

Hudsarkoidos

Marianne Alton och Anders Eklund

Förekomst

Hudförändringar vid sarkoidos uppträder hos 20-25 % av patienterna och oftast samtidigt med andra sarkoidosmanifestationer [1,2]. Typ och förekomst av hudförändringar påverkas av rastillhörighet och kön och har olika prognostisk innebörd. Hudförändringar är vanligare hos kvinnor än hos män. De kan vara av ospecifik typ – erythema nodosum, EN – eller specifika med åtföljande granulombildning [1-6].

I en tidig svensk studie hade 25 % av sarkoidospatienterna EN [7]. I ett nordiskt material hade 18% av patienterna EN (26% av kvinnorna och 10 % av männen) och 6% hade specifika hudförändringar [8]. I en internationell studie hade 16% av patienterna EN och 7 % andra hudförändringar [9]. EN är särskilt vanligt vid akut sarkoidos och hos yngre kvinnor [1,2]. I ACCESS-studiens (A Case Control Etiologic Study of Sarcoidosis) uppföljning efter två år av patienter med sarkoidos i USA var hudförändringar den vanligast förekommande organ-manifestationen [10].

Ungefär en tredjedel av patienterna med hudsarkoidos har vid debuten enbart hudförändringar. De tenderar dock att utveckla andra organengagemang månader till år efteråt. Detta bör behandlande läkare vara uppmärksam på. Å andra sidan kommer hudlesionerna hos vissa sarkoidospatienter först efter en längre tids sjukdom. Generellt sett kan sägas att sarkoidospatienter med hudförändringar får sin diagnos tidigare än de som inte har hudmanifestationer.

Patologi

Vid sarkoidos kan ospecifika hudförändringar uppträda och då i regel som erythema nodosum (EN). Om biopsi utförs ses enbart ospecifika vaskulitförändringar varför biopsi ej rekommenderas. Om EN uppträder isolerat skall olika differentialdiagnoser övervägas [6]. Specifika förändringar kan uppträda med kliniskt mycket varierande utseende. Biopsi visar epiteloïdcellsgranulom utan nekroser och med varierande mängd fibros och kan vara till stor diagnostisk hjälp [2,3,11]. Om bilden är svårbedömd och särskilt om inte sarkoidosdiagnosen är verifierad med biopsi från annat organ bör hudläkare konsulteras.

Klinisk bild

Den viktigaste åtgärden för att diagnostisera hudsarkoidos är förstås en ordentlig inspektion av hudkostymen. Vid EN är förändringarna ofta uppenbara medan andra förändringar kan vara mycket diskreta till utseendet och ge få eller inga symtom. De kan dock ofta erbjuda ett lättillgängligt sätt att konfirmera diagnosen på. Hos enstaka patienter finns det anledning att leta efter extratorakala sarkoidosmanifestationer med scintigrafisk teknik och ibland iakttas då hudförändringar [12]. Detta är dock inte en vedertagen metod för att diagnostisera hudsarkoidos.

Ospecifika hudförändringar

Erythema nodosum (Figur 1) är den i särklass vanligaste formen av hudengagemang vid sarkoidos. EN uppträder i form av symmetriska, ömmande röda-blåröda, varma svullnader på underbenens framsidor. Knölna kan vara ett par cm i diameter men också vara större och konfluerande och ha mer omfattande utbredning än underbenens framsidor. Artralgi och fotledsartriter uppträder ofta samtidigt och då framför allt i fotlederna. EN är ofta ett

delfenomen i Löfgrens syndrom och förenad med god prognos. Tillståndet debuterar oftast på våren och klingar spontant av inom 3-6 veckor. Det recidiverar mycket sällan [1,3-5].

Andra typer av ospecifika hudförändringar eller symtom kan i sällsynta fall förekomma såsom erythema multiforme, förkalkningar och pruritus [5].



Figur 1. Erythema nodosum på underbenens framsidor

Specifika hudförändringar

Hos patienter med känd sarkoidos anses följande hudförändringar vara säkra sarkoidosmanifestationer: lupus pernio, annulära förändringar, plack och förändringar där biopsi visat typiska granulom [6].

Lupus pernio (Figur 2), som oftast ses hos äldre kvinnor, är den tydligaste specifika hudmanifestationen vid sarkoidos och så typisk att biopsi inte brukar behövas. Vid denna hudförändring ses purpurfärgade, blåroda, nodulära eller plackliknande förändringar med näsan som predilektionsställe. Förändringar kan även uppträda på kinder, ytteröron och ibland på andra ställen på kroppen. Lupus pernio manifestationer är kroniska och ofta associerade med fibrotiserande lungförändringar samt med förekomst av granulom i övre luftvägar och

tårkörtlar, samt med bencystor/bendestruktion och njurengagemang. Nasala ulcerationer kan uppträda [2,4-6,11].



Figur 2. Lupus pernio

Makulopapulära och nodulära lesioner är de vanligaste formerna av specifika hudförändringar och är vanligen rödbruna till purpurfärgade och ofta mindre än en cm i diameter.

