

Sarkoidoza skórna – różnorodność kliniczna i trudności diagnostyczne

Cutaneous sarcoidosis: clinical presentation and diagnostic difficulties

Maria Błaszczyk

Warszawa

Przegl Dermatol 2012, 99, 185–194

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

sarkoidoza, sarkoidoza układowa, zmiany skórne swoiste i nieswoiste, ziarnina sarkoidalna.

KEY WORDS:

sarcoidosis, systemic sarcoidosis, specific and non-specific cutaneous lesions, sarcoïdal granuloma.

Sarkoidoza jest układową chorobą ziarniniakową zajmującą głównie płuca, węzły chłonne, skórę, oczy, narządy mięszone i śliniankę przyuszną, a rzadziej ośrodkowy układ nerwowy, serce i kości. Zmiany skórne stwierdzane u 25% pacjentów z sarkoidozą mogą mieć charakter swoisty z tworzeniem się typowych ziarniniaków lub nieswoisty – odczynowy. Głównym przedstawicielem zmian nieswoistych jest rumień guzowaty, który często współistnieje z sarkoidozą węzłów wnąkowych (zespół Loefgrena). Swoiste zmiany skórne występują u 16–37% chorych i cechują się dużą wielopostaciowością morfologiczną. Sarkoidoza skórna, nazywana przez wielu autorów wielkim imitator, może sprawiać trudności diagnostyczne, a jej rozpoznanie powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. Najczęstszą odmianą kliniczną sarkoidozy skórnej jest sarkoidoza plamisto-grudkowa. Rzadszymi postaciami są: sarkoidoza guzkowa, sarkoidoza obrączkowata, *lupus pernio*, *angiolupoid* i sarkoidoza podskórna. Ponadto u niektórych pacjentów obserwuje się nacieki sarkoidalne w bliznach (ang. *scar sarcoidosis*). Zającie skóry jest często pierwszym objawem choroby lub wykwity pojawiają się w jej wczesnym okresie. U części chorych skóra może być jedynym zajęтым narządem. Zmiany skórne w sarkoidozie mają uznaną wartość diagnostyczną, natomiast ich znaczenie prognostyczne jest różnie oceniane. Uznaną wartość rokowniczą mają *erythema nodosum* i *lupus pernio*. Rumień guzowaty występuje w ostrej, łagodnej sarkoidozie ograniczonej zwykle do węzłów wnąkowych, a zmiany cofają się w ciągu 1–2 lat od początku choroby. Zmiany odpowiadające *lupus pernio*, które obserwuje się w późnych stadiach sarkoidozy układowej, utrzymują się długo i u części chorych są odporne na leczenie glikokortykosteroidami. U każdego pacjenta z sarkoidozą skórną należy przeprowadzić dokładną diagnostykę w kierunku procesu układowego, od którego zależy przebieg choroby, leczenie i rokowanie.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown origin affecting mainly lungs, lymph nodes, skin, eyes and less frequently liver, spleen, parotid glands, central nervous system and bones. Skin lesions are present in 25% of patients with sarcoidosis and can be specific with sarcoïdal granuloma formation or nonspecific presenting mostly as erythema nodosum. Specific skin lesions observed in 16–37% of patients are polymorphic, can mimic other cutaneous disorders, and

ADRES DO KORESPONDENCJI:
prof. dr hab. med. Maria
Błaszczyk
e-mail:
maria.blaszczyk1@gmail.com

may cause many diagnostic problems. The clinical diagnosis should be confirmed histopathologically. The most common form of cutaneous sarcoidosis is maculopapular variety and other forms, i.e. lupus pernio, angiolupoid, annular, nodular and subcutaneous varieties, are less frequent. In some patients sarcoïdal granulomatous infiltration of old scars (scar sarcoidosis) can be observed. Cutaneous lesions may occur in any stage of sarcoidosis, mainly at the onset of the disease. In some patients they are the initial symptom, and in rare cases only skin involvement may be present. Diagnostic value of cutaneous sarcoidosis is commonly recognized but its prognostic significance is still not clear. All authors are in agreement that erythema nodosum is a marker of acute, self-limiting sarcoidosis and lupus pernio appears in the late, chronic stage of the disease. The course of lupus pernio may be protracted and in some patients is refractory to therapy with corticosteroids. All cases of cutaneous sarcoidosis should be screened for visceral involvement, since the course, mode of therapy and prognosis are related to systemic disease.

WPROWADZENIE

Sarkoidoza (*sarcoidosis*) jest chorobą układową o charakterystycznym obrazie histopatologicznym (tworzenie ziarniniaków) i niewyjaśnionej etiopatogenezie. Zmiany występują ze zmienną częstością u ludzi wszystkich ras, wykazując pewne różnice geograficzne i etniczne [1-3]. Choroba dotyczy obu płci i może się rozpocząć w każdym wieku, częściej między 25.-35. i 45.-65. rokiem życia [1].

Etiopatogeneza sarkoidozy nie jest znana, być może jest ona wieloczynnikowa. Z danych z piśmiennictwa wynika, że w powstawaniu zmian sarkoidalnych biorą udział czynniki genetyczne, immunologiczne i środowiskowe [1, 2].

Na rolę czynników genetycznych w patogenezie choroby wskazują przypadki rodzinne [4], jednak nie udało się dotychczas jednoznacznie ustalić jej związku z określonymi antygenami układu HLA [1, 3]. Sugeruje się również rolę polimorfizmu wielu genów, w tym genu kodującego enzym konwertujący angiotensynę (ang. *angiotensin converting enzyme* – ACE), ponieważ u części pacjentów z aktywnymi zmianami sarkoidalnymi stężenie ACE jest zwiększone i zmniejsza się podczas terapii kortykosteroidami równoległe do poprawy klinicznej [5].

Za udziałem mechanizmów immunologicznych związanych z odpowiedzią typu komórkowego przemawiają zarówno obserwacje kliniczne, jak i liczne badania materiałów tkankowych pochodzących od chorych na sarkoidozę. U pacjentów stwierdza się obwodową limfopenię [2, 6], a u 2/3 z nich obserwuje się całkowitą lub częściową anergię na antygeny bakteryjne, wirusowe i grzybicze [1, 2, 7], natomiast limfocyty B najczęściej wykazują wzmo-

żoną aktywność [2]. Odmienne zjawiska stwierdza się w ogniskach sarkoidalnych, w których obserwuje się zwiększoną liczbę zaktywowanych limfocytów T pomocniczych (CD4+) o fenotypie Th1 i makrofagów, które są odpowiedzialne za powstawanie ziarniniaków [1-3, 8]. Postulowany od wielu lat związek sarkoidozy z gruźlicą, za którym przemawiają podobieństwa kliniczne i histopatologiczne obu chorób, nie został potwierdzony [1]. Opisywano częstsze zachorowania na gruźlicę u niektórych pacjentów z sarkoidozą [2, 9, 10], a w badaniach z użyciem technik molekularnych w wycinkach ze zmian płucnych i popłuczynach oskrzelowych od pacjentów z sarkoidozą stwierdzano DNA *Mycobacterium tuberculosis* oraz prątków niegruźliczych [11]. Nie potwierdzono również związku sarkoidozy z innymi czynnikami infekcyjnymi (chlamydia, *Corynebacterium*, *Yersinia enterocolitica*). Niektórzy autorzy są zdania, że w patogenezę sarkoidozy są zaangażowane superantygeny bakteryjne [12].

Obecnie uważa się, że rozwój zmian sarkoidalnych wiąże się z nadmierną odpowiedzią na przetrwały, dotychczas niezidentyfikowany antygen, być może pochodzenia bakteryjnego lub – jak sugerują niektórzy autorzy – jest to reakcja immunologiczna na własne antygeny chorego [1, 2].

Na rolę czynników środowiskowych w patogenezie sarkoidozy wskazuje występowanie choroby w pewnych grupach zawodowych oraz powstawanie ziarniniaków sarkoidalnych pod wpływem niektórych substancji nieorganicznych [1].

Sarkoidoza dotyczy głównie płuc i węzłów chłonnych (90% przypadków) oraz oczu (40%) i skóry, rzadziej zajmuje kości, stawy, mięśnie, ślinianki przy-

uszne, serce, nerki, wątrobę oraz ośrodkowy układ nerwowy [1–3, 13]. Zmiany skórne u części chorych stanowią klucz do rozpoznania choroby układowej, która może nie dawać objawów klinicznych.

SARKOIDOZA SKÓRNA

Zmiany skórne stwierdza się u 25% pacjentów z sarkoidozą [1] i są one 2–8 razy częstsze u kobiet [2]. Mogą być jedynym objawem choroby, wyprzedzać zmiany układowe lub występować u pacjentów z różnym stopniem zaawansowania zmian narządowych, zarówno we wczesnym, trwającym do 2 lat, ostrym okresie choroby, jak i w późnym – włóknistym stadium sarkoidozy układowej [1, 2, 14]. Zmiany mogą być nieswoiste (odczynowe) lub swoiste, z obecnością charakterystycznych ziarniaków sarkoidalnych w badaniu histopatologicznym [1, 2, 14]. Głównym przedstawicielem zmian nieswoistych jest rumień guzowaty, natomiast znacznie rzadziej obserwuje się rumień wielopostaciowy, zmiany typu *prurigo* oraz zwapnienia [1]. Zmiany swoiste (ryc. 1.) stwierdza się u 16–37% pacjentów z sarkoidozą, a ze względu na różnice w ich obrazie morfologicznym, rozległości i lokalizacji wyróżnia się wiele odmian klinicznych sarkoidozy skórnej [1–3].

Odmiany kliniczne

Rumień guzowaty – zespół Loefgrena

Rumień guzowaty jest skórny objawem zespołu opisanego w 1952 roku przez Loefgrena i Lundbacka [15], uważanego za ostrą łagodną postać sarkoidozy. W zespole tym obok *erythema nodosum* występuje obustronne powiększenie węzłowych chłonnych (zespół Loefgrena). Zespół Loefgrena występuje częściej u młodych kobiet rasy kaukaskiej, mogą mu towarzyszyć gorączka, bóle stawowe, objawy *uveitis* oraz (rzadko) zmiany płucne [16], a w niektórych krajach (kraje skandynawskie, Hiszpania) stanowi nawet 50% przypadków sarkoidozy [17, 18]. U części pacjentów pierwszym, a niekiedy jedynym skórny objawem zespołu Loefgrena mogą być zmiany zapalne w okolicy stawów skokowych [14, 19]. U około 50% chorych stwierdza się zwiększone stężenie ACE [20], a u części występują w badaniu elektromiograficznym i histopatologicznym zmiany odpowiadające miopatii, która na ogół nie daje objawów [21]. Rozpoznanie sarkoidozy u chorych z zespołem Loefgrena opiera się na obrazie klinicznym i badaniach radiologicznych, tylko w rzadkich, nietypowych przypadkach konieczne jest badanie histopatologiczne węzłów chłonnych [18, 22]. Przebieg zespołu jest łagodny, u około 80% pacjentów zmiany stają się nieaktywne w ciągu roku



Rycina 1. Typowe grudkowo-guzkowe ognisko sarkoidalne
Figure 1. Typical sarcoidal plaque

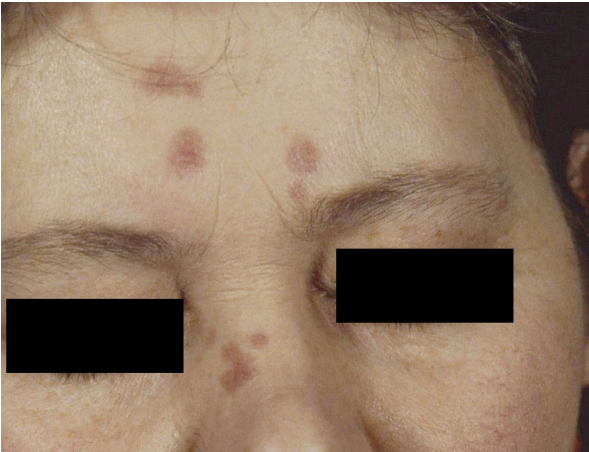
od początku choroby, a tylko u części rozwijają się zmiany przewlekłe [18, 23].

