

Kožní projevy sarkoidózy

MUDr. Denisa Tomanová

Dermatovenerologické oddělení FN Brno

Sarkoidóza je systémové zánětlivé neinfekční granulomatózní onemocnění, které postihuje především plíce. Kožní postižení bývá přítomno asi ve třetině případů. Přestože u řady nemocných dochází ke spontánnímu hojení bez následků, může sarkoidóza vést ke vzniku granulomů v různých tkáních a později k vazivové přestavbě této poškozené tkáně. V současné době umíme sarkoidózu poměrně dobře diagnostikovat i léčit její příznaky, ale jen s obtížemi odpovídáme na otázku, co nemoc způsobuje a co je příčinou její velké klinické variability.

Klíčová slova: akutní sarkoidóza, chronická sarkoidóza, granulom, erythema nodosum, diagnostika, terapie.

Skin symptoms of sarcoidosis

Sarcoidosis is a systemic inflammatory non-infectious granulomatous disease that affects mainly lungs. Skin involvement is present in about a third of cases. However, many patients are healed spontaneously without any consequences, sarcoidosis can lead to a formation of granulomas in various tissues, later to a tissue remodeling and finally to a destruction of the tissue. Currently, we are able to diagnose and treat sarcoidosis quite well, but we are facing difficulties answering the question of what causes the disease and its great clinical variability.

Key words: acute sarcoidosis, chronic sarcoidosis, granuloma, erythema nodosum, diagnostics, therapy.

Úvod

Sarkoidóza je systémové zánětlivé neinfekční granulomatózní onemocnění, které postihuje především plíce. Vede ke vzniku granulomů v různých tkáních a později k vazivové přestavbě této poškozené tkáně, nicméně u řady nemocných pozorujeme tendenci ke spontánnímu hojení bez následků (1).

Onemocnění bylo poprvé popsáno Jonathanem Hutchinsonem v r. 1877. Historický název sarkoidózy z přelomu 19. a 20. století je morbus Besnier-Boeck-Schaumann podle trojice lékařů, kteří se chorobou zabývali – byl to Francouz E. H. Besnier (1890), Nor C. P. M. Boeck (1899) a Švéd J. N. Schaumann (1917). Současný název onemocnění je odvozen z řeckých slov sarx-sarcos (maso) a eidos (podoba) a vychází z popisu prvních patologů, kteří změny v postižených orgánech přirovnávali k syrovému masu, resp. k sarkomům.

Epidemiologie

Sarkoidóza postihuje více ženy, a to zejména ve věkové kategorii do 50 let. Je pozorován celosvětový výskyt se zvyšující se prevalencí od jihu směrem k severkým zemím (2) – v Evropě jsou sarkoidózou nejvíce postiženi obyvatelé Skandinávie. Ve světě je dále pozorován vyšší výskyt u černošské populace žijící v USA. Je popsán i sporadický familiární výskyt. Prevalence v České republice se odhaduje přibližně 60/100 000.

Etiopatogeneze

Příčina sarkoidózy nebyla dosud jednoznačně prokázána. Pravděpodobně se jedná o škodlivinu vnějšího prostředí schopnou v geneticky predisponovaném terénu vyvolat charakteristickou imunitní reakci (3). Vzhledem k histologické podobnosti sarkoidózy s tuberkulózou bylo dlouho pátráno po infekční příčině (zejména bakteriální – typické i atypické mykobakterie,

dále cutibacterium/propionibacterium/acnes), ale zatím se toto nepodařilo jednoznačně prokázat. V potaz přicházejí zevní toxické vlivy (beryllium, křemičitý minerální prach, hliník a zirkon z kosmetických přípravků, výplňové materiály) i vnitřní genetické vlivy (je pozorována asociace s alelou HLA-DRB1 a familiární výskyt cca 4 %). Je zvažován rovněž autoimunitní proces, protože často bývá zjištěna pozitivita některých autoprotilátek (zejména antinukleárních – ANA). Žádná specifická autoprotilátka však dosud nebyla detekována.

V patogenezi se tedy uplatňuje (4) spolupůsobení environmentálních i vnitřních faktorů vedoucích k zánětlivé odpovědi blízké reakci typu Th1: dosud neznámý antigen je zachycen makrofágy a předán T-lymfocytům (subpopulaci Th1 CD4+). Th1 cytokiny (zejména IL-2, IFN-γ) vedou ke stimulaci B-lymfocytů a hypergamaglobulinemii. Chemotaktický faktor monocytů

(MCF) atrahuje monocyty z cirkulace do tkání, kde se mění v makrofágy a ty se dále mění na mnohojaderné a epiteloidní buňky. Akumulací těchto změněných makrofágů a lymfocytů dochází v různých tkáních k tvorbě nekaseifikujících granulomů – sarkoidóza je řazena mezi tzv. granulomatózní onemocnění.

Klinická manifestace

Sarkoidóza nemusí činit žádné obtíže a může být náhodným nálezem při rentgenovém vyšetření hrudníku. U většiny pacientů však způsobuje následující klinické projevy (5, 6):

Kůže

Kůže bývá postižena přibližně u třetiny nemocných se sarkoidózou, jde o velmi pleomorfní nespecifické projevy, nejčastějším z nich je erythema nodosum se symetrickým výskytem červenohnědých uzlů na obou bérkách – u těchto projevů je potřeba vždy na sarkoidózu myslet a příslušnými vyšetřeními ji vyloučit, bývá přítomno hlavně v akutně probíhajících případech postižení plic (Löfgrenův syndrom – viz níže). Histologicky se jedná o septální panikulitidu (nikoli granulomatózní zánět). Mezi další nespecifické projevy patří nejrůznější exantémy napodobující parainfekční a toxoalergické reakce, erythema exsudativum multiforme a další. Dále mohou být přítomny kalcifikace a otoky dolních končetin.

Specifické projevy jsou histologicky charakterizované sarkoidním granulomatózním zánětem. Rozlišujeme několik forem:

Nodulární forma (plaková, ložisková, velkouzlová) – jedná se o výskyt červenofialových uzlů a plaků o průměru 2–3 cm (nezřídka i více) s predilekčním výskytem na obličeji, nad extensory končetin, na zádech a hýždích. Projevy nebývají příliš početné, ale nabývají větších rozměrů s postupnou regresí granulomu v centru, takže vzniká anulární či circinární konfigurace. Při vitropresi mají projevy podobné jako u kožní tuberkulózy žlutohnědé zbarvení („barva jablечného pyré“ – tzv. lupoidní příznak). Asociace s plicním postižením je častá.

Lupus pernio – jde o lividní zbarvení tváří a nosu připomínající oznoženiny. Tato forma má závažnější průběh, bývá asociována s postižením drobných kloubů rukou a postižením horních cest dýchacích. Navíc samotný kožní projev může mít chronicky destruyjící průběh závažný mj. z kosmetického hlediska.

Obr. 1. Erythema nodosum



Angiolupoid – chronicky probíhající forma postihující především obličej s výraznými teleangiektaziemi na povrchu lézí.

Papulózní forma (malouzlová) – jde o červenohnědé až lividní makuly či papuly do 10 mm, spíše menší. Častěji se vyskytuje u černé rasy. Odeznívá obvykle za vzniku pozánětlivých hyperpigmentací. Mnohočetný výskyt těchto projevů se nazývá diseminovaná malouzlová forma (miliární sarkoidóza).

Podkožní forma (Darrierova-Roussyho nemoc) – jde o vzácný výskyt sarkoidních granulomů v podkožním tuku, což se klinicky projevuje vtažením povrchových struktur. Charakteristická je palpační bolestivost.

Zvláštní formou je sarkoidní granulom v jizvě – v místě poranění (drobná traumata, staré tetováže, kožní biopsie apod.) je u pacientů se sarkoidózou pozorována obecně zvýšená tendence k tvorbě granulomů.

Současně bývá přítomno postižení adnex: ve křtici pozorujeme erytém, deskvamaci i různé typy alopecií. Nehtové ploténky mohou být ztlustělé, s rýhováním a změnou barvy. Někdy dochází až k onycholýze. Může být přítomno i postižení sliznic, zejména v dutině ústní nebo v anogenitální oblasti.

Jiné orgánové manifestace

Mezi nespecifické prodromální projevy patří únava, úbytek hmotnosti, letargie, subfebrilie až febrilie a zhoršení celkového stavu.

Zdaleka nejčastějším orgánem postiženým při sarkoidóze (až 90 % pacientů) je respirační trakt. Může jít o postižení horních i dolních cest dýchacích, ale nejčastěji jde přímo o intersticiální plicní proces vedoucí v pokročilých stádiích až k fibróze. Mezi typické respirační příznaky patří suchý dráždivý kašel, dušnost, výjimečně bolesti na hrudi. Bilaterální hilová lymfadenopatie je typická pro Löfgrenův syndrom (viz níže), ale není výjimkou i postižení periferních lymfatických uzlin (krčních, axilárních či tříselných – až ve 30 %) a vzácně může dojít i ke splenomegalii.

Druhým nejčastějším orgánovým postižením (80 % pacientů) je onemocnění gastrointestinálního traktu, a to zejména postižení jater projevující se elevací jaterních testů a hepatomegalii. Postižení dalších částí GIT je vzácné (postižení slinných žláz, poruchy pasáže).

Asi u čtvrtiny pacientů se sarkoidózou dochází k postižení očí (uveitida, glaukom, exoftalmus, konjunktivitida); pacienti si většinou stěžují na pálení a bolestivost očí, vzácněji přímo na zhoršení zraku. Ostatní orgánové manifestace jsou vzácnější, patří mezi ně postižení centrálního nervového systému (epileptické paroxysmy, poruchy hybnosti a chování, meningitida), postižení ledvin (hyperkalciurie, nefrolitiáza, nefrokalcinóza, selhání ledvin), postižení srdce (infiltrace převodního systému, dysrytmie, akutní koronární syndrom), postižení pohybového aparátu (artritidy, kostní osteolytické cysty distálních článků prstů u lupus pernio, myalgie).

Obr. 2–7. Sarkoidní granulom v jizvě – projevy sarkoidózy ve starší jizvě po poškrábání kočkou, obr. 2 – stav před léčbou, obr. 3–7 postupné zlepšení po lokální aplikaci methylprednisolonu v krému v průběhu následujících 12 měsíců



Syndromy

Löfgrenův syndrom charakterizuje bilaterální hilová lymfadenopatie, erythema nodosum, febrilie, artralgie (nejčastěji postiženy hlezenní klouby s otokem kolem kotníků) a současně negativita kožní tuberkulinové reakce. Obvykle jde o onemocnění s dobrou prognózou a spontánním vyléčením, nicméně někdy může intersticiální postižení plic progredovat až do plicní fibrózy, která vede k respirační insuficienci, v krajním případě až ke vzniku cor pulmonale.

Blauův syndrom charakterizují familiární sarkoidní granulomy v kůži, očích a kloubech.

U **Heerfordtova syndromu** je přítomna paréza n. facialis, uveitida, zvětšení příušní žlázy bilaterálně a febrilie.

Jünglingův syndrom představují cysty distálních článků prstů (ostitis multiplex cystoides).

U **Mikulitzova syndromu** pozorujeme bilaterální zduření příušních a submandibulárních žláz s xerostomií (tento syndrom provází i jiné nemoci – leukemie, lymfomy).

Podle průběhu rozlišujeme akutní sarkoidózu s febriliemi, artralgiemi, erythema nodosum a bilaterální hilovou lymfadenopatií – prognóza této formy je obecně dobrá, až v 80 % dochází ke spontánní remisi. Za chronické se obvykle onemocnění považuje tehdy, trvá-li alespoň dva roky – u chronické sarkoidózy pozorujeme pozvolný nástup respiračních a dalších příznaků, prognóza je horší.

