias de los alelos HLA-A24, HLA-A26 y HLA-B62 fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles. Sin embargo, tras la corrección de Bonferroni tampoco alcanzó significación estadística ninguno de ellos (tabla I).

La frecuencia del alelo HLA-A26 fue significativamente mayor en los pacientes con positividad en la prueba cutánea de la tuberculina ($n = 3$; 21,4%) que en los que habían presentado negatividad en esta prueba (0,0%) ($p = 0,0004$).

Ninguno de los HLA alcanzó la significación estadística en los pacientes que sólo mostraron afección pulmonar, en comparación con los pacientes que mostraron afección pulmonar y extrapulmonar.

La frecuencia de distribución en los *loci* HLA-A y HLA-B demostró que la muestra del grupo control permanecía en equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) para cada *locus* (HLA-A: $G^2 = 179,3$, grados de libertad = 190, $p = 0,70$; HLA-B: $G^2 = 270,8$, grados de libertad =

TABLA I
Frecuencias de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) más significativos

HLA	Pacientes (n = 83)	Controles (n = 250)	OR (IC del 95%)	p
A9	3 (3,6%)	0 (0%)	21,8 (1,1-426,2)	0,015
A24	15 (18,1%)	79 (31,6%)	0,48 (0,26-0,89)	0,018
A26	3 (3,6%)	41 (16,4%)	0,19 (0,06-0,64)	0,003
B5	3 (3,6%)	1 (0,4%)	9,34 (1,00-91,0)	0,049
B8	13 (15,7%)	19 (7,6%)	2,26 (1,1-4,8)	0,031
B62	0 (0%)	13 (5,2%)	0,11 (0,01-1,8)	0,044

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

TABLA II
Desequilibrio de relación genética del antígeno leucocitario humano en los pacientes, para p < 0,01

Pacientes	Δ	χ ²	p
A26-B37	0,0069	7,21	0,0072
A32-B41	0,0071	9,65	0,0019

TABLA III
Desequilibrio de relación genética del antígeno leucocitario humano en los controles, para p < 0,01

Controles	Δ	χ ²	p
A26-B38	0,0102	7,89	0,0050
A33-B17	0,0011	11,20	0,0008
A66-B5	0,0011	11,20	0,0008
A69-B37	0,0011	6,91	0,0086

325, p = 0,99). La homocigosidad observada no mostró fluctuaciones significativas en comparación con los valores esperados en los *loci* HLA-A y HLA-B.

Las parejas HLA-A26-B37 y HLA-A32-B41 mostraron un desequilibrio de ligamento (LD) de emparejamiento de 2 *loci* significativo en los pacientes (tabla II). Sin embargo, en los controles mostraron un LD de emparejamiento de 2 *loci* significativo las parejas HLA-A26-B38, HLA-A33-B17, HLA-A66-B5 y HLA-A69-B37 (tabla III).

Discusión

Se considera que la sarcoidosis se debe a una combinación compleja de factores ambientales y genéticos. Para determinar las características inmunológicas y genéticas de la sarcoidosis, durante los 2 últimos decenios se ha investigado la relación entre esta enfermedad y los HLA. Se han efectuado numerosas publicaciones acerca de la asociación entre los HLA y la sarcoidosis en diferentes grupos de población^{10,16-27}. A pesar de que la existencia de una asociación clara entre los HLA y la sarcoidosis es un tema todavía controvertido, hay no obstante un acuerdo general acerca de que algunos genes HLA están relacionados con diversas variaciones fenotípicas de la enfermedad¹⁶.

En nuestro grupo control, los alelos HLA-A2, HLA-A24, HLA-A1 y los alelos HLA-B35, HLA-B51 y HLA-B44 fueron los más frecuentes de los alelos HLA-A y HLA-B, respectivamente. Uyar et al²⁸ obtuvieron estos mismos resultados en un estudio efectuado en una muestra de mayor tamaño.

En los estudios previos efectuados respecto a la relación entre la sarcoidosis y los HLA se han obtenido resultados variables. Se ha observado que la asociación más frecuente en las personas de raza blanca es la existente entre el alelo HLA-B8 y la sarcoidosis^{9,17-19}.

