

Die Sarkoidose aus dermatologischer Perspektive

Sarcoidosis from a Dermatologist's Perspective

Autoren

T. Giner, A. Kerstan, S. Benoit, M. Goebeler

Institut

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0807-0594> |

Akt Dermatol 2019; 45: 40–46

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. Tina Giner, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg, Josef-Schneider-Straße 2, 97080 Würzburg
giner_t@ukw.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die Sarkoidose ist eine seltene Multisystemerkrankung, welche durch nicht-verkäsende Granulome charakterisiert ist, die sich an verschiedenen Organen manifestieren können. Die Pathogenese der Sarkoidose ist nicht vollständig geklärt, neben genetischen Faktoren spielen auch infektiöse Triggerfaktoren sowie Umwelteinflüsse eine Rolle. Die Lunge ist bei über 90% der Patienten betroffen und damit das am häufigsten involvierte Organ. Es folgt die Haut, die bei bis zu einem Drittel der Sarkoidose-Patienten Auffälligkeiten aufweist, welche anderen Organbeteiligungen häufig vorausgehen. Es ist daher wichtig, die Sarkoidose der Haut frühzeitig zu diagnostizieren, damit eine symptomorientierte Durchuntersuchung und Therapie in die

Wege geleitet werden können. Letztere gestaltet sich oft schwierig, da evidenzbasierte Therapieempfehlungen weitgehend fehlen.

In dieser Übersichtsarbeit werden die dermatologische Vielgestaltigkeit der Erkrankung, die empfohlenen fachspezifischen und fachübergreifenden Untersuchungen sowie die Therapiemöglichkeiten vorgestellt und diskutiert.

ABSTRACT

Sarcoidosis is a rare multisystemic disease characterized by non-caseating granuloma, which can manifest in a variety of organs. The pathogenesis of sarcoidosis is largely unknown; genetic factors, microbial triggers and environmental agents appear to play a role.

While pulmonary sarcoidosis is the most abundant organ manifestation (>90% of patients), involvement of the skin is the most common extrapulmonary presentation of the disease that occurs in up to one third of the patients. Skin manifestations often precede further organ involvement. It is therefore crucial to early diagnose this rare skin disease in order to initiate essential organ diagnostics to exclude or confirm extracutaneous manifestations and to eventually start therapy. Treatment of sarcoidosis remains difficult; evidence-based therapy guidelines and clinical studies are widely lacking.

Herein we describe the manifold dermatological presentations of sarcoidosis and suggest dermatologic and interdisciplinary diagnostic investigations. Based on the diagnosed manifestations we present and discuss therapeutical options.

Ätiologie, Pathogenese und Epidemiologie

Die Pathogenese der Sarkoidose ist weitgehend unverstanden; neben genetischen Faktoren scheinen auch vorausgegangene Infekte sowie Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Krankheitsentstehung zu spielen. Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer [1–2]. Die familiäre Häufung der Erkrankung, die auffällige Konkordanz bei Zwillingen und eine Assoziation zu bestimmten HLA-Genotypen (HLA-B8, HLA-DRB1 und HLA-DQB1) weisen auf eine genetische Prädisposition hin. Auch ist bekannt, dass die Sarkoidose in bestimmten Ethnien gehäuft vorkommt. Der ethnische Hintergrund spielt ferner

eine Rolle für die klinische Ausprägung [3–4]. So sollen angio-lupoidale Hautmanifestationen in Taiwan häufiger als in westlichen Ländern auftreten [5].

Insgesamt handelt es sich bei der Sarkoidose um eine seltene Erkrankung, deren Inzidenz zwischen 1 und 60/100 000 Einwohnern variiert. Nordeuropäer und Afroamerikaner sind am häufigsten betroffen, am seltensten wird die Sarkoidose in Japan gesehen (1–2/100 000 Einwohner) [6].

Als Triggerfaktoren der Granulombildung werden Umwelteinflüsse und mikrobielle Pathogene diskutiert. So ist die Inzidenz einer pulmonalen Sarkoidose bei Feuerwehrleuten, die beim 09/11-Terroranschlag auf das World Trade Center zum Einsatz kamen, erhöht. Ursächlich sollen hier Stäube gewesen

► **Tab. 1** Organbeteiligung bei Sarkoidose [14–16].

Organ	Häufigkeit	Symptome	Empfohlene Diagnostik
Lunge	90 %	chronischer Husten, Dyspnoe	lungenfachärztliche Vorstellung zur Lungenfunktionsanalyse, ggf. CT Thorax
Haut	9–37 %	vielgestaltig, siehe Text	histologische Sicherung
Augen	10–50 %	anteriore Uveitis (Augenschmerzen, verschwommenes Sehen, Lichtempfindlichkeit, gerötete Augen); bei Optikusneuritis plötzlicher Visusverlust	ophthalmologische Vorstellung zur Visusprüfung, Spaltlampenuntersuchung, Augenhintergrund
Leber oder Milz	<5 %	Hepatosplenomegalie, Leberinsuffizienz	Labor (Transaminasen), Sonografie
Herz	5–25 %	Schwindel, Luftnot, periphere Ödeme, Herzrhythmusstörungen (Ursachen: AV-Block, ventrikuläre Tachykardien, dekompensierte Herzinsuffizienz)	(Langzeit-)EKG, Echokardiografie, Kardio-MRT nach kardiologischer Maßgabe
Nervensystem	5–15 %	Sehstörungen, periphere Fazialisparese, weitere Hirnnervenausfälle, spinale Symptomatik, Verhaltensauffälligkeiten, kognitive Defizite	Nervenleitgeschwindigkeit, Lumbalpunktion, MRT Neuroachse
Muskeln – Skelett	15–25 %	Muskelschmerzen, Schwäche	Röntgen, MRT
Blut	30 %	Lymphopenie, Anämie, Panzytopenie, Hyperkalzämie	Differenzialblutbild, Kalzium

sein, die beim Brand bzw. bei der Brandbekämpfung freigesetzt wurden. Als weitere Umwelttoxine werden auch Insektizide angeschuldigt, eine Sarkoidose verursachen zu können [7].

Infektiöse Einflüsse auf die Krankheitsentstehung wurden in früheren Publikationen häufig propagiert. Eine aktuelle große Metaanalyse konnte zwar einen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Propionibakterien sowie mit Mykobakterien bestätigen, eine Assoziation der Sarkoidose zu Infektionen mit EBV, