

# Kožná forma sarkoidózy – prehľad

## Sarcoidosis cutis – a review

Rajcigelová, T.<sup>1</sup>, Péč, J.<sup>1</sup>, Adamicová, K.<sup>2</sup>, Péč, J. jr.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>2</sup>Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

<sup>3</sup>Oddelenie intervenčnej kardiológie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

### Súhrn

Sarkoidóza je multisystémové ochorenie neznámej etiológie, ktoré najčastejšie postihuje pľúca, vnútrohruďné lymfatické a periférne lymfatické uzliny, oči, slezinu a kožu, resp. ktorýkoľvek orgán. Druhým najčastejším orgánom je koža, ktorá môže byť postihnutá samostatne, alebo môže signalizovať multisystémové ochorenie. Autori popisujú stručný prehľad problematiky sarkoidózy s novodobými možnosťami liečby.

**Kľúčové slová:** sarkoidóza, nahé granulómy, liečba

### Abstract

Sarcoidosis is a multisystem disease of unknown etiology, that commonly involves the lungs, intrathoracic lymph and, peripheral lymphatic nodes, eyes, spleen and skin but any other organs may be involved. The skin is second most commonly affected organ. The skin can be affected alone or it may be signal of a multiorgan disease. The authors provide a brief overview of the disease with modern treatment options.

**Key words:** sarcoidosis, naked granulomas, treatment

### Úvod

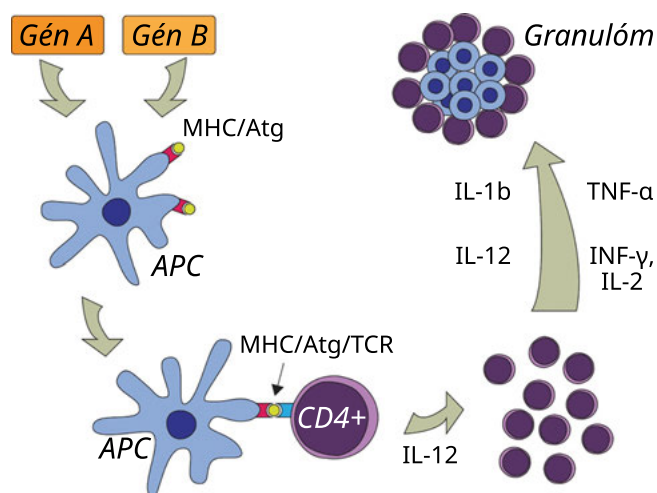
Sarkoidóza je chronické idiopatické ochorenie, prejavujúce sa tvorbou granulómov bez kazeifikačnej nekrózy v jednom alebo viacerých orgánoch. Granulómy sa môžu vytvárať v ktoromkoľvek orgáne, najčastejšie sú to pľúca s bilaterálnou hilovou lymfadenopatiou. Druhým najčastejšie postihnutým orgánom býva koža. Kožné prejavy sarkoidózy môžu byť jediným prejavom systémovej sarkoidózy. Môžu sa vytvárať súbežne, pred, alebo po vzniku sarkoidózy viscerálnych orgánov [1].

Prvý prípad kožnej sarkoidózy popísal v roku 1875 Johnatan Hutchinson. V nasledujúcich rokoch sa z tohto raritného ochorenia stalo multisystémové ochorenie. Celosvetovo sa výskyt sarkoidózy odhaduje na 16,5 prípadov na 100 000 mužov a 19 prípadov na 100 000 žien. Vyšší výskyt je zdokumentovaný u Afroameričanov a v škandinávskych krajinách. Ochorenie sa môže objaviť v akomkoľvek veku, najčastejšie u mladých ľudí, nezávisle od pohlavia, vo veku od 25 do 40 rokov a druhý vrchol sarkoidózy je u žien nad 50 rokov [2, 3].

Etiopatogenéza nie je dostatočne preskúmaná, avšak predpokladá sa kombinácia genetickej predispozície s vonkajšími faktormi. Za cieľové gény sa považujú gény ľudského leukocytového antigénu (HLA), ktoré sa

nachádzajú v triede II hlavného histokompatibilného komplexu (MHC) na chromozóme 6, ale aj na ďalších génoch, ktoré ovplyvňujú spracovanie a prezentáciu antigénov, aktiváciu T-buniek, a tiež gény, ktoré ovplyvňujú granulomatóznú zápalovú reakciu, kľúčovú pre imunopatogenézu sarkoidózy (Graf 1) [4].

