

A „Nagy Imitátor”, a sarcoidosis ritka, anuláris formája és differenciáldiagnosztikája egy eset kapcsán

The rare, annular form and differential diagnosis of sarcoidosis, of the „Great imitator”

BRUNNER ALEXANDRA DR.¹, KISS ANITA DR.², KUROLI ENIKŐ DR.¹,
HÁRSING JUDIT DR.¹, HIDVÉGI BERNADETT DR.¹, SÁRDY MIKLÓS DR.¹,
MEDVE CZ MÁRTA DR.¹

Semmelweis Egyetem, Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika, Budapest¹
Fejér Megyei Szent György Kórház, Székesfehérvár²

ÖSSZEFOGLALÁS

A sarcoidosis egy ismeretlen eredetű, gyakran multisztémás fellépésű, granulomatosus betegség. A szisztémás sarcoidosisban szenvedők 30%-ában észlelhetünk bőrtüneteket, ugyanakkor a betegség izoláltan is érintheti a bőrt, ami a bőrtünetekkel rendelkező betegek 30%-ában jellemző. A szerzők egy nőbeteg esete kapcsán kitérnek a specifikus bőrtünetek ritka megjelenési formájára, az anuláris léziókra, illetve a sarcoidosis klinikai tüneteire, diagnosztikájára és terápiájára. A szerzők felhívják a figyelmet az anuláris léziók differenciáldiagnosztikájában az egyik „Nagy Imitátor”, a sarcoidosisnak a lehetőségére, illetve sarcoidosis esetén a szisztémás érintettség kizárásának fontosságára.

Kulcsszavak:
sarcoidosis – granulomatosus betegség
– differenciáldiagnózis

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystem granulomatous disease of unknown cause. Skin lesions develop in 30% of patients with systemic sarcoidosis, while cutaneous sarcoidosis can occur without systemic involvement in 30% of patients. The authors describe one of the rare form of specific skin signs, the annular lesions in the case of a female patient and specify the clinical signs and symptoms, diagnosis and therapy of sarcoidosis. The authors draw attention to the possibility of sarcoidosis, of the “Great Imitator” in the differential diagnosis of annular lesions and also to the importance of evaluation of concomitant systemic involvement in sarcoidosis.

Key words:
sarcoidosis – granulomatosus disease
– differential diagnosis

A sarcoidosis egy ismeretlen eredetű granulomatosus betegség, mely általában multisztémás fellépésű, leggyakrabban a tüdőt érinti (1). Fokozott celluláris immunválasz jellemzi. Bőrtüneteket négy szisztémás sarcoidosisban szenvedő betegből egynél észlelhetünk (25-30%). Ugyanakkor vannak izoláltan, a bőrt érintő formák, ezek a bőrtünetekkel rendelkezők 30%-át adják (1-3). Sarcoidosis esetén predilekciós hely az arc, nyak, de például a hegyszövet bárhol érintett lehet. A bőrtüneteket specifikus és aspecifikus tünetekre osztjuk, aszerint hogy a szövettan mutatja a sarcoidosra jellemző, de rá nem specifikus granulomákat (elsajtosodást nem mutató, epitheloid sejttes, „csupasz” granuloma) vagy pedig a belszervi sarcoidosis mellett nem igazolódnak a bőrbio-

sziaiban granulomák. Leggyakoribbak a papulosus, maculopapulosus formák. Lefolyás alapján akut és krónikus formák ismertek (3). Az alábbiakban egy idős nőbeteg esetét ismertetjük, akinek krónikus bőrsarcoidosisnak megfelelő, arcon és hajás fejbőrön észlelt anuláris bőrtünetei voltak. Az anuláris léziók tünettanával több publikáció is foglalkozik, ezen betegségeket az 1. táblázat mutatja be (4-7).

Esetismertetés

A 77 éves nőbeteg 14 éve fennálló, arcon jelentkező anuláris dermatózisa miatt került osztályos felvételre.