El número de estudios publicados acerca de la expresión de los HLA en los pacientes turcos con sarcoidosis es limitado. Akokan et al²⁹ demostraron una frecuencia significativamente mayor de los alelos HLA-A9 y HLA-B5 en los pacientes que en los controles. Sin embargo, en este estudio el número de pacientes fue muy

pequeño y no se aplicó la corrección de Bonferroni para controlar el número de comparaciones. Así, no se han obtenido conclusiones claras respecto a los tipos HLA en los pacientes turcos con sarcoidosis. A pesar de que la población turca tiene diferentes orígenes étnicos, se ha señalado que todos estos grupos étnicos comparten un ancestro común, lo que implica perfiles HLA similares³⁰. En nuestro estudio se ha observado una frecuencia de los alelos HLA-A9 y HLA-B5 similar a la determinada en el estudio de Akokan et al²⁹. Además, la frecuencia del alelo HLA-B8 también fue mayor en los pacientes. Por otra parte, en nuestro estudio se demostró una asociación negativa entre los alelos HLA-A24, HLA-A26 y HLA-B62 y la sarcoidosis.

En grupos de población alemanes se ha observado la asociación entre la sarcoidosis y el alelo HLA-DR5⁸. En pacientes japoneses con sarcoidosis se ha señalado una frecuencia significativamente mayor del alelo HLA-DRw52^{4,19}. Además, en los pacientes japoneses con sarcoidosis también se han observado frecuencias mayores de los alelos HLA-A1, HLA-B7, HLA-Bw46, HLA-Cw6, HLA-Cx46, HLA-DRw8 y HLA-DRw9^{19,27}. También se ha demostrado una frecuencia significativamente mayor del alelo HLA-DR7 en pacientes estadounidenses con sarcoidosis, mientras que en pacientes ingleses ha sido mayor la frecuencia del alelo HLA-Cw7³⁰. Asimismo se ha demostrado la asociación entre el alelo HLA-B7 y la sarcoidosis en pacientes de origen escandinavo²⁰. En pacientes de India con sarcoidosis se ha observado una asociación HLA de clase I con el alelo HLA-B22²⁵.

Se ha señalado que el alelo HLA-B8 se asocia a la sarcoidosis³¹. En pacientes europeos de raza blanca, el alelo HLA-B8 presenta desequilibrio de relación genética con el alelo HLA-Cw7¹⁵. En nuestro estudio se demuestra que en el grupo de pacientes los alelos HLA-A26-B37 y HLA-A32-B41 muestran desequilibrio de relación genética.

Persson et al³² observaron que la frecuencia del alelo HLA-B7 era mayor en los pacientes con positividad en la prueba cutánea de la tuberculina, en comparación con los pacientes con negatividad en esta prueba. Sin embargo, en nuestro estudio el alelo HLA-A26 presentó una frecuencia mayor en los pacientes con positividad en la prueba cutánea de la tuberculina que en los pacientes con negatividad en dicha prueba.

En varios estudios, las asociaciones entre la afectación extrapulmonar por la sarcoidosis y los HLA en distintos grupos de población han sido las siguientes: HLA-B8/HLA-A1 con artritis y eritema nudoso^{6,17,33,34}, HLA-B8 y HLA-DR3 con artritis^{17,22,23,34} y HLA-A1 con uveítis¹⁷. En nuestro estudio no fue posible efectuar el análisis estadístico respecto a cada localización extrapulmonar de la sarcoidosis debido al pequeño número de pacientes con los mismos patrones de afectación. Al efectuar la comparación entre los pacientes que presentaban afectación extrapulmonar y los que sólo mostraban afectación pulmonar se observó que ninguno de los HLA presentaba significación estadística.

En nuestro estudio se observó una asociación positiva con los alelos HLA-A9, HLA-B5 y HLA-B8, así

como una asociación negativa con los alelos HLA-A24, HLA-A26 y HLA-A62 en los pacientes turcos con sarcoidosis. Sin embargo, estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas tras la corrección de Bonferroni.

Los resultados del presente estudio subrayan la necesidad de realizar otros en un número mayor de pacientes con objeto de determinar la asociación entre la expresión de los HLA y la afectación pulmonar, extrapulmonar o ambas en los pacientes turcos con sarcoidosis.

Agradecimientos

Los autores agradecen a M. Tevfik Dorak su contribución al análisis de los datos genéticos de los pacientes evaluados.

BIBLIOGRAFÍA

- Bogunia-Kubik K, Tomeczko J, Suchnicki K, Lange A. HLA-DRB1*03, DRB1*11 or DRB1*12 and their respective DRB3 specificities in clinical variants of sarcoidosis. *Tissue Antigens* 2001; 57:87-90.
- Berlin M, Fogdell-Hahn A, Olerup O, Eklund A, Grunewald J. HLA-DR predicts the prognosis in Scandinavian patients with pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1601-5.
- Ishihara M, Ohno S. Genetic influences on sarcoidosis. *Eye* 1997;11:155-61.
- Kunikane H, Abe S, Tsuneta Y, Nakayama T, Tajima Y, Misonou J, et al. Role of HLA-DR antigens in Japanese patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:688-91.
- Rybicki BA, Maliarik MJ, Major M, Popovich J Jr, Iannuzzi MC. Genetics of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18:707-17.
- Hedfors E, Lindström F. HLA-B8/DR3 in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1983;22:200-3.
- Odum N, Milman N, Jakobsen BK, Georgsen J, Svejgaard A. HLA class II (DR, DQ, DP) in patients with sarcoidosis: evidence of an increased frequency of DRw6. *Exp Clin Immunogenet* 1991;8:227-32.
- Nowack D, Goebel KM. Genetic aspects of sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1987;147:481-3.
- Martinetti M, Tinelli C, Kolek V, Cuccia M, Salvaneschi L, Pasturenzi L, et al. "The sarcoidosis map": a joint survey of clinical and immunogenetic findings in two European countries. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:557-64.
- Evans DJ, Shaw RJ. Genetic factors. En: James G, editor. *Sarcoidosis and other granulomatous disorders. Lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, 1994; p. 205-11.
- Yorulmaz F, Cadlar T, Erel C, Ozaydin M. Prevalance and annual risk of tuberculosis infection in Edirne. *Scand J Infect Dis* 2002;34:654-6.
- Terasaki PI, Bernoco D, Park MS, Ozturk G, Iwaki Y. Microdroplet testing for HLA-A, -B, -C and -D antigens. *Am J Clin Pathol* 1978;69:103-20.
- Fleiss JL. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons, 1981; p. 61-4.
- Nei M. Analysis of gene diversity in subdivided populations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:3321-3.
- Nei M, Tajima F, Tateno Y. Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *J Mol Evol* 1983;19:153-70.
- Luisetti M, Beretta A, Casali L. Genetic aspects in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2000;16:768-80.
- Brewerton DA, Cockburn C, James DC, James DG, Neville E. HLA antigens in sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 1977;27:227-9.
- Olenchock SA, Hise E, Marx J. HLA-B8 in sarcoidosis. *Ann Allergy* 1981;47:151-3.
- Lenhart K, Kolek V, Bartova A. HLA antigens associated with sarcoidosis. *Dis Markers* 1990;8:23-9.
- Ina Y, Takada K, Yamamoto M, Morishita M, Senda Y, Torii Y. HLA and sarcoidosis in the Japanese. *Chest* 1989;95:1257-61.
- Kunikane H, Abe S, Yamaguchi E, Aparico JM, Wakisaka A, Yoshiki T, et al. Analysis of restriction fragment length polymorphism for the HLA-DR gene in Japanese patients with sarcoidosis. *Thorax* 1994;49:573-6.
- Gardner J, Kennedy HG, Hamblin A, Jones E. HLA association in sarcoidosis: a study of two ethnic groups. *Thorax* 1984;39:19-22.
- Hedfors E, Möller E. HLA antigens in sarcoidosis. *Tissue Antigens* 1972;3:95-8.
- 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. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:406-12.
- Sharma SK, Balamurugan A, Pandey RM, Saha PK, Mehra NK. Human leukocyte antigen-DR alleles influence the clinical course of pulmonary sarcoidosis in Asian Indians. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:225-31.
- Rossman MD, Thompson B, Frederick 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.
- 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.
- Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G. HLA-A, -B and -C alleles and HLA Haplotypes in Turkey: relationship to other populations tissue [en prensa]. *Antigens* 2004.
- Akokan G, Celikoglu S, Göksel F, Demirci SI. Antigens in Turkish patients with sarcoidosis. *N Engl J Med* 1977;296:759.
- Arnaiz-Villena A, Karin M, Bendikuz N, Casado EG, Moscoso J, Silvera C, et al. HLA alleles and haplotypes in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans. *Tissue Antigens* 2001;57:308-17.
- Dubanewicz A, Szczerkowska Z, Hoppe A. Comparative analysis of HLA class I antigens in pulmonary sarcoidosis and tuberculosis in the same ethnic group. *Mayo Clin Proc* 2003;78:436-42.
- Persson I, Ryder LP, Nielsen LS, Svejgaard A. The HLA-A7 histocompatibility antigen in sarcoidosis in relation to tuberculin sensitivity. *Tissue Antigens* 1975;6:50-3.
- Smith MJ, Turton CWG, Mitchell DN, Turner-Warwick M, Morris LM, Lowler SD. Association of HLA-B8 with spontaneous resolution in sarcoidosis. *Thorax* 1981;36:296-8.
- Guyatt GH, Bensen WG, Stolmon LP, Fagnilli L, Singal DP. HLA-B8 and erythema nodosum. *Can Med Assoc J* 1982;127:1005-6.