**Graf č. 1 • Schéma – etiopatogenéza sarkoidózy**



## Klinický obraz

Kožná forma sarkoidózy sa prejavuje výrazným klinickým polymorfizmom (Obr. 1 – 5) priemerne v 25 – 30 % prípadoch so systémovým postihnutím [3, 5]. Na základe histologického obrazu možno kožné prejavy sarkoidózy rozdeliť na špecifické, v ktorých je histologicky potvrdená prítomnosť granulómov bez kazeifikačnej nekrózy, a na nešpecifické, ktoré vznikajú reaktívne v dôsledku aktívne prebiehajúcej systémovej sarkoidózy bez dôkazu prítomnosti granulómov v bioptizovanej vzorke. Morfológickú rôznorodosť a mukokutánnu lokalizáciu znázorňuje tabuľka č. 1 a 2 [5, 6].

Typ kožnej formy sarkoidózy môže byť prediktorom závažnosti či lokalizácie systémového postihnutia. Lupus pernio sa častejšie vyskytuje u pacientov so sarkoidózou horných dýchacích ciest a spolu s angiolutoidom poukazujú na chronický priebeh ochorenia, kým erythema nodosum ako súčasť Lofgrenovho syndrómu (hilová lymfadenopatia, febrílie, artritída) je odrazom akútne prebiehajúcej pľúcnej sarkoidózy. Taktiež vytvorenie sarkoidózy v teréne jazvy či tetovania môže byť predzvesťou viscerálneho postihnutia. Zlý prognostickým faktorom sú rozšírené distálne články prstov. Vo všeobecnosti však platí, že kožné formy sarkoidózy nekorelujú so závažnosťou extrakutálneho postihnutia, dokonca väčšina pacientov so závažnou systémovou sarkoidózou nemá nijaké kožné prejavy [6].

## Diagnostika

V niektorých prípadoch môže byť vyslovené podozrenie na sarkoidózu už na základe fyzikálneho vyšetrenia, avšak vzhľadom na širokú škálu klinických prejavov sa diagnóza potvrdí až histologicky.

Prínosom môžu byť aj pomocné vyšetrovacie metódy, ako diaskopia, dermatoskopia a vyšetrenie hladín angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE). Lézie pri diaskopii hnedožlté presvitajú, pripomínajú farbu jablkového želé. K typickým dermatoskopickým nálezom patria priesvitné, okrúhle alebo ovoidné, žltkasté alebo červenooranžové, fokálne alebo difúzne rozložené globuly. Z cievnych štruktúr sú v popredí lineárne či arborizujúce, menej často glomerulárne alebo bodkovité cievy. Zriedkavo sú prítomné bezštruktúrne oblasti na žltoranžovom pozadí. Tieto znaky nie sú patognomické pre sarkoidózu, ale vyskytujú sa aj pri iných granulomatóznych ochoreniach. Taktiež zvýšené hodnoty ACE nie sú charakteristické len pre sarkoidózu. Využívajú sa ako marker odpovede na liečbu u pacientov so systémovou sarkoidózou [7, 8].

**Tabuľka 1** • Morfológické varianty kožnej sarkoidózy (upravené podľa Koneti a spol. [3])

| Špecifické prejavy                             | Nešpecifické prejavy                       |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Bežné formy</b>                             | <b>Bežné formy</b>                         |
| Malouzlová makulopapulózna                     | Erythema nodosum                           |
| Velkouzlová (nodulárna)/ložisková              | <b>Zriedkavé formy</b>                     |
| Lupus pernio                                   | Calcinosis cutis                           |
| Sarkoidóza v jazve/tetovaní                    | Prurigo                                    |
| Subkutánne nodozity (Darierova-Roussyho forma) | Cysty/rozšírenie distálnych článkov prstov |
| <b>Zriedkavé formy</b>                         | Angiolutoid sarcoidosis                    |
| Ichtyoziformné                                 |                                            |
| Atrofické                                      |                                            |
| Ulceratívne                                    |                                            |
| Postihnutie nechťov                            |                                            |
| Slizničné prejavy                              |                                            |
| Lymfedematózne                                 |                                            |