Levelező szerző: Medvecz Márta dr.
e-mail: medvecz.marta@med.semmelweis-univ.hu

Dermatosis	Morfológiai jellemzők, jellemzők	Predilekciós hely
Tinea corporis	anuláris, erythemás plakkok; külső hámló szél, pustulakoszorú, szatellita pustulák; pozitív kálium-hidroxid preparátum hyphákkal	arc, törzs
Granuloma anulare	bőrszínű, halványvörös, félgömb alakú, sima felszínű papulák gyűrű alakban; nincs hámlás	végtagok distalis, extensor felszíne
Sarcoidosis	barnáslivid, barnászvörös, sárgásbarna plakkok vagy lapos tetejű papulák gyűrű alakban; hámlás lehet; szimmetrikus léziók	arc, nyak, hajas fejbőr
Anuláris elastolyticus óriássejtes granuloma/ actinicus granuloma	széleken erythemás, kiemelkedő, centrálisan atrophias, hypopigmentált plakkok	fej, nyak, váll, karok
Hansen-betegség/ lepra, tubercuoid forma	lividerythemás, jól körülírt maculák, plakkok; hámlással vagy anélkül; anaesthesia	törzs, végtagok
Urticaria	gírált, nagyelemű urticák, hámlás nincs	törzs, végtagok
SCLE	alig beszűrt, finoman hámló erythemás plakkok	nyak, törzs felső része, karok
Lupus tumidus	éles szélű, elevált plakkok; ritkán lehet anuláris	arc, kar
DLE	éles szélű, erősen tapadó follicularis hámlással bíró, erythemás plakkok; centrális atrófia anuláris képet kölcsönöz	arc, hajas fejbőr
Erythema anulare centrifugum	urticariform erythema; széli részek felé kiemelkedő; gyógyuló rész felé gallérszerű, apró, lemezes hámlás	törzs, proximális végtag
Erythema chronicum migrans	ovális macula, centrális gyógyulás, szúracsatorna lehet	végtagok, törzs

1. táblázat

Az anuláris léziók differenciáldiagnosztikája

Anamnézisében kezelt hypertonia, laparoskopos cholecystectomy, paroxizmális pitvarfibrilláció, gastro-oesophagealis reflux betegség, struma nodosa, uterus neoplasia miatt hysteroadnexectomia és 3 alkalommal radioterápia, illetve kétoldali cataracta opus szerepelt.

Tünetei felvételét megelőzően 14 évvel, a jobb oldali fülcimpán kezdődtek, majd 9 évre rá az arc jobb oldalára, majd 1 évre rá az orrcsúcsra terjedtek. Bőrtünetek mellett refluxra, ingerköhögésre, palpítáció-érzésre, effort diszpnóéra panaszkodott.

Felvételkor mindkét oldali fülcimpán, a bal fülkagyló antihelikális részén, mindkét orcán, a jobb szemöldök felett, az orr bal oldalán, a jobb mandibula felett, ill. a hajas fejbőrön, a bal parietális régióban 1-3 cm-es, anuláris és félköríves, hámló, barnássárga színű, közepükön atrófiás plakkok voltak láthatóak (1-4. ábra). Vitropresszióval halvány, sárgásbarna, almazselészerű képet kaptunk (5. a-c. ábra). Nyálkahártyák tünetmentesek voltak. Megnagyobbodott nyirokcsomót nem tapintottunk.