Sarkoidoza plamisto-grudkowa

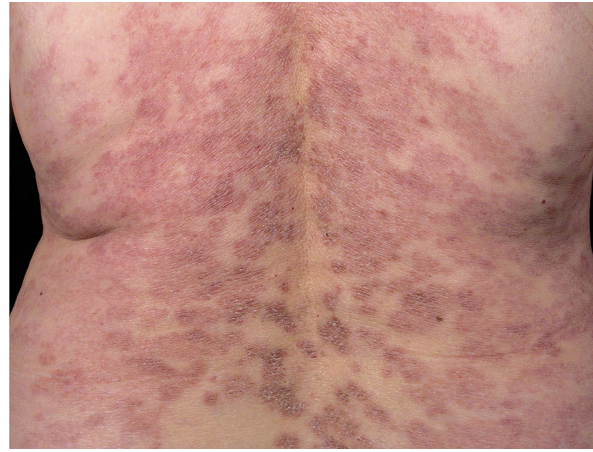
Odmiana ta (ang. *maculo-papular sarcoidosis*), nazywana przez Braun-Falco i wsp. [24] odmianą prosówkową (ryc. 2.), jest najczęstszą postacią sarkoidozy skórnej [14]. Nieznacznie nacieczone, drobne, czerwono-brunatne wykwity plamisto-grudkowe lokalizują się na twarzy (ryc. 3.), głównie wokół oczodołów oraz w fałdach nosowo-policzkowych [3, 14]. Niekiedy występują zmiany na błonach śluzowych [2]. Może być ponadto zajęty kark, okolica potyliczna, a także tułów (ryc. 4.) i kończyny [3, 14]. W zmianach stwierdza się dodatni objaw diaskopii, który jednak nie jest swoisty dla sarkoidozy [1, 25]. Wykwity w części przypadków ustępują samoistnie z pozostawieniem przebarwień lub odbarwień [3], a w innych zlewają się, tworząc większe ogniska, często o układzie obrączkowym [14].



Rycina 2. Liczne rozsiane grudki sarkoidalne barwy brunatnej w okolicy dołu pachowego
Figure 2. Numerous, brownish, disseminated sarcoidal papules in the axilla



Rycina 3. Ogniska sarkoidalne o typowej lokalizacji na twarzy
Figure 3. Cutaneous sarcoidosis. Typical lesions localized on the face



Rycina 4. Sarkoidoza plamisto-grudkowa. Nasilone zmiany liszajopodobne na tułowiu
Figure 4. Maculopapular sarcoidosis. Numerous lichenoid papules and plaques on the trunk

Sarkoidoza obrączkowata

Sarkoidoza obrączkowata (ang. *annular sarcoidosis*) to postać, w której początkowo występują nacieczone blaszki, które powiększają się obwodowo, ustępują w części środkowej, niekiedy z zanikiem lub bliznowaceniem i bywają przyczyną szpecących zniekształceń [3, 26]. Ogniska są często umiejscowione na czole (ryc. 5.) i na policzkach lub na karku, natomiast zlokalizowane na skórze owłosionej głowy (ryc. 6.) mogą powodować trwałe wyłysienie [27].



Rycina 5. Sarkoidoza obrączkowata
Figure 5. Annular sarcoidosis

Sarkoidoza guzkowa

W tej odmianie sarkoidozy (ang. *nodular sarcoidosis*) czerwono-brunatne guzki różnej wielkości (ryc. 7.) mogą mieć różną lokalizację [3]. Szczególną postacią sarkoidozy guzkowej jest sarkoid odmrozinowy – *lupus, sarcoidosis pernio* [28], uważany przez niektórych autorów za najbardziej charakterystyczną zmianę sarkoidalną (ryc. 8., 9.), którą obserwuje się w późnym, „włóknistym” stadium choroby [29]. Są to zwykle ogniska naciekowe barwy siniofioletowej lub czerwonej zlokalizowane głównie na nosie, policzkach, płatkach usznych, wargach lub czole, które mają przewlekły, często wieloletni przebieg [14, 30]. Jeśli zmiany dotyczą nosa, nacieki ziarniniakowe mogą zajmować błonę śluzową, a nawet kości [14]. W niektórych przypadkach obserwuje się rozpad i perforację przegrody nosowej [31]. *Lupus pernio* występuje częściej u kobiet i mogą mu towarzyszyć inne skórne zmiany sarkoidalne. U niektó-



Rycina 6. Sarkoidoza obrączkowata z ogniskami imitującymi granuloma annulare
Figure 6. Annular sarcoidosis with lesions mimicking granuloma annulare



Rycina 7. Sarkoidoza guzkowa
Figure 7. Nodular sarcoidosis

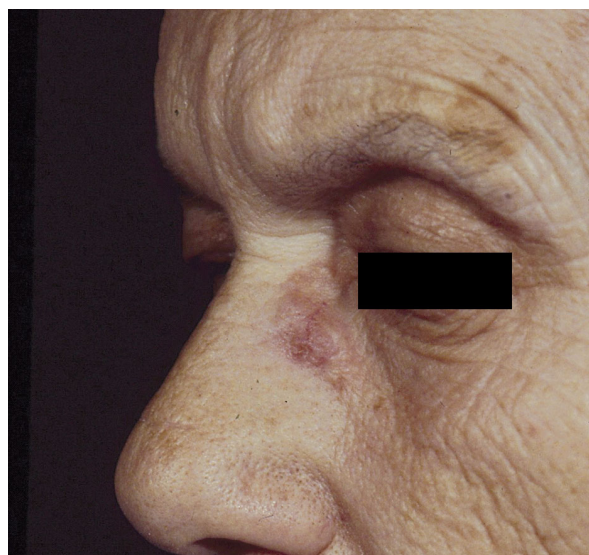


Rycina 8. Lupus pernio – zmiany typowe
Figure 8. Lupus pernio – typical lesions



Rycina 9. Lupus pernio. Zmiany guzowate w okolicy gładziny oraz pojedyncze drobne guzki na czole. Zmiany wymagają różnicowania z chłoniakiem

Figure 9. Lupus pernio. Nodular lesion localized on glabella and few small nodules on the forehead. Lesions should be differentiated with cutaneous lymphoma

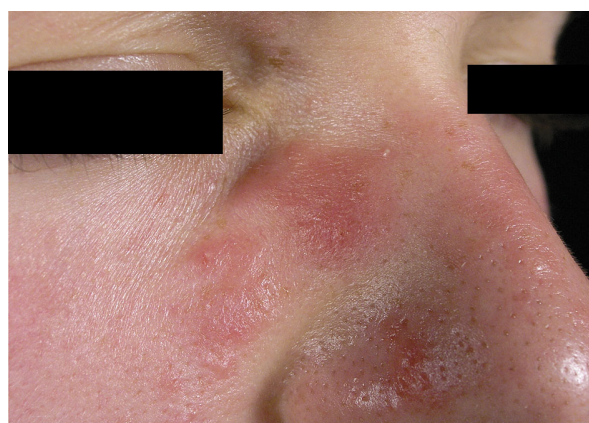


Rycina 10. Angiolupoid – zmiany ustępujące
Figure 10. Angiolupoid – receding lesions

rych chorych sarkoid odmrozinowy umiejscawia się na palcach rąk i w tych przypadkach stwierdza się w badaniu radiologicznym torbiele w kościach palczków oraz zmiany dystroficzne płytek paznokciowych [32, 33]. Zmiany typu *lupus pernio* utrzymują się długo i ustępują z pozostawieniem zanikowych blizn i teleangiektazji. W niektórych przypadkach są odporne na miejscowo stosowane glikokortykosteroidy [2, 3, 14].