**Tabuľka 2** • Mukokutánnu lokalizácia a klinická prezentácia (upravené podľa Abdelghaffar s spol. [6])

| Lokalizácia         | Klinická prezentácia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kapilícium          | Alopécia – zápalová, jazviaca.<br>Zapálené papulky, nodozity so stratou folikulárnych ústí.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tvár                | Nos – papulky na apexe, krídlach a pri nosovom vchode (lupus pernio).<br>Oči – hypertrofia slinných žliaz.<br>Slzný žľab a nasolabiálne ryhy – sarkoidové lézie v tejto oblasti môžu signalizovať postihnutie oka.<br>Neurologické postihnutie – sledovať asymetriu tváre (Melkersson-Rosenthal – paralýza tváre, lokalizovaný opuch tváre a opuch pery, predovšetkým hornej pery a Heerfordt-Waldenströmov syndróm – tvárová obrna a opuch parotidálnej žľazy. |
| Oropharynx          | Nešpecifické – rozbrázdnený jazyk, orolabiálny opuch, mukózne dláždenie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Jazvy/<br>Tetovanie | Papulky, podkožné uzlíky.<br>V rámci tetovania – preferencia k červenej a žltej farbe.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Prsty /<br>nechty   | Dystrofia nechťov, daktilitída (na RTG zmeny v trabekulárnej štruktúre kosti s obrazom medových plástov), rozšírenie distálnych článkov prstov.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Predkolenia         | Erythema nodosum – bolestivé ružovočervené uzlíky symetricky usporiadané.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

Hlavným znakom sarkoidózy je prítomnosť granulómov bez kazeifikačnej nekrózy, ktoré sa skladajú z tesných zhlukov epiteloidných histiocytov s riedkym lymfocytovým infiltrátom, tzv. nahé granulómy (Obr. 6 – 10). V histologickom obraze môžu byť prítomné aj viacjadrové obrovské bunky, Schaumannove alebo asteroidné telieska. Histologické nálezy je nutné korelovať s klinickým obrazom, keďže granulomatózný zápal môže byť výsledkom iných procesov ako je prítomnosť cudzieho telesa, infekcie, imunodeficiencie, paraneoplastických syndrómov či imunostimulačnej terapie interferónom alfa alebo nádorovej imunoterapie (anti CTLA-4 a anti-PD1/PD-L1) [6].

Napriek vysokej aktivite celulárnej a humorálnej imunity je u sarkoidózy kožná anergia na tuberkulín, a preto pri podozrení na sarkoidózu by sa mal vykonať tuberkulínový test za prísnej kontraindikácie podávania kortikosteroidov.

V niektorých krajinách (nie na Slovensku) sa v minulosti robil invazívny Kveimov-Siltzbacherov test. Intradermálne do kože predlaktia sa ako antigén vpravuje tkanivo zo sleziny, resp. z hilových lymfatických uzlín v aktívnej fáze sarkoidózy. Za 2 – 3 týždne sa v mieste aplikácie vytvorí uzlík, ktorý progreduje a za 4 – 6 týždňov sa uzlík exciduje. V prípade pozitivity s nálezom epiteloidných granulómov v histologickom obraze excidovaného materiálu.



Obr. 1 • Erythema nodosum



Obr. 2 • Ložisková forma sarkoidózy



Obr. 3 • Makulopapulózna diseminovaná forma kožnej sarkoidózy

### Liečba

Cieľom liečby je prevencia alebo získanie kontroly nad ochorením, zmiernenie symptómov a zlepšenie kvality života. Pacient s podozrením na sarkoidózu

vyžaduje multidisciplinárny manažment a terapia sa odvíja od rozsahu postihnutia. V prípade kožnej formy sarkoidózy je systémová liečba limitovaná na generalizované a progredujúce aktívne lézie a lézie

so závažným kozmetickým dopadom podieľajúcim sa na znížení kvality života, napríklad lupus pernio. Pacienti s menším počtom lézií dobre odpovedajú na lokálne aplikované kortikosteroidné externá vo forme krémov alebo intraleziálnych injekcií. Odporúčenie použitia systémových kortikosteroidov je len krátkodobé a vzhľadom na chronický priebeh ochorenia sa uprednostňujú liečivá, napr. antimalariká, metotrexát, talidomid alebo azatioprín. Niektorí autori popisujú efektivitu antibiotík, predovšetkým tetracyklínov, avšak novšie publikácie tento typ terapie hodnotia ako neefektívny a ďalej ich používanie neodporúčajú. Z biológii sa v liečbe využívajú predovšetkým TNF $\alpha$  inhibítory. Na základe rôznych štúdií adalimumab preukázal lepšie výsledky oproti infliximabu [9, 10]. Naopak, etanercept nedosiahol požadované výsledky a jeho použitie sa neodporúča. Treba však zdôrazniť, že pľúcna a kardiálna sarkoidóza môže viesť k srdcovému zlyhaniu, čo následne limituje aj liečbu týmito preparátmi. Na druhej strane, boli popísané