Laboratóriumi vizsgálataiban emelkedett sülyyedést (40 mm/h), triglicerid szintet (2,19 mmol/l), IgA szintet (5,37 g/l) észleltünk. Qualitatív és kvantitatív vérkép, májfunkciós és vesefunkciós értékek, CRP normál tartományban voltak. T. vizelet negatív volt. Emellett szérumszámított kalcium, ACE (56,3 U/l) szintén normál tartományban voltak. Vizeletgyűjtés során 24 órás kalcium-, összfehérje-, microalbumin-vizsgálat eltérést nem mutatott. 25-OH-D3-vitamin szérumszint alacsony volt (16,7 ng/ml). Szérumszámított elektroforézis során albumin (52,8%) arány, albumin/globulin arány (1,12) alacsonyabb, alfa₂-globulin arány (12,6%), gamma-globulin arány (21,6%) emelkedett, míg alfa₁-globulin (2,2%), béta-globulin (10,8%) normál tartományban volt. Immunfixációval monoklonális fehérje nem volt igazolható. Immunszerológia során ANA 1:40-ig gyengén pozitív. TSH, aTPO negatív.

Szövetteni vizsgálat sarcoidosisra jellemző képet írt le: az ép hám alatt körülírt, sűrű, körkörös jellegű, granulomatosus lobos beszűródés, epitheloid sejtekkel, számtalan óriássejttel, és kevés lymphocytával (ún. „csupasz” granuloma). Necrosis nem volt. A hám alatt granuloma faciale esetén jellemző, ún. Grenz-zóna nem volt észlelhető. Utóbbi a papillaris dermis gyulladástól (plazmasejtek, neutrophil, eosinophil, és lipidátoló histiocyták) megkímélt része, mely elválasztja az epidermist és az alatta lévő, gyulladástól álló, tömött infiltrátumot, mely beszűri a dermist (6. ábra).

Mantoux-próba (PPD5 tuberculin intracutan teszt) 72 órás értékelésben negatív lett. Quantiferon TB Gold IT teszt szintén negatív.

Mellkas rgt-en a tüdő nagy fokban emphysemás, mindkét csúcsban a pleura jelentősen megvastagodott és régi intenzív meszes árnyékok ábrázolódtak (7. ábra). Mellkas HRCT-n mindkét tüdőben, felső lebenyi túlsúlyal reticulonodularis eltérések voltak láthatóak (8. ábra).

Koponya rgt felvételen csontérintettség nem igazolódott. Kezek összehasonlító felvételén a csontok mérsékelt, diffúz porosisa volt észlelhető, interphalangealis arthrosis mellett.

Hasi UH-on hepatomegalia, diffúz májlézió mellett megkisebbedett vesék igazolódtak. Megnagyobbodott nyirokcsomók retroperitoneálisan, nyakon, axillákban, inguinákban nem voltak.

Szemészeti konzílium során Meibom-mirigy diszfunkciót, ill. sicca syndromát írtak le (Schirmer-teszt 1-2 mm). Sialometria során normosialivációt észleltek.

A pulmonológiai vizsgálat során légzésfunkciós értékekben, diffúziós kapacitásban lényeges eltérés nem igazolódott, és a tüdőelváltozások obszervációját javasolták fél éves kontrollal alkalmával.

Kardiológiai vizsgálat a palpítációérzést sarcoidosisal nem hozta összefüggésbe. Echocardiographia során ép jobb szívfél, enyhe mitrális



1. ábra

Felvételi status: 3 cm-es, anuláris és félköríves, hámló, barnássárga színű, közepükön atrófiás plakkok



2. ábra

Barnássárga színű plakk a bal auricularis régióban



3. ábra

Barnássárga színű plakk a jobb fülcimpán



4. ábra

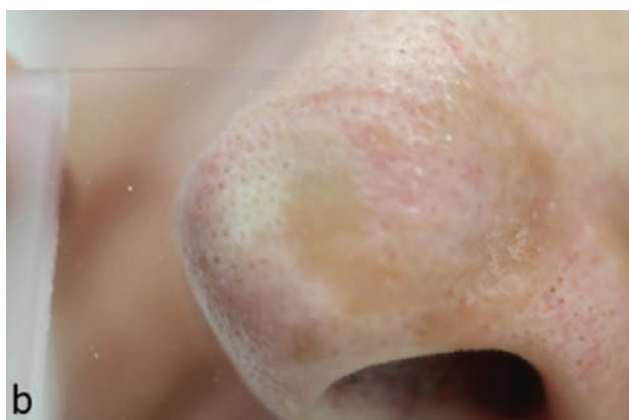
Anuláris lézió a hajás fejbőrön, a bal parietalis régióban

és trikuspidális insuficiencia, csökkent diasztolés bal kamra funkció volt észlelhető.