Förändringarna sitter ofta i ansikte, på övre delen av ryggen och extremiteterna. Vid diascopi (tryck med en glasskiva) noteras en äppelgeléfärg. Dessa lesioner kan uppträda såväl vid akut sarkoidos som vid subakuta och kroniska former samt vara enstaka eller uppträda i stor mängd. De kan gå tillbaka men också recidivera. Ärrbildning är inte ovanlig [2,4,13].

Plack (Figur 3) är runda till ovala, rödbruna till blåaktiga, vanligen upphöjda och indurerade förändringar. Dessa uppträder i ansiktet, på rygg, skuldror, armar och glutealt. Placken blir ofta bestående och är inte sällan associerade med kronisk sarkoidos [2,4,11]



Figur 3. Plackbildning vid sarkoidos

Annulära förändringar (Figur 4) har makulopapulär karaktär, men antar en annulär form med aktiva förändringar perifert och atrofi centralt med teleangiektasier i. Dessa förändringar tenderar att bli bestående [2].



Figur 4. Annulära sarkoidosförändringar

Ärrsarkoidos. Granulomatösa förändringar kan uppträda i gamla ärr efter operationer eller efter trauma, på platsen för tidigare akne, injektioner, vaccinationer och i tatueringar. Ärren blir infiltrerade och inflammerade med en violett missfärgning. Keloid bildas. Ärrsarkoidos kan avspegla sjukdomsförloppet och gå parallellt med sjukdomens aktivitet i övrigt men även förekomma isolerat [2,4,5,13]. (Figur 5 och 6).



Figur 5. Förändrat ärr efter bukoperation



Figur 6. Keloid hos färgad sarkoidospatient

Övriga hudmanifestationer. Ulcerationer, subkutana noduli samt pigmenteringar och hypopigmenteringar har beskrivits, men är ovanliga. Alopeci och nagelsarkoidos finns också rapporterade [2,4,5] liksom psoriasislika och ichthyosa former av hudsarkoidos.

Interferon- α behandling, eventuellt i kombination med ribavirin eller amantadin, vid hepatit C kan åtföljas av en ofta övergående sarkoidoslik bild med manifestationer inte minst i huden [14]. Det har också nyligen rapporterats att kraftfull antiviral terapi hos HIV patienter kan aktivera en granulomatös reaktion i gamla tatueringar och ärr [15].

Hudbiopsi

Hudbiopsi kan eventuellt bekräfta sarkoidosdiagnosen. Icke nekrotiserande epiteloïdcellsgranulom ses oftast i dermis och ibland subkutant. För att utesluta andra orsaker än sarkoidos till förändringarna bör man leta efter mykobakterier, svamp och andra mikroorganismer. Differentialdiagnoser, vars sannolikhet delvis får vägas mot patientens bakgrund, är hudtuberkulos, syfilis, diskoid lupus erythematosus och lepromatös lepra.

Biopsin bör om möjligt inte tas på en lokalisation som tidigare varit utsatt för skrubbsår, t.ex. knäna, då främmandekroppsgranulom kan framkallas av kvarvarande partiklar.

Patologen kan med hjälp av polariserande ljus undersöka förekomsten av dubbelbrytande kristaller vid misstanke om främmandekroppsgranulom [4,11]. Fotografisk dokumentation är till hjälp vid uppföljningen.

Behandling

Erythema nodosum kräver i sig ingen behandling. Vid Löfgrens syndrom kan dock vila och icke-steroidala antiinflammatorika behövas. Undantagsvis kan en kort kur med perorala steroider vara indicerad.

Vid uppträdande av specifika sarkoidosförändringar i huden krävs som regel ingen behandling, men när hudlesionerna är misspyrdande, utbredda eller progredierar finns ibland skäl att inleda terapi. Kortikosteroider givna per os under tillräckligt lång tid och i tämligen hög dos brukar som regel ge viss minskning av flertalet hudförändringar, men lupus pernio är ofta terapieresistent. Kortisonbehandling kommer dock samtidigt att medföra betydande risk för allvarliga och oönskade bieffekter. Innan behandling inleds måste patienten därför ha detta helt klart för sig samt att terapin sannolikt kommer att behöva pågå under lång tid. Se kapitlet *Behandling och uppföljning!*

Om kontraindikation för peroral steroidbehandling finns eller om steroidsparande alternativ är önskvärt kan exempelvis metotrexat ges i dosen 7,5-15 (20) mg en gång per vecka [16]. Ett respektive två dygn efter intag av metotrexat rekommenderas att folsyra ges 5 mg per gång. Blod- och leverstatus bör initialt följas veckovis. Därefter kan kontrollerna glesas ut. Ett behandlingsalternativ är hydroxiklorokin, 200(-400) mg dagligen. Synskärpa och färgsinne ska undersökas innan behandlingen inleds och upprepas med viss regelbundenhet. Försiktighet rekommenderas vid känd njur- och/eller leverdysfunktion.

Vid misspyrdande mindre förändringar kan lokalbehandling med steroider utgöra en alternativ behandlingsform. Denna kan gärna kombineras med att området täcks med plast för att öka resorptionen lokalt [17]. Även intralesionell steroidbehandling har beskrivits.