prípady kožnej formy sarkoidózy, ktoré sa objavili v dôsledku aktivovaného imunitného systému pri liečbe TNF $\alpha$  inhibítormi z inej indikácie, ako tzv. paradoxné reakcie [11]. V roku 2021 ERS (European Respiratory Society) vypracovala odporúčania pre liečbu sarkoidózy, keďže však neexistujú žiadne randomizované štúdie v tejto oblasti a pretrvávajú recidívy po ukončení terapie, sú všetky odporúčania považované za dočasné. Terapeutické postupy podľa ERS sú schematicky znázornené v tabuľke č. 3 [12]. S vývojom nových molekúl sa ponúkajú aj nové možnosti liečby ako sú inhibítory Janusových kináz (JAK). JAK inhibítory simultánne blokujú viacero cytokínov. V roku 2022 prebehla nezaslepená štúdia na 10 pacientoch so sarkoidózou kože, ktorá sledovala účinnosť tofacitinibu. Tofacitinib moduluje imunitnú odpoveď a zmierňuje zápalové procesy sprostredkované JAK1/JAK2 signálnymi dráhami. Tento mechanizmus vedie k zníženiu aktivácie prozápalových cytokínov, predovšetkým IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-6, IL-12 a IL-15.

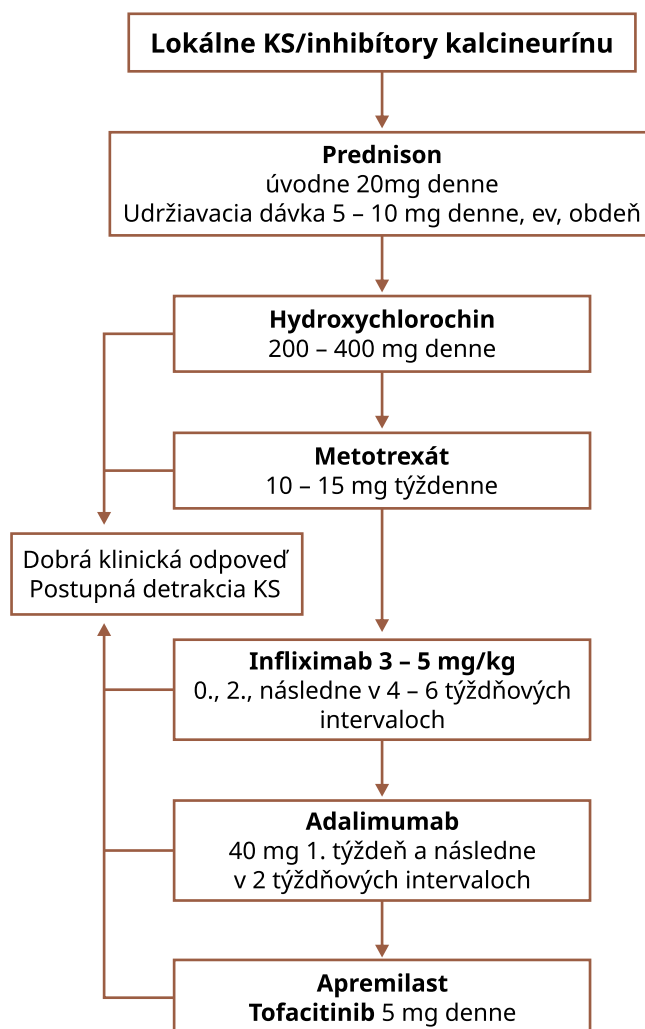


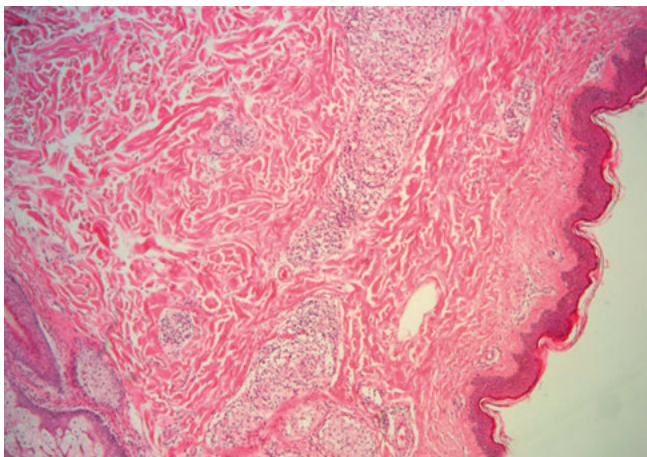
Obr. 4 • Sarkoidóza v jazve



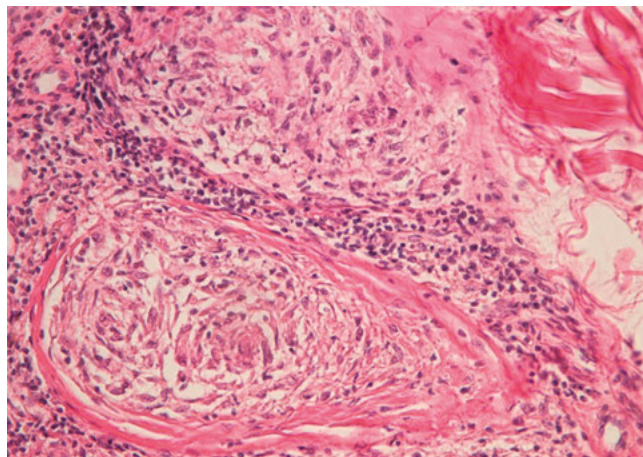
Obr. 5 • Lupus pernio

Tabuľka 3 • Terapeutické postupy podľa ERS v liečbe kožnej formy sarkoidózy

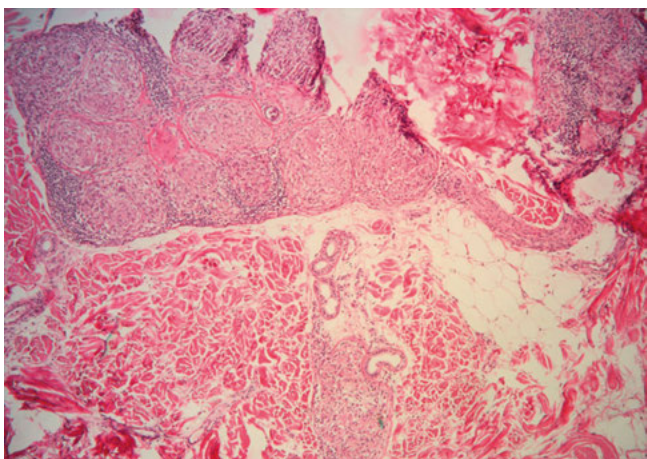




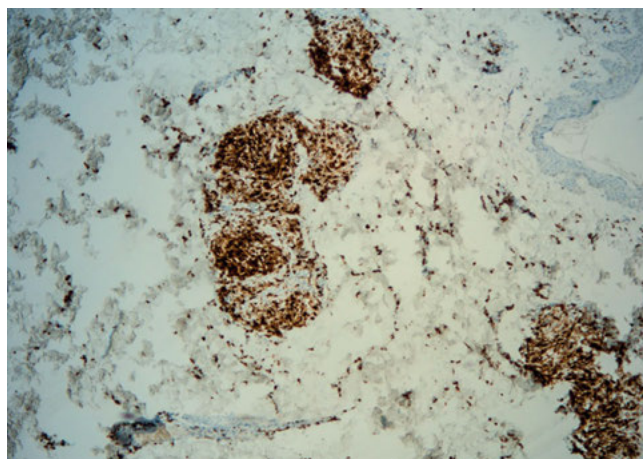
**Obr. 6 •** Sarkoidóza kože – prehľad. V hornej časti retikulárnej dermy nachádzame granulomatózne ložiská bez nekrózy (HE; obj. 5x)