Hospitalizációja során az aetasra és társbetegségekre tekintettel 16 mg metilprednisonon per os kezelést kezdtünk, lokális potens kortikoszteroid készítménnyel, mely hatására már 1 hónap után észlelhető volt a bőrtünetek jelentős regressziója.

Megbeszélés

A sarcoidosis első leírására az 1800-as évek végén került sor, mely a bőrmanifesztációkra korlátozódott. Az első leírás Hutchinson nevéhez fűződik (1877). A betegség Ceasar



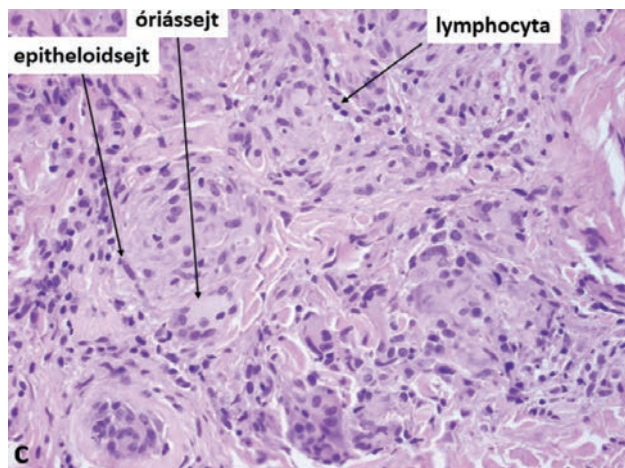
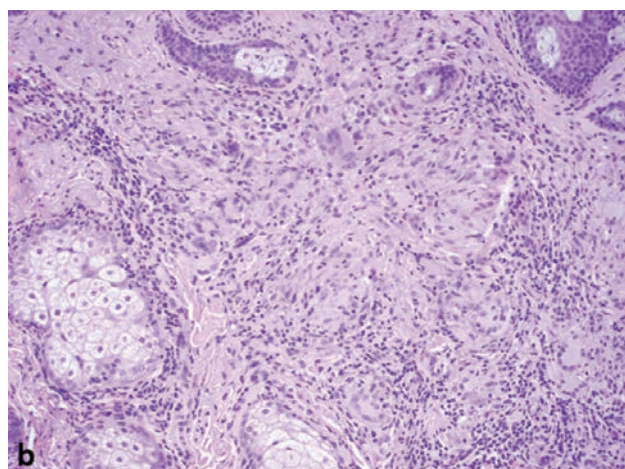
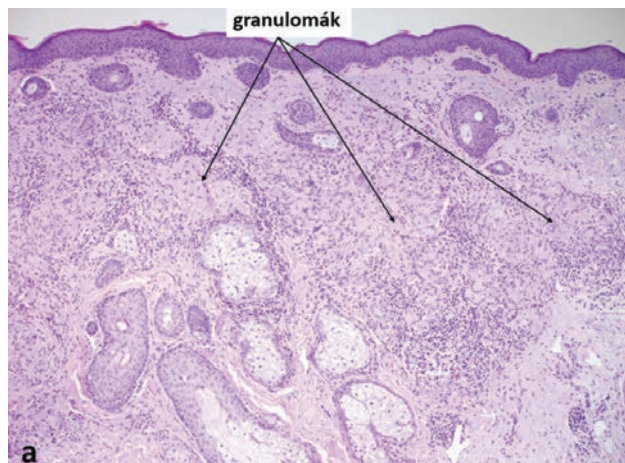
5. ábra

Orrcsúcs bal oldalán lévő plakk klinikai kép (a), a fenti bőrtünet vitropresszió melletti képe (b) és dermatoszkópos felvétele (c), melyek mutatják az almazselé színű léziót

Boeck-ről kapta nevét, aki 1899-ben a bőr benignus multiplex sarcoidosisaként írta le a betegséget, mely sarcomára emlékeztette (2, 3, 8).