Sarkoidoza naczyniowa (*angiolupoid*)

Jest to odmiana przewlekłej sarkoidozy skórnej obserwowana częściej u kobiet, w której czerwono-brązowe grudki, guzki i blaszki z licznymi teleangiektazjami lokalizują się w środkowej części twarzy (ryc. 10., 11.). Zmiany ulegają poprawie po leczeniu miejscowym glikokortykosteroidami, ale często nawracają. *Angiolupoid* jest częstą odmianą sarkoido-



Rycina 11. Sarkoidoza skóry. Dobrze odgraniczone ognisko naciekowe na nosie. Zmiany wymagają różnicowania przede wszystkim z toczeniem rumieniowatym

Figure 11. Cutaneous sarcoidosis. Infiltrated, well-demarcated plaque on the nose. The lesion should be differentiated mainly with lupus erythematosus

zy na Tajwanie. U części chorych zmianom skórnym towarzyszą zmiany oczne [34].

Sarkoidoza podskórna

Sarkoidoza podskórna (ang. *subcutaneous sarcoidosis*) jest najrzadszą odmianą sarkoidozy skórnej [35, 36], w której na podudziach i/lub przedramionach stwierdza się liczne, spoiste, niepowodujące dolegliwości guzki pokryte skórą niezmienną [35]. Zmiany tego typu zostały po raz pierwszy opisane w 1904 roku przez Dariera i Roussy [37], natomiast obecnie terminem *sarcoidosis Darier-Roussy* określa się ziarniniakowe zapalenie tkanki podskórnej [3]. Odmianę tę obserwuje się zwykle u starszych pacjentów (po 40. roku życia) i jest ona częstsza u kobiet rasy kaukaskiej [38]. Sarkoidoza podskórna występuje najczęściej u pacjentów ze zmianami układowymi [39], w tym u chorych z zajęciem układu nerwowego [40]. W piśmiennictwie polskim przedstawiono przypadek sarkoidozy podskórnej przebiegającej ze zmianami w płucach i śliniance przyusznej [41]. Obserwowano również występowanie tej odmiany sarkoidozy u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem α [42].

Sarkoidoza w bliźnie (ang. *scar sarcoidosis*)

W przebiegu zarówno ostrej, jak i przewlekłej sarkoidozy mogą wystąpić zmiany w starych bliznach różnego pochodzenia (chirurgicznych, pourazowych, potrądzikowych). Blizny stają się czerwone i nacieczone [3, 43], a w badaniu histopatologicznym stwierdza się utkanie sarkoidalne [14, 43]. Podobne nacieki można zaobserwować również w ogniskach tatuażu [44] lub w miejscach wcześniej wprowadzonych ciał obcych [45]. Znalezienie ciała obcego w ziarniniaku nie wyklucza rozpoznania sarkoidozy [3].

Sarkoidoza wrzodziejąca

Sarkoidoza wrzodziejąca (ang. *ulcerative sarcoidosis*) jest bardzo rzadką odmianą, w której ogniska sarkoidalne, zlokalizowane najczęściej na podudziach, ulegają rozpadowi i wykazują podobieństwo kliniczne do wrzodziejącej postaci *necrobiosis lipoidica* [3]. U większości pacjentów z odmianą wrzodziejącą stwierdza się sarkoidozę układową.

Inne zmiany skórne

W sarkoidozie, poza zdefiniowanymi odmianami klinicznymi, opisywano również pojedyncze przypadki, w których obserwowano mniej typowe, potwierdzone badaniem histopatologicznym swoiste zmiany skórne. Były to wykwyty przypominają-

ce łuszczycę [46] lub liszaj płaski [47], a także zmiany brodawkowe [48], zmiany erythrodermiczne [49], rumienie na dłoniach i stopach [50], grudki w okolicach eksponowanych na światło [51], zmiany przypominające rybią łuskę [52] i inne. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia o rozwoju sarkoidozy wyłącznie skórnej lub skórnej z towarzyszącymi zmianami narządowymi u pacjentów z łuszczycą lub reumatoidalnym zapaleniem stawów leczonych adalimumabem, infliksymabem lub etanerceptem [53–55] – lekami, które są również stosowane w terapii sarkoidozy układowej i skórnej odpornej na inne metody leczenia [56–58]. Zmiany skórne u przedstawianych chorych były pojedyncze lub liczne, zlokalizowane na kończynach lub rozsiane i klinicznie miały cechy *erythema nodosum*, natomiast w badaniu histopatologicznym stwierdzano ziarniniaki sarkoidalne [53–55].

Trudności w rozpoznawaniu sarkoidozy skórnej

Rozpoznanie sarkoidozy skórnej ze względu na jej różnorodny obraz kliniczny może być bardzo trudne. Niektórzy autorzy określają ją mianem wielkiego naśladowcy (ang. *great masquerader*), zwracając uwagę na jej duże podobieństwo w części przypadków do wielu różnych chorób skóry [59]. Ogniska sarkoidozy wymagają różnicowania nie tylko z innymi chorobami ziarniniakowymi (gruźlica, ziarniniak obrączkowy, ziarniniaki ciał obcych, *necrobiosis lipoidica*), lecz także z częstymi dermatozami, takimi jak: trądzik różowaty, łuszczycyca, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty, chłoniaki skórne z komórek T i B [1–3, 14]. Young i wsp. [60] podkreślają, że różnicowanie zmian sarkoidalnych jest bardzo szerokie i zależy od ich morfologii (tab. I). Rozpoznanie kliniczne zmian swoistych powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. W większości przypadków w obrazie mikroskopowym stwierdza się tzw. nagie ziarniniaki złożone prawie wyłącznie z komórek nabłonkowych z niewielką domieszką limfocytów na obwodzie (ryc. 12. A, B) [61]. W ziarniniakach na ogół nie stwierdza się serowacenia i martwicy, natomiast mogą występować pojedyncze komórki olbrzymie typu Langhansa i ciał obcych [2, 61]. W materiale Balla i wsp. [62] obejmującym 28 biopsji skórnych pochodzących od 24 chorych z rozpoznaną wcześniej sarkoidozą układową charakterystyczne zmiany – „nagie ziarniniaki” – stwierdzono w 89% wycinków, natomiast w 11% biopsji obraz histopatologiczny nie był typowy. Na różny obraz mikroskopowy zmian skórnych w sarkoidozie zwracają uwagę także inni autorzy [63, 64], podkreślając, że wynik badania histopatologicznego należy oceniać zawsze razem z obrazem klinicznym. Trzeba pamiętać, że w zespole Loefgrena w wycinkach ze zmian odpo-