Hypotesen att det kan finnas ett mikrobiellt agens involverat i patogenesen har föranlett olika försök med antituberkulosbehandling utan större framgång. I en öppen, okontrollerad studie har även teracyklin använts och då med viss effekt, men studien är mest att se som en observation [18].

En multinationell behandlingsstudie pågår där infliximabs effekt på hudlesioner prövas. Denna studie kan eventuellt ge stöd åt tidigare rapporter om TNF- α blockerares positiva

inverkan på denna typ av sarkoidosförändringar [19]. Tuberkulos måste alltid uteslutas innan behandling inleds.

Enstaka rapporter finns om thalidomids antiinflammatoriska och positiva effekt vid hudsarkoidos, men preparatet får endast ges på licens [20-23]. Ingen risk för graviditet får föreligga och endast lung- och/eller hudspecialister bör besluta om och kontrollera terapin.

Olika typer av lasermetoder har prövats vid hudförändringar orsakade av sarkoidos, men de är bristfälligt dokumenterade och kan i dagsläget inte rekommenderas [24,25].

Prognos

Erythema nodosum är som regel ett delfenomen i Löfgrens syndrom och förenad med god prognos. Lupus pernio, annulära och plackartade förändringar är däremot ofta förknippade med utdraget sjukdomsförlopp.

Referenser

1. English JC, Patel PJ, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725-743.
2. Epstein WL. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Resp Crit Care Med* 2002; 23:571-576.
3. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, Baughman R, Cordier JF, duBois R, Eklund A, Kitaichi M, Lynch J, Rizzato G, Rose C, Selroos O, Semenzato G, Sharma OP. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-173.
4. Måna J, Marcoval J, Graells J, Salazar A, Peyri J, Pujol R. Cutaneous involvement in sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1997; 133:882-888.
5. Giuffrida TJ, Kerdel FA. Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2002; 20:435-447.

6. Judson MA, Baughman RP, Teirstein AS, Terrin ML, Yeager JRH and the ACCESS Research Group. Defining organ involvement in sarcoidosis: the ACCESS proposed instrument. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 1999; 16:75-86.
7. Löfgren S, Stavenow S. Course and prognosis of sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1961; 84:71-73.
8. Forsén K-O, Milman N, Pietinalho A, Selroos O. Sarcoidosis in the Nordic Countries 1950-1987. *Sarcoidosis* 1992; 9:140-141.
9. Siltzbach LE, James DG, Neville E, Turiaf, J, Battesti JP, Sharma OP, Hosoda Y, Mikami R, Odaka M. Course and prognosis of sarcoidosis around the world. *Am J Med* 1974; 57:847-852.
10. Judson MA, Baughman RP, Thompson BW, Teirstein AS, Terrin ML, Rossman MD et al. Two year prognosis of sarcoidosis: the ACCESS experience. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20:204-211.
11. Veien NK. Cutaneous sarcoidosis: prognosis and treatment. *Clin Dermatol* 1986; 4:73-87.
12. Eklund A, Jacobsson H, Larsson SA, Sköld CM. Detection of extrathoracic manifestations in sarcoidosis with somatostatin analogue scintigraphy. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1997; 14:146-151.
13. Wilson NJE, King CM. Cutaneous sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1998; 74:649-652.
14. Marzouk, K, Saleh S, Kannass M, Sharma OP. Interferon-induced granulomatous lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:435-440.
15. Pascual JC, Belinchon I, Silvestre JF, Vergara G, Blanes M, Banuls J, Betlloch I, Boix V. Sarcoidosis after highly active antiretroviral therapy in a patient with AIDS. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:156-158.
16. Baughman RP, Lynch JP. Difficult treatment issues in sarcoidosis. *J Intern Med* 2003; 253:41-45.

17. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venerol* 1992; 72:69-71.
18. Bachelez H, Senet P, Cadranet J, Kaoukhov A, Dubertret L. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137:69-73.
19. Haley H, Cantell W, Smith K. Infliximab therapy for sarcoidosis (lupus pernio). *Br J Dermatol* 2004; 50:235-241.
20. Carlesimo M, Giustini S, Rossi A, Bonaccorsi P, Calvieri S. Treatment of cutaneous and pulmonary sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:866-869.
21. Nguyen YT, Dupuy A, Cordoliani F, Vignon-Pennamen MD, Lebbe C, Morel P, Rybojad M. Treatment of cutaneous sarcoidosis with thalidomide. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50:235-241.
22. Baughman RP, Judson MS, Teirstein A, Moller DR, Lower EE. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122:227-232.
23. Baughman RP, Lower EE. Newer therapies for cutaneous sarcoidosis: the role of thalidomide and other agents. *Am J Clin Dermatol* 2004; 5:385-394.
24. Grema H, Greve B, Raulin C. Scar-sarcoidosis treatment with the Q-switched ruby laser. *Lasers Surg Med* 2002; 30:398-400.
25. Young HS, Chalmers RJ, Griffiths CE, August PJ. CO₂ laser vaporization for disfiguring lupus pernio. *J Cosmet Ther* 2002; 4:87-90.