Incidenciája 10-40/ 100 ezer fő. Észak-dél irányú csökkenést mutat. Megjelenése a 3. életévtizedre esik, azonban egy kisebb, második megjelenési csúcs is jellemző 50 év felett. Nők, nem dohányzók és afroamerikaiak körében gyakoribb (2).

Genetikai hajlammal rendelkező egyéneknél bizonyos környezeti és mikrobiális antigének fokozott immunválaszt indukálnak, mely granulomaképződéshez vezet. Feltételezett antigének között szerepelnek a mycobacteriumok, *Propio-*

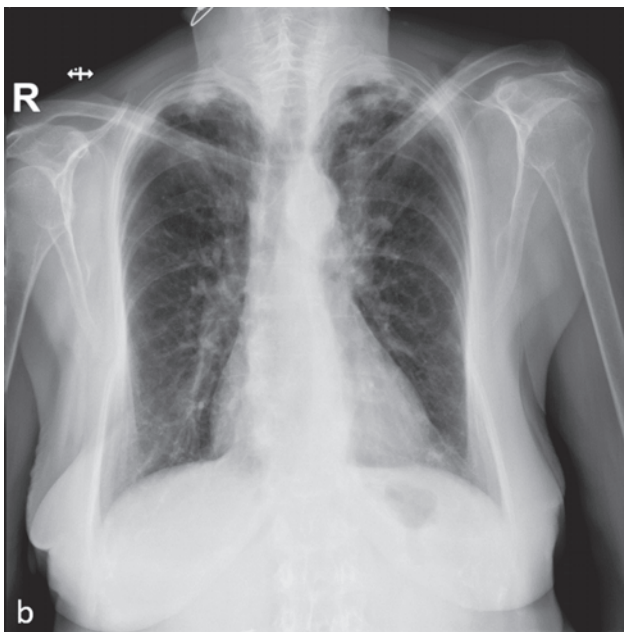
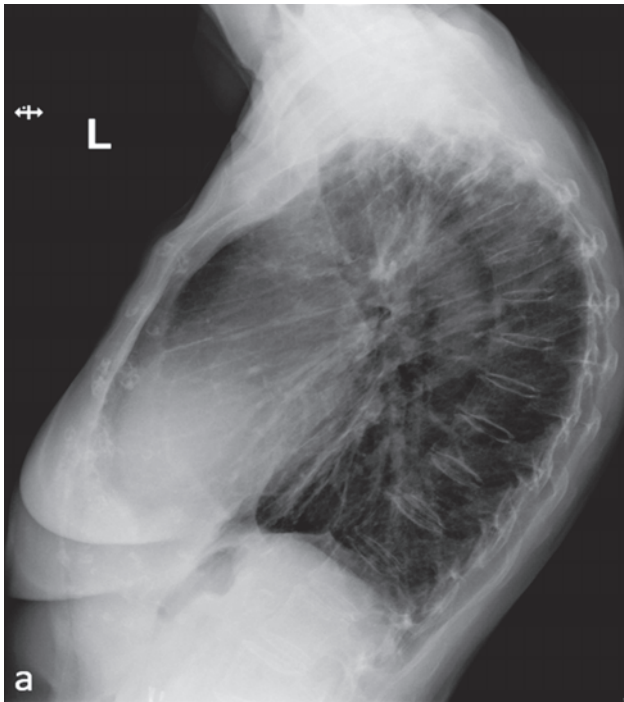


6. ábra

Szöveti kép, HE, 100x (a), 200x (b), 400x (c)

nibacterium acnes, Chlamydia, szilíciumpor. Nagyobb kockázatnak vannak kitéve a tűzoltók, és akik fatüzelésű kályhával fűtenek (2, 9).