Tabela I. Różnicowanie sarkoidozy skórnej w zależności od rodzaju wykwitów (wg 60)**Table I.** Differentiation of cutaneous sarcoidosis in relation to the type of primary lesion (acc. to 60)

Rodzaj wykwitu	Różnicowanie
grudki	<i>xanthelasma</i> , <i>rosacea</i> , <i>trichoepitelioma</i> , kiła, wielopostaciowe osutki świetlne, toczeń rumieniowaty, gruczolak łojowy, ziarniniak obrączkowy
grudki przymieszkowe	trądzik różowaty – odmiana ziarniniakowa, <i>perioral dermatitis</i>
blaszki	gruźlica toczniowa, <i>necrobiosis lipoidica</i> , <i>morphea</i> , <i>leishmaniasis</i> , trąd
guzki	chłoniaki i białaczka
zmiany wrzodziejące	zmiany naczyniowe
łysienie	toczeń rumieniowaty, liszaj płaski, <i>pseudopelade</i> , łysienie nowotworowe

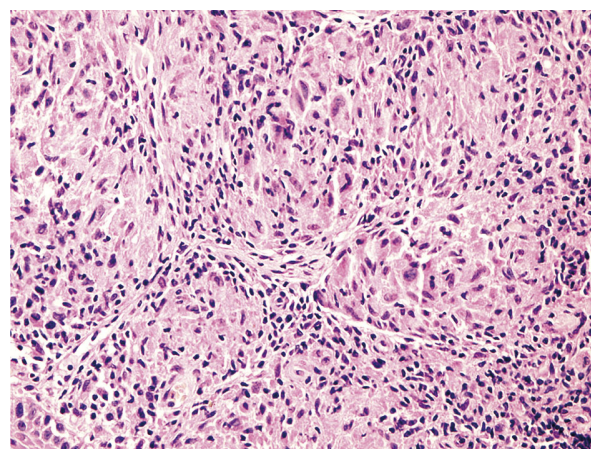
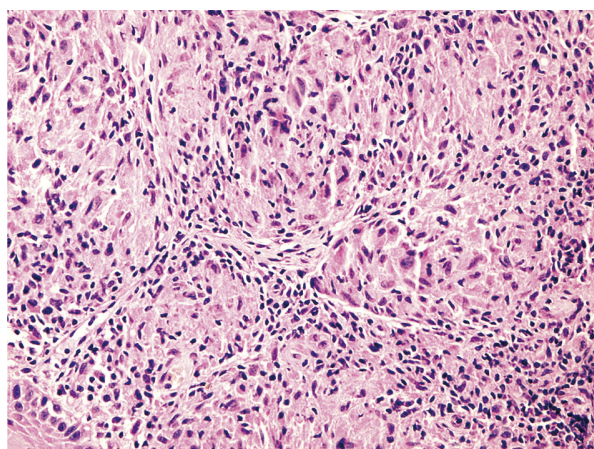
wiadających *erythema nodosum* nie stwierdza się utkania sarkoidalnego [1, 14]. Szczególną odmianą histopatologiczną sarkoidozy skórnej jest sarkoidoza olbrzymiokomórkowa, w której w ziarniniakach, obok komórek nabłonkowych, stwierdza się bardzo liczne komórki olbrzymie typu Langhansa i ciał obcych. W piśmiennictwie polskim opisano dwa takie przypadki [65, 66]. U obojga chorych zmiany skórne były umiejscowione wyłącznie na skórze owłosionej głowy, a w badaniu histopatologicznym stwierdzono obraz odpowiadający sarkoidozie olbrzymiokomórkowej. W przypadku Jabłońskiej i Dąbrowskiej-Proclawskiej [65] nie obserwowano zmian narządowych, natomiast u pacjenta Langnera i wsp. [66] zmianom skórnym towarzyszyło powiększenie węzłów chłonnych w lewej wnęce, ocenione przez pulmonologów jako pierwsze stadium sarkoidozy. Odczyn tuberkulinowy u obojga pacjentów były ujemne.

Szczególne trudności diagnostyczne mogą sprawiać przypadki sarkoidozy dziecięcej, która różni się od sarkoidozy u dorosłych [1]. Sarkoidoza u dzieci w różnych grupach wiekowych ma odmienny obraz kliniczny – u dzieci starszych przeważają objawy ze

strony układu oddechowego, a zmiany skórne mają często charakter rozsiany, natomiast u małych dzieci występuje charakterystyczna triada objawów: zmiany skórne, zwykle wielopostaciowe, zmiany oczne oraz zmiany okołostawowe przypominające klinicznie młodzieńcze zapalenie stawów [67].

Znaczenie diagnostyczne i prognostyczne zmian skórnych

Zmiany skórne w sarkoidozie mają, według większości autorów, dużą wartość diagnostyczną [1, 2, 14]. Sarkoidozę, która w ponad 30% przypadków zaczyna się gorączką, złym samopoczuciem, redukcją masy ciała, a więc objawami niecharakterystycznymi, rozpoznaje się poprzez wyłączenie innych chorób mających podobne objawy i przebieg. Podstawowe znaczenie diagnostyczne, poza wywiadem i badaniem przedmiotowym, ma stwierdzenie w badaniu histopatologicznym nieserowaciejących ziarniniaków [2]. Obecność zmian skórnych, z których łatwo można pobrać wycinek do badania mikroskopowego, znacznie ułatwia i przyspiesza rozpoznanie choroby układowej, która ma często przebieg skąpo- lub bezobjawowy [2, 68]. Ponadto



Rycina 12. A–B. Sarkoidoza skóra – obraz histopatologiczny. Typowe ziarniniaki sarkoidalne złożone z komórek nabłonkowych z limfocytami na obwodzie. Widoczne pojedyncze komórki olbrzymie

Figure 12. A-B. Cutaneous sarcoidosis. Typical sarcoidal granuloma composed of epithelioid cells and lymphocytes at the periphery. Only a few multinucleated giant cells can be seen

skóra może być jedyną lokalizacją zmian, a inne objawy mogą dołączać się w dalszym przebiegu choroby. Wszyscy autorzy są zgodni, że w każdym przypadku sarkoidozy skórnej należy poszukiwać zmian narządowych [1–3, 14, 69].

O ile wartość diagnostyczna sarkoidozy skórnej jest ogólnie uznana, to jej wartość prognostyczna okazuje się dyskusyjna. Część autorów uważa, że w przypadkach, w których obecne są swoiste zmiany skórne, zmiany narządowe są bardziej nasilone [70], natomiast inni nie stwierdzili wyraźnego związku zmian skórnych z zajęciem narządów wewnętrznych i przebiegiem choroby [14, 71].