Diagnostika

Základem určení diagnózy sarkoidózy je **klinický obraz** (viz výše) a histopatologické vyšetření.

Histologicky je typický výskyt dobře ohraničeného granulomu od papilární dermis kdekoli hlouběji až do tuku, v centru granulomu obvykle nebývá nekróza (na rozdíl od tuberkulózy), naopak bývají přítomny obrovské mnohоядерné buňky, které obsahují Schaumannova tělíska (kulaté vápníkové inkluze, v barvení hematoxylin-eosin namodralé) a asteroidní tělíska (hvězdicovitě narůžovělé eozinofilní inkluze). Granulomy jsou obklopeny jen řídkým lymfocytárním infiltrátem, proto se označují jako tzv. nahé granulomy. Změny epidermis nejsou typické, ale mohou druhotně

vznikat. Navzdory tomuto typickému obrazu se v praxi můžeme setkat s řadou přechodných nálezu – v některých případech mohou mít sarkoidní granulomy v centru nekrózu, jindy mohou být obklopeny výraznějším infiltrátem.

Sarkoidóza je zánětlivé onemocnění, proto v **laboratorním vyšetření** (7) typicky pozorujeme elevaci zánětlivých parametrů (zvýšená sedimentace erytrocytů, elevace CRP). V krevním obraze může docházet ke snížení počtu erytrocytů i leukocytů (anémie chronických onemocnění, leukopenie, lymfopenie), někdy může být přítomna eozinofilie. Kromě výše zmíněného zvýšení jaterních testů můžeme dále pozorovat zvýšení cirkulujících imunokomplexů, imunoglobulinů, alkalické fosfatázy, kyseliny močové. Rovněž pozorujeme hyperkalcemii a hyperkalciurii jako následek tvorby vitamínu D3 v granulomech. Až v 60 % bývá přítomna elevace sérového angiotensin konvertujícího enzymu (sACE), který je produkován v epiteloidních buňkách granulomů – nejde však o specifický diagnostický marker, neboť může být přítomen i u jiných onemocnění. Význam má zejména k monitoraci onemocnění. Cca ve třetině případů bývá pozitivita antinukleárních protilátek (ANA).

Z **dalších vyšetřovacích metod** se v rámci diagnostiky a klasifikace plicního postižení využívá RTG hrudníku, resp. HRCT. Dále může pneumolog indikovat funkční vyšetření a plicní biopsii (nejčastěji bronchoskopickou cestou). Další vyšetření pak ordinují příslušní odborníci dle ostatní orgánové manifestace (oftalmolog, kardiolog, neurolog a další).