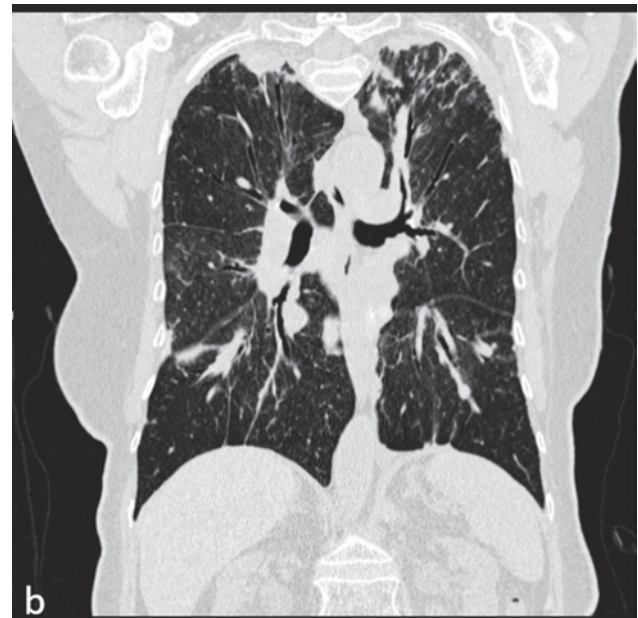
Leggyakrabban a tüdő, nyirokcsomók, majd a bőr, szemek, máj, lép, nyálmirigyek, kezek és lábak kis csontjai, illetve a szív érintett. A nonspecifikus bőrtünetek gyakran a sarcoidosis akut fázisában jelentkeznek, általában jó prognózissal. Ezek közül leggyakoribb az erythema nodosum, jóval ritkább az akvirált ichthyosis, erythema multiforme, erythroderma,



7. ábra

Kétirányú mellkasfelvétel, latero-laterális (a) és postero-anterior (b) felvétel: emphysema, mindkét tüdőcsúcsban pleura-megvastagodás
(Dr. Gáspárdy Géza szívességéből, SE, II. sz. Belgyógyászati Klinika)

calcinosis cutis, pruritus, Sweet-syndroma. Specifikus bőrtünetek a papulák, maculopapulák, plakkok, anuláris plakkok (circiner sarcoidosis), nodusok, subcutan nodusok, hegsarcoidosis, lupus pernio. A papulosus forma a leggyakoribb, mely gyakran szimmetrikusan a szemhéjon, periorbitalisan, a nasolabiális redőben észlelhető, hámreakció általában nincs. Jellemző rá a krónikus lefolyás és rosszabb prognózis (2, 3).



8. ábra

Horizontális (a) és koronális (b) mellkas HRCT felvétel, reticulonodularis rajzolattal
(Dr. Korda Dávid szívességéből, SE, Transzplantációs és Sebészeti Klinika)

Az anuláris forma predilekciós helye az arc, nyak, hájas fejbőr. Sok esetben szimmetrikusan fordul elő. Ritka megjelenésű, ezért a diagnózis akár éveket is késhet. A léziók lehetnek barnáslivid, barnásvörös, barnássárgás színűek. Perifériás terjedés és centrális atrófia után gyűrű alakú vagy féköríves léziók alakulnak ki. Hámlás előfordulhat (10). Differenciáldiagnózisként szóba jöhetnek más anuláris bőrtünetekkel járó betegségek: anuláris elastolyticus óriássejtes granuloma, DLE, SCLE, vagy akár granuloma anulare, tinea faciei, erythema anulare centrifugum. Az elkülönítésben segít a hámlás jelenléte, mely granuloma anularéban

nem jellemző, ill. a léziók színe, mely granuloma anulare esetén inkább livid, esetleg bőrszínű, míg sarcoidosisban élénkvrös vagy barnászvrös. A bőrtünetek hegszövetben történő megjelenése bőrsarcoidosisra utal. A ritkán előforduló granuloma faciale solitaer, esetleg multiplex barnászvrös plakkjai differenciáldiagnózisként sarcoidosis anularis formájában kevésbé jönnek szóba, mint papulosus, plakkos formáknál. Szövettani vizsgálat ez esetben segíti az elkülönítést (11).

Diagnózis felállítható megfelelő klinikai tünetek és radiológiai leletek birtokában, amennyiben szövettanilag el nem sajtosodó, „csupasz” granulomák igazolhatóak a bőrben vagy nyirokcsomókban, vagy nyálmirigyben. Fontos a hasonló klinikai képpel és szövettannal járó kórképektől elkülönítése, mivel a szöveti kép sarcoidosisra nem specifikus. A diagnózis egyéb betegségek kizárásán alapul (3). A klasszikus granulomák a specifikus bőrtünetek 70-90%-ában mutathatóak ki. Szövettani differenciáldiagnózisként szóba jövő kórképeket a 2. táblázat mutatja (*statement on sarcoidosis, AJRCCM 1999*) (3).

A diagnózis igazolása után pulmonológiai, ocularis, hepaticus és kardiológiai érintettséget ki kell zárni (3. táblázat). Laboratóriumban gyakori a gyorsult süllyedés, leukocytosis, lymphopenia, eosinophilia (25%), CRP emelkedés, májfunkció csökkenése. 10%-ban fordul elő hypercalcaemia, calciuria a macrophagok fokozott D-vitamin termelése nyomán. 60%-ban emelkedett a szérum ACE szint, mely a betegség lefolyását követi. IgM szint emelkedett lehet. Mantoux-próba jellegzetesen negatív. Vitropresszióval hangsúlyozható a sárgásbarna szín, mely almazselére emlékeztet. A vitropresszió képe azonban nem specifikus, más granulomatous betegségekben is látható (3, 8).

Mivel az izolált bőrsarcoidosis az életminőséget ronthatja, ezért kezelése kozmetológiai szempontok figyelembevételével (hegesedő, infiltratív esetekben) szükséges lehet. Kevés lézió esetén lokális potens, lokalizáció figyelembevételével, ultrapotens kortikoszteroid kenőcsök vagy intralézionális triamcinolon injekció elsőként választandó. Emellett helyi kalcineurin-inhibitorok sikeres alkalmazásáról is beszámol az irodalom (12). Kiterjedt folyamatok esetén per os kortikoszteroid az elsőként választandó terápia. Pulmonális sarcoidosis esetén napi 0,5 mg/testsúly kg prednisonon ekvivalens dózis javasolt, mely 9-12 hónap alatt leépíthető. Kardiológiai, neurológiai érintettségben magasabb dózisok is szükségesek lehetnek (1 mg/testsúly kg/nap). Bőr és ízületi érintettség, hypercalcaemia esetén chloroquin terápia hatásos, azonban pulmonális formákban nem hatékony. A választható szteroidsporolók, citotoxikus szerek közül (metotrexát, azathioprin, mikofenolát mofetil, leflunomid, ciklosporin) a metotrexát (10-25mg/hét) rendelkezik legjobb hatással, a bőrtünetek 1 hónap után javulnak. Doxycyclin (200mg/nap) enyhébb esetekben használható. Súlyos, terápiareszisztens esetekben anti-TNF α infliximab adása szóba jöhet, kifejezetten hasznosnak találták lupus pernio esetén. Emellett bőrsarcoidosis esetén allopurinol, isotretinoin, fumársav-észterek és fényterápia hatásosságáról is beszámoltak (2, 3).

tuberculosis
tuberculoid lepra
atípusos mycobacteriosis
mycosis
idegentest granuloma
reumás csomó

2. táblázat

Sarcoidosis szövettani differenciáldiagnosztikája
(statement on sarcoidosis, AJRCCM 1999)

1. Kórtörténet (környezeti és foglalkozási expozíció, tünetek)
2. Fizikális vizsgálat
3. Mellkas rgt
4. Légzésfunkciós teszt: szén-monoxid diffúziós kapacitás (DLCO)
5. Vérékép
6. Szérum kalciumszint, májfunkció, vesefunkció
7. T. vizelet
8. EKG
9. Szemészeti vizsgálat
10. Mantoux-próba

3. táblázat

Javasolt kezdeti kivizsgálás sarcoidosis esetén

Esetünk jó példa arra, hogy a „Nagy Imitátorok” egyike, a sarcoidosis milyen újabb differenciáldiagnosztikai problémát jelentett. Az arcon, hajás fejbőrön észlelt anularis léziók esetén sarcoidosis kizárandó. A sarcoidosis fennállása esetén pedig mindig szükséges a párhuzamosan fennálló szisztémás érintettség kivizsgálása, mely gyakran tünet- és panaszmentes, így a bőrtünetek csak a jéghegy csúcsát képviselik. Esetünknel a bőrtünetek mellett részletes kivizsgálás során a tüdők reticulonoduláris érintettségét igazoltuk, így rendszeres bőrgyógyászati kontroll mellett rendszeres pulmonológiai kontrollja is szükségessé vált.

IRODALOM

1. Kárpáti S., Kemény L., Remenyik É.: Bőrgyógyászat és venerológia. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, (2013) 416-418.
2. Fitzpatrick T. B., Freedberg I. M.: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York, McGraw-Hill, Medical Pub. Division, (2003) 1485-1492.
3. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee. Am J Respir Crit Care Med. (1999) 160(2), 736-55.

4. *Turkoglu Z., Can B., Zemheri E. és mtsai.*: Annular sarcoidosis mimicking granuloma annulare: a case report. *North Clin Istan.* (2014) *1*(2), 114-116.
5. *Hsu S., Le E. H., Khoshevis M. R.*: Differential Diagnosis of Annular Lesions. *Am Fam Physician.* (2001) *64*(2), 289-297.
6. *Tchernev G., Patterson J. W., Nenoff P. és mtsai.*: Sarcoidosis of the skin – A dermatological puzzle: important differential diagnostic aspects and guidelines for clinical and histopathological recognition. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) *24*, 125–137.
7. *Fernandez-Faith E., McDonnell J.*: Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* (2007) *25*(3), 276-87.
8. *Tchernev G.*: Cutaneous sarcoidosis: the “great imitator”: etiopathogenesis, morphology, differential diagnosis, and clinical management. *Am J Clin Dermatol.* (2006) *7*(6), 375-82.
9. *Ali M. M., Atwan A. A., Gonzalez M. L.*: Cutaneous sarcoidosis: updates in the pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2010) *24*(7), 747-55.
10. *Kumar S., Garg R., Aggarwal S. és mtsai.*: Isolated facial cutaneous sarcoidosis. *J Nat Sci Biol Med.* (2012) *3*(1), 87–89.
11. *Fitzpatrick T. B., Freedberg I. M.*: *Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine.* New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division, (2003) 302-304.
12. *La Placa M., Balestri R., Mega C. és mtsai.*: Disfiguring papular sarcoidosis of the face: dramatic improvement with pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2015) *29* (12), 2497-9.

Érkezett: 2018. 05. 03.

Közlésre elfogadva: 2018. 05. 07.

A Bőrgyógyászati és Venerológiai Szemle Szerkesztősége fenntartja magának a jogot a hirdetések és szponzorált közlemények elfogadására, de ezek tartalmáért semmilyen körülmények között sem vállal felelősséget.