W piśmiennictwie istnieje również wiele kontrowersji na temat wartości prognostycznej poszczególnych odmian sarkoidozy skórnej.

Uznane, korzystne znaczenie rokownicze ma rumień guzowaty, który występuje we wczesnej, ostrej sarkoidozie (stadium 0 lub I) o łagodnym przebiegu. W większości przypadków zespołu Loefgrena powiększenie przywęzłowych węzłów chłonnych ustępuje samoistnie w ciągu 1–2 lat od początku choroby [72]. Kontrowersji nie budzi również wartość prognostyczna *lupus pernio*, który zdaniem większości autorów występuje w sarkoidozie trwającej powyżej 2 lat [1, 2, 14], często współistnieje z sarkoidozą górnych dróg oddechowych oraz ze zmianami w płucach, torbielami kostnymi i zapaleniem błony naczyniowej [14].

Odmiana plamisto-grudkowa, podobnie jak rumień guzowaty, częściej wiąże się z ostrą formą sarkoidozy [1, 2, 68]. Opisywano również przypadki, w których zmiany plamisto-grudkowe były pierwszym objawem sarkoidozy układowej, a dopiero w dalszym przebiegu wystąpiło zajęcie węzłów chłonnych [73].

Odmiany obrączkowata i guzkowa na ogół występują u pacjentów z sarkoidozą trwającą powyżej 2 lat. Zmiany cofają się w wyniku leczenia ogólnego glikokortykosteroidami zalecanymi z powodu współistnienia zmian narządowych [14, 68]. Nacieki sarkoidalne w bliznach, które można stwierdzić zarówno w ostrej (do 2 lat), jak i w przewlekłej sarkoidozie, mają znaczenie diagnostyczne [43, 68], natomiast ich wartość prognostyczna jest wątpliwa [68]. Niektórzy autorzy są zdania, że stare blizny mogą być wciągnięte w proces chorobowy przed rozwojem zmian w płucach lub w jego trakcie [74], a pojawienie się nacieków w bliznach u chorych w okresie remisji może być wyrazem aktywacji choroby [75]. Odmiana podskórna występuje albo w I stadium sarkoidozy układowej, w którym może współistnieć z rumieniem guzowatym, albo w okresie późniejszym [76], kiedy zdaniem Marcovala i wsp. [39] ma zwykle łagodny przebieg, bez włóknienia.

Leczenie sarkoidozy skórnej

Podstawą leczenia sarkoidozy skórnej są stosowane miejscowo lub podawane doogniskowo silne glikokortykosteroidy [1–3, 14, 77], a alternatywną metodę terapii zewnętrznej stanowią inhibitory kalcyneuryny, głównie takrolimus [77–80].

Jeśli zmiany skórne są rozległe albo nie odpowiadają na leczenie miejscowe, podaje się doustnie leki przeciwmalaryczne (chlorochina, hydroksychlorochina) lub glikokortykosteroidy w dawce 1 mg/kg m.c. [3, 77]. Jako leczenie drugiego rzutu zaleca się metotreksat (15–20 mg/tydzień) stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z prednizonem, natomiast terapię trzeciego rzutu stanowią leki immunosupresyjne (azatiopryna, chlorambucyl, cyklosporyna), talidomid, izotretynoina, allopuryinol, a także inhibitory TNF- α (etanercept, adalimumab) [56–58, 77, 80].

Należy pamiętać, że wybór metody leczenia ogólnego zmian skórnych zależy od obecności i zaawansowania zmian układowych i powinien być konsultowany z lekarzami innych specjalności, przede wszystkim z pulmonologami, ponieważ sarkoidoza skórna najczęściej towarzyszy sarkoidozie płuc i węzłów chłonnych.

PODSUMOWANIE

Zmiany skórne w sarkoidozie cechują się dużą różnorodnością morfologiczną i wymagają różnicowania z wieloma innymi chorobami skóry, a rozpoznanie kliniczne powinno być potwierdzone badaniem histopatologicznym. W każdym przypadku sarkoidozy skórnej należy przeprowadzić badania w kierunku sarkoidozy układowej, ponieważ u większości chorych ze zmianami skórnymi współistnieją zmiany narządowe, które decydują o przebiegu choroby, leczeniu i rokowaniu.

Piśmiennictwo

1. English J.L., Purvisha J., Patel B.A., Greer K.E.: Sarkoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001, 44, 725-743.
2. Braverman I.M.: Sarkoidosis. [w:] Fitzpatrick's dermatology in general medicine. I.M. Freedberg, A.Z. Eisen, K. Wolff, K.F. Austen, L.A. Goldsmith, S.I. Katz (red.), wyd. VI, McGraw-Hill, New York, 2003, 1777-1783.
3. Goerd S.: Choroby ziarniniakowe. [w:] Braun-Falco dermatologia. W.H.C. Burgdorf, G. Plewig, H.H. Wolff, M. Landthaler (red.), Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2010, 568-583.
4. Rybicki B.A., Maliarik M.J., Major M., Popovich J., Januzzi M.C.: Epidemiology, demographics and genetics of sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998, 13, 166-173.
5. Furuya K., Yamaguchi E., Itoh A., Hizawa N., Ohnuma N., Kojima J. i inni: Deletion polymorphism in angiotensin I converting enzyme (ACE) gene as a genetic risk factor for sarcoidosis. *Thorax* 1996, 51, 777-780.
6. Konishi K., Moller D.R., Saltini C., Kirby M., Crystal R.G.: Spontaneous expression of the interleukin 2