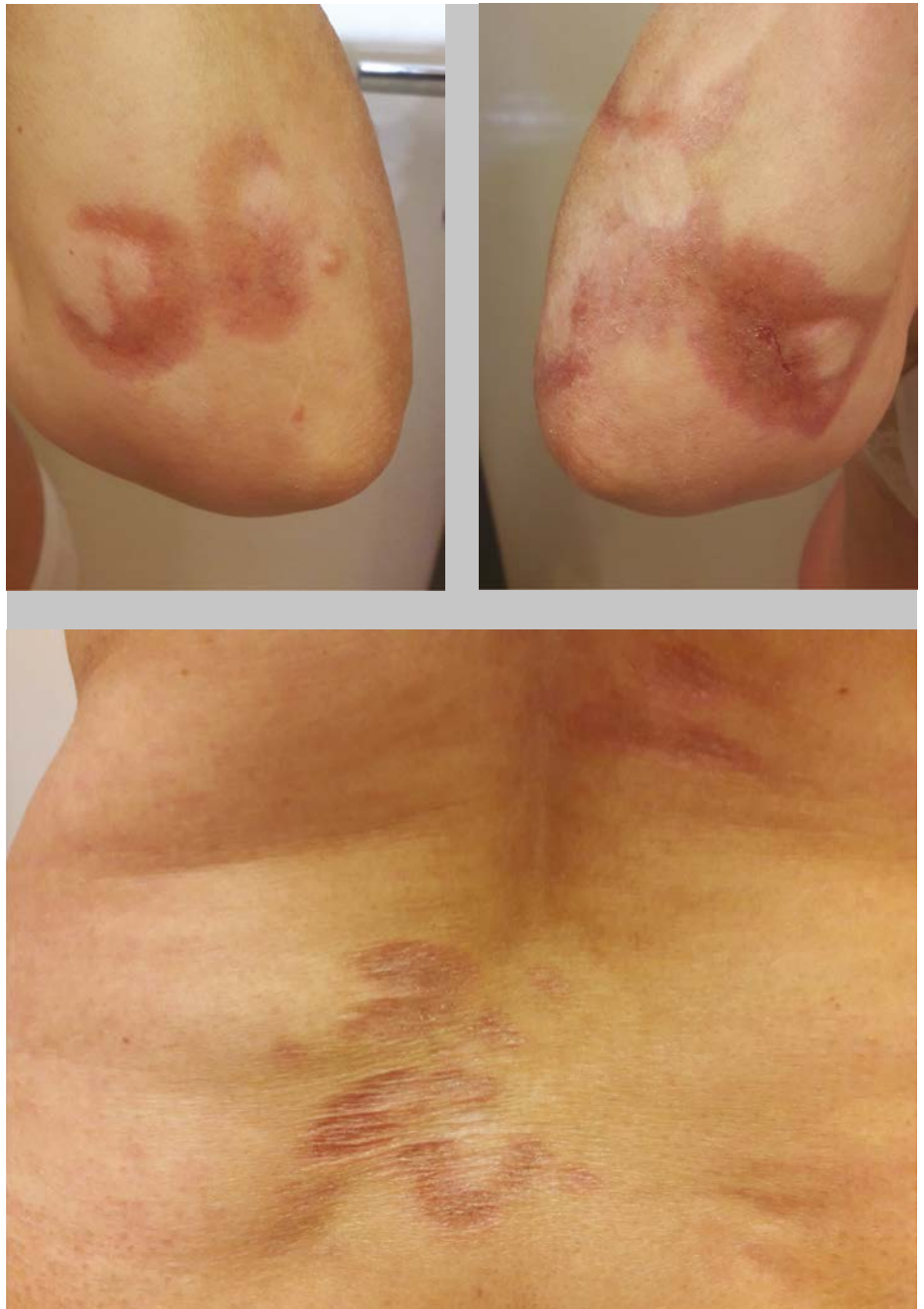
Při kožních projevech sarkoidózy diferenciatně diagnosticky zvažujeme jiné granulomatózní dermatózy, jako granuloma annulare, necrobiosis lipoidica, granuloma faciale, lupoidní rosaceu, tuberkulózu, event. T-buněčné kožní lymfomy.

Léčba kožních projevů

Léčba sarkoidózy je individuální podle klinických projevů a laboratorních vyšetření. V počátečních stádiích může nemoc někdy i sama spontánně odeznít.

Při lokalizované kožní formě používáme místní léčbu – v doporučeních jsou na prvním místě silné kortikosteroidy (mohou být aplikovány do okluze či intralezionálně). Dále literatura uvádí v tzv. off-label indikaci topické imunomodulátory (takrolimus).

Obr. 8–10. Anulární, circinární až bizarní konfigurace ložisek nodulární sarkoidózy v důsledku regrese granulomu v centru



U bolestivých projevů (zejména při erythema nodosum s postižením hlezenních kloubů) podáváme celkově nesteroidní antiflogistika (ibuprofen, nimesulid).

U závažnějších forem pak volíme celkovou imunosupresivní léčbu – lékem volby jsou kortikosteroidy, a to metylprednisolon v denní dávce 32 mg nebo prednison v denní dávce 40 mg. Nezbytné je velmi pozvolné snižování denních dávek až na udržovací dávku 5–10 mg/den nejen z důvodu tachyfylaxe, ale i jako prevence vzniku recidiv, k nimž dochází nejčastěji do 2 let od ukončení léčby. Doba léčby je udávána 6–24 měsíců, ale zatím není stanoveno labora-

torní ani jiné kritérium, které by jednoznačně určilo optimální dobu ukončení léčby. Z dalších preparátů jsou (zejména jako kortikoidy šetřící léky, tedy léky umožňující snížení celkových dávek kortikosteroidů) uváděna antimalarika (chlorochin, hydroxychlorochin), methotrexát, azathioprin nebo cyklofosfamid. Z dalších léčebných možností lze uvést mykofenolát mofetil či inhibitory-TNF α . Jejich užití je opodstatněno pozorováním, že při perzistenci aktivního onemocnění dochází ke zvýšené produkci cytokinu TNF α . Pozitivní efekt infliximabu jako anti-TNF α preparátu byl u sarkoidózy potvrzen několika studiemi, nicméně k rutinnímu použití

nebyl zatím uvolněn. Naopak u dalšího anti-TNF α preparátu etanerceptu byl paradoxně popsán nový vznik sarkoidózy jako nežádoucí účinek tohoto léku.

Monitoring a prognóza

Doporučená frekvence kontrol je 3–6 měsíců s přihlédnutím k individuálnímu průběhu. Sledujeme vývoj klinického obrazu kožních lézí, případně sACE jako ukazatel průběhu onemocnění (viz výše). Je vhodné kontrolovat hladinu

vápníku v krvi i moči. Při celkové kortikoidní terapii je nezbytné sledovat glykemii a hladinu iontů v krvi (zejména kalium), dále krevní obraz. Kontroly by měly probíhat pravidelně ještě minimálně 3 roky po ukončení celkové léčby. Je nutná spolupráce s dalšími specialisty, zejména pneumology.

Prognóza je vcelku příznivá – k úmrtí dochází pouze v 1–5 % případů, a to nejčastěji v důsledku plicních komplikací. Kožní projevy se hojí až v 80 % případů ad integrum.

Závěr

Sarkoidóza je granulomatózní onemocnění plic, kůže a dalších orgánů, na které je potřeba myslet u řady nevyjasněných případů nespecifických kožních projevů, zejména erythema nodosum se zvýšenými teplotami, chronickou únavou, vleklým kašlem. Při potvrzení diagnózy kožní sarkoidózy je i u pacienta bez zjevného postižení respiračního traktu nezbytné odeslat ho k pneumologovi k vyloučení potenciálně závažných plicních projevů a je nezbytná další mezioborová spolupráce.

LITERATURA

1. Štokr J, et al. Dermatovenerologie, Galén 2008, 239-241.
2. Braun-Falco O, et al. Dermatológia a venerológia, Osve-ta 2001, 1126–1132.
3. Jůzlová K. Sarkoidóza, Čes Dermatoven, 2016, 6, 161–163.
4. Saidha S, Sotirchos ES, Eckstein C. Etiology of Sarcoido-sis: Does Infection Play a Role?, Yale J Biol Med., 2012 Mar; 85(1): 133–141, on-line 2012 Mar 29 – dostupné na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3313528/#>
5. Lacina L, et al. Sarkoidóza, Čes.-slov.Derm, 2009, 303-317.
6. Röcken M, et al. Kapesní atlas dermatologie, Grada 2018, 194–195.
7. Kolek V, et al.: Sarkoidóza – známé a neznámé, Avicenum 1998, 239.
8. Paťavová V, et al. Sarkoidóza – případ s málo obvyklými kli-nickými projevy, Čes.-slov.Derm, 2012, 87, 184–187.
9. Poláčková Z. Případ sarkoidózy s neobvyklou klinickou ma-nifestací, Dermatol. praxi, 2014, 8, 115–117.