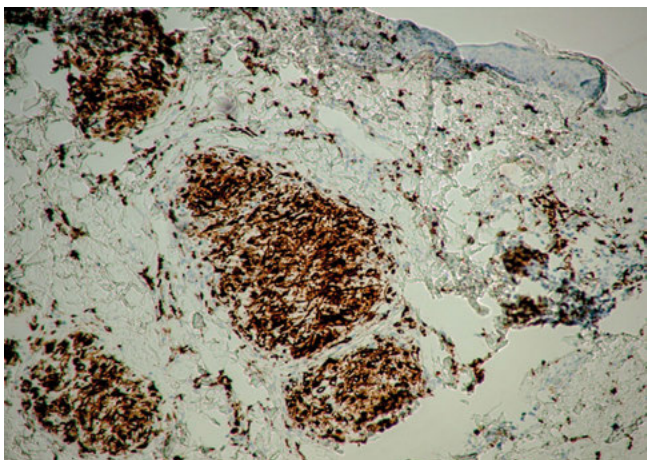
**Obr. 7 •** Sarkoidóza kože – detail. Granulómy kože pozostávajú s akumulácie histiocytov, medzi ktorými sú ojedinelé obrovské viacjadrové bunky. Granulómy sú bez nekrózy. Vonkajší „plášť“ pozostáva z reaktívnych lymfocytov (HE; obj. 20x)



**Obr. 8 •** Skupiny granulómov sarkoidózy, v hlbších častiach dermy (HE; obj. 5x)



**Obr. 9 •** Sarkoidóza – prehľad (CD68+; obj. 10x)



**Obr. 10 •** Sarkoidóza kože. Imunohistochemický nález. Histiocyty vyplňajú kompletne celé granulómy, pozitívnu reakciu dávajú aj prítomné obrovské bunky (CD68+; obj.10x)

Potlačenie aktivity týchto cytokínov, najmä IFN- $\gamma$ , koreluje s klinickým zlepšením sarkoidózy. Tofacitinib preukázal efektivitu v liečbe nielen kožnej formy sarkoidózy, ale aj v prípade viscerálneho postihnutia [13].

### Záver

Na základe množstva klinických variant sa sarkoidóza považuje za vynikajúceho imitátora rôznych ochorení. Jej rozpoznanie vedie k rýchlejšiemu odhaleniu prípadného orgánového postihnutia. Navyše, niektoré klinické prejavy kožnej sarkoidózy môžu byť prediktorom úspešnosti liečby. Prediktorom úspešnosti liečby pľúcnej sarkoidózy môže byť aj ACE, ktorý pre sarkoidózu je síce nešpecifický, je však vysoko pozitívny u niektorých pľúcnych ochorení ako napríklad pri pneumónii vyvolanej vírusom SARS-CoV-2 [14].

## Literatúra

1. Llanos O et Hamzeh H. Sarcoidosis. *Med Clin North Am.* 2019; 103(3):527-534.
2. Nunes H, Bourvry D, Soler P, et al. Sarcoidosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:46.
3. Koneti J, Cherukuri SP, Gadde S, et al. Sarcoidosis and Its Dermatological Manifestations: A Narrative Review. *Cureus.* 2022; 14(8):e28053.
4. Iannuzzi MC, Maliarik MJ, Poisson LM, et al. Sarcoidosis susceptibility and resistance HLA-DQB1 alleles in African Americans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9): 1225-1231.
5. Wilson NJ et King CM. Cutaneous sarcoidosis. *Postgrad Med J.* 1998; 74(877):649-652.
6. Abdelghaffar M, Hwang E et Damsky W. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med.* 2024; 45(1):71-89.
7. Lodha S, Sanchez M, Prystowsky S. Sarcoidosis of the skin: a review for the pulmonologist. *Chest.* 2009; 136(2):583-596.
8. Prystowsky S et Sanchez M. Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Up to date. 2023. available on: <https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-manifestations-of-sarcoidosis>.
9. Judson MA, Baughman RP, Costabel U, et al. Efficacy of infliximab in extrapulmonary sarcoidosis: results from a randomised trial. *Eur Respir J* 2008; 31(6):1189-1196.
10. Heidelberger V, Ingen-Housz-Oro S, Marquet A, et al. Efficacy and tolerance of anti-tumor necrosis factor agents in cutaneous sarcoidosis. *JAMA Dermatol* 2017; 153(7): 681.
11. Murphy MJ, Cohen JM, Vesely MD, et al. Paradoxical eruptions to targeted therapies in dermatology: a systematic review and analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(5): 1080-1091.
12. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal.* 2021; 58(6):2004079.
13. Damsky W, Wang A, Kim DJ, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3140.
14. Pěč J jr., Pěč MJ, Vorčáková K, Hurtová T, Stuller F. Receptor of angiotensin-converting enzyme 2. *LDVO* 2024; 13:13-17.