- receptor gene and presence of functional interleukin 2 receptors on T lymphocytes in the blood of individuals with active pulmonary sarcoidosis. *J Clin Invest* 1988, 82, 775-781.
7. **Muraguchi A., Tachibana T., Miki Y., Kuritani T., Kishi H., Kishimoto S. i inni:** Depressed functions of T cells and the presence of suppressor macrophages in patients with sarcoidosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1982, 23, 189-201.
 8. **Judson M.A., Marchell R.M., Mascelli M.A., Piantone A., Barnathan E.S., Petty K.J. i inni:** Molecular profiling and gene expression analysis in cutaneous sarcoidosis: the role of interleukin-12, interleukin-23, and the T-helper 17 pathway. *J Am Acad Dermatol* 2012, 66, 901-910.e2.
 9. **Scadding J.G.:** Mycobacterium tuberculosis in the etiology of sarcoidosis. *Br Med J* 1960, 2, 1617-1623.
 10. **James D.G., Neville E., Walker A.:** Immunology of sarcoidosis. *Am J Med* 1975, 59, 388-394.
 11. **Fidler H.M., Rook G.A., Johnson N.M., McFadden J.:** Mycobacterium tuberculosis DNA in tissue affected by sarcoidosis. *Br Med J* 1993, 306, 546-549.
 12. **Schlievert P.M.:** Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993, 167, 997-1002.
 13. **Cardoso J.C., Cravo M., Reis J.P., Tellechea O.:** Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study. *JEADV* 2009, 23, 678-682.
 14. **Mana J., Marcoval J., Graells J., Salazar A., Peyri J., Pujol R.:** Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997, 133, 882-888.
 15. **Lofgren S., Lundback H.:** The bilateral hilar lymphoma syndrome: a study of the relation to tuberculosis and sarcoidosis in 212 cases. *Acta Med Scand* 1952, 142, 265-273.
 16. **Mana J., Gomez-Vaquero C., Montero A., Salazar A., Marcoval J., Valverde J. i inni:** Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999, 107, 240-245.
 17. **Siltzbach L.E., James D.G., Neville E., Turiaf J., Battesti J.P., Sharma O.P. i inni:** Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974, 57, 847-852.
 18. **Mana J., Badrinás F., Morera J., Fite E., Manresa F., Fernandez-Nogues F.:** Sarcoidosis in Spain. *Sarcoidosis* 1992, 9, 118-122.
 19. **Caplan H.I., Katz W.A., Rubenstein M.:** Periarticular inflammation, bilateral hilar adenopathy and a sarcoid reaction. *Arthritis Rheum* 1970, 13, 101-111.
 20. **Romer F.K.:** Angiotensin-converting enzyme in newly detected sarcoidosis, with special references to enzyme levels in patients with erythema nodosum. *Acta Med Scand* 1980, 208, 437-443.
 21. **Stjernberg N., Cajander S., Truedsson H., Uddenfeldt P.:** Muscle involvement in sarcoidosis. *Acta Med Scand* 1981, 209, 213-216.
 22. **Carr P.L., Singer D.E., Goldenheim P., Bernardo J., Mulley A.G.:** Noninvasive testing of asymptomatic bilateral hilar lymphadenopathy. *J Gen Intern Med* 1990, 5, 138-146.
 23. **Mana J., Salazar A., Manresa F.:** Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994, 61, 219-225.
 24. **Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C.:** *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin, 2002, 1296-1302.
 25. **Rabinowitz O.L., Zaim M.T.:** A clinicopathological approach to granulomatous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 1996, 33, 588-600.
 26. **Kaiser C.A., Cozzio A., Hofbauer G.F.L., Kamarashev J., French L.E., Navarini A.A.:** Disfiguring annular sarcoidosis improved by adalimumab. *Case Rep Dermatol* 2011, 2, 103-106.
 27. **Elgart M.L.:** Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1996, 4, 109-124.
 28. **Klein J.T., Horn T.D., Forman J.D., Silver R.F., Teirstein A.S., Moller D.R.:** Selection of oligoclonal V-beta specific T cells in the intradermal response to Kveim-Siltzbach reagent in individuals with sarcoidosis. *J Immunol* 1995, 154, 1450-1460.
 29. **Spiteri M.A., Matthey F., Gordon T., Carstairs L.S., James D.G.:** Lupus pernio a clinico-radiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985, 112, 315-322.
 30. **Sharma O.M.P.:** Cutaneous sarcoidosis: clinical features and management. *Chest* 1972, 61, 320-325.
 31. **Sharma O.P.:** Sarcoidosis of the skin. [w]: *Dermatology in general medicine*. T.B. Fitzpatrick, A.Z. Eisen, K. Wolff, I.M. Freedberg, K.F. Austen (red.), McGraw Hill, New York, 1993, 2221-2228.
 32. **Neville F., Mills R.G.S., Jash D.K., Mac Kinnon D.M., Carstairs R.S., James D.G.:** Sarcoidosis of the upper respiratory tract and its association with lupus pernio. *Thorax* 1976, 31, 660-664.
 33. **James D.G., Neville E., Stiltzbach L.E., Turiaf J., Battesti J.P., Sharma O.P. i inni:** A world wide review of sarcoidosis. *Ann NY Acad Sci* 1976, 278, 321-334.
 34. **Wu M.C., Lee J.Y.:** Cutaneous sarcoidosis in southern Taiwan: clinicopathologic study of a series with high proportions of lesions confined to the face and angioid lupod variant. *JEADV*, 2012 Feb 20. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04473.x.
 35. **Dalle Vedove C., Colato C., Girolomoni G.:** Subcutaneous sarcoidosis: report of two cases and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011, 30, 1123-1128.
 36. **Marcoval J., Mana J., Moreno A., Peyri J.:** Subcutaneous sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2008, 26, 553-556.
 37. **Darier J., Roussy G.:** Un cas de tumeurs benignes multiples (sarcoidosis soucutanees ou tuberculides nodulaires hypodermiques). *Ann Dermatol Syphiligr* 1904, 5, 144-149.
 38. **Heller M., Soldano A.C.:** Sarcoidosis with subcutaneous lesions. *Dermatol Online J* 2008, 14, 1.
 39. **Marcoval J., Mana J., Moreno A., Peyri J.:** Subcutaneous sarcoidosis: clinicopathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2008, 153, 790-794.
 40. **Kemer M., Yiv M., Abu-Raza F., Horowity E., Royenman D.:** Subcutaneous sarcoidosis with neurological involvement: an unusual combination. *JMAJ* 2008, 10, 428-430.
 41. **Brzeźński P.:** Sarkoidoza płucna współistniejąca z sarkoidozą podskórną i chorobą Mikulicza. *Przegl Dermatol* 2011, 98, 529-530.
 42. **Rogers C.J., Romagosa R., Vincek V.:** Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50, 649-650.
 43. **Dziankowska-Bartkowiak B., Dadoush D., Sysa-Jędrzejowska A.:** Sarkoidoza układowa ze zmianami skórnymi w bliznach pourazowych - opis przypadku. *Przegl Dermatol* 2002, 89, 391-393.
 44. **Collins P., Evans A.T., Gray W., Levison D.A.:** Pulmonary sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction. *Br J Dermatol* 1994, 130, 658-662.
 45. **Van Bernal J.F., Sanches-Quevado M.C., Corral J., Campos A.:** Cutaneous sarcoidosis and foreign bodies: an electron probe microanalytic study. *Arch Pathol Lab Med* 1995, 119, 471-474.
 46. **Greer K.E., Harman L.E., Kayne A.L.:** Unusual cutaneous manifestations of sarcoidosis. *South Med J* 1977, 70, 666-668.
 47. **Gange R.W., Smith N.P., Fox E.D.:** Eruptive cutaneous sarcoidosis of unusual type. *Clin Exp Dermatol* 1978, 3, 299-306.
 48. **Shmunis E., Lantis R.L., Hurley H.J.:** Verrucous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1970, 102, 665-669.

49. **Morrison J.G.L.:** Sarcoidosis in a child presenting as an erythroderma with keratotic pinpoints and palmar pits. *Br J Dermatol* 1976, 95, 93-97.
50. **Ferrandiz C.:** Sarcoidosis cutanea. [w:] Sarcoidosis. F. Bardinas, J. Morena (red.), Ediciones Doyma, Barcelona, 1989, 171-187.
51. **Wong S., Pearce C., Markiewicz D., Sahota A.:** Seasonal cutaneous sarcoidosis: a photo-induced variant. *Photoderm Photoimmunol Photomed* 2011, 27, 156-158.
52. **Kelley B.P., Dornechia E.G., LeLeux T.M., Hsu S.:** Ichthyosiform sarcoidosis: a case report and review of the literature. *Dermatol Online J* 2010, 16, 5.
53. **Dhaille F., Viseux V., Caudron A., Dadban A., Tribout C., Boumier B. i inni:** Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. *Dermatology* 2010, 220, 234-237.
54. **Rochelle Robicheaux C., Lyman J., Zakem J., Mallepalli J., Lindsey S., Quinet R.:** Tumor necrosis factor-alpha antagonist-induced sarcoidosis. *J Clin Rheumatol* 2010, 16, 274-279.
55. **Marcella S., Welsh B., Foley P.:** Development of sarcoidosis during adalimumab therapy for chronic plaque psoriasis. *Austral J Dermatol* 2011, 52, e8-e11.
56. **Denys B.G., Bogaerts Y., Coenegrachts K.L., de Vriese A.S.:** Steroid-resistant sarcoidosis: is antagonism of TNF-alpha the answer? *Clin Sci* 2007, 112, 281-289.
57. **Boughman R.P., Costabel U., du Bois R.M.:** Treatment of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008, 29, 533-548.
58. **Doty J.M., Mazur J.E., Judson M.A.:** Treatment of sarcoidosis with infliximab. *Chest* 2005, 127, 1064-1071.
59. **Reddy R.R., Kumar B.M., Harish M.R.:** Cutaneous sarcoidosis - a great masquerader: a report of three interesting cases. *Ind J Dermatol* 2011, 56, 568-572.
60. **Young R.J., Gilson R.T., Yanase D., Elston D.M.:** Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001, 40, 249-253.
61. **Jabłońska S., Chorzelski T.:** Histopatologia skóry. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1965, 224-228.
62. **Ball N.J., Kho G.T., Martinka M.:** The histologic spectrum of cutaneous sarcoidosis: a study of twenty-eight cases. *J Cut Pathol* 2004, 31, 160-168.
63. **Mangas C., Fernandez-Figueras M.T., Fite E., Fernandez-Chico N., Sabat M., Ferrandiz C.:** Clonal spectrum and histological analysis of 32 cases of specific cutaneous sarcoidosis. *J Cut Pathol* 2006, 33, 772-777.
64. **Cardoso J.C., Cravo M., Reis J.P., Tellechea O.:** Cutaneous sarcoidosis: a histopathological study. *J EADV* 2009, 23, 678-682.
65. **Jabłońska S., Dąbrowska-Proclawska H.:** Nowa odmiana sarkoidozy - ziarniniak (sarkoid) olbrzymiokomórkowy. *PTL* 1952, 8, 3-23.
66. **Langner A., Stąpór W., Ambroziak M., Welz K.:** Sarkoidoza olbrzymiokomórkowa - drugi przypadek opisany w piśmiennictwie polskim. *Przegl Dermatol* 2000, 87, 353-356.
67. **Rosińska-Borkowska D., Chądzyńska M., Ruskowska L., Kuligowski M.:** Sarkoidoza u 4-letniego dziecka. *Przegl Dermatol* 1991, 78, 179-185.
68. **Marcoval J., Mana J., Rubio M.:** Specific cutaneous lesions in patients with systemic sarcoidosis: relationship to severity and chronicity of disease. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 739-744.
69. **Veien N.K., Stahl D., Brodhagen H.:** Cutaneous sarcoidosis in Caucasians. *J Am Acad Dermatol* 1987, 16, 534-540.
70. **Olive K.E., Kataria Y.P.:** Cutaneous manifestations of sarcoidosis. Relationship to other organ system involvement, abnormal laboratory measurements, and disease course. *Arch Int Med* 1985, 145, 1811-1814.
71. **Hanno R., Needelman A., Eiferman R.A., Callen J.P.:** Cutaneous sarcoidal granuloma and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981, 117, 203-207.
72. **James D.G.:** Course and prognosis of sarcoidosis. *Am Rev Resp Dis* 1961, 84, 66-70.
73. **Maj J., Nowicka D., Hrynciewicz-Gwóźdź A., Ploter-Niezgoda E.:** Rozsiana drobnoguzkowa sarkoidoza wyprzedzająca sarkoidozę węzłów chłonnych obwodowych. *Przegl Dermatol* 2007, 94, 23-26.
74. **Manz L.A., Rodman O.C.:** Reappearance of quiescent scar sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1993, 129, 105-108.
75. **Caro I.:** Scar sarcoidosis. *Cutis* 1983, 32, 531-533.
76. **Ahmed I., Harshad S.R.:** Subcutaneous sarcoidosis: is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol* 2006, 54, 55-60.
77. **Hyas E.N., Heymann W.R.:** Sarkoidoza. [w:] Leczenie chorób skóry. M.G. Lebowitz, W.R. Heymann, J. Berth-Jones, L. Coulson (red.), Elsevier Urban&Partner, Wrocław, 2009, 260.
78. **Katoh N., Mihara H., Yasuno H.:** Cutaneous sarcoidosis successfully treated with topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2002, 147, 154-156.
79. **Gutzmer R., Volker B., Kapp A., Werfel T.:** Successful topical treatment of cutaneous sarcoidosis with tacrolimus. *Hautarzt* 2003, 54, 1193-1197.
80. **Chmielewska A., Chciałowski A., Paluchowska E., Czarnicka I., Zabielski S.:** Sarkoidoza skórna i płucna - nowe możliwości leczenia miejscowego. *Przegl Dermatol* 2007, 94, 593-597.

Otrzymano: 27 IV 2012 r.

Zaakceptowano: 17 V 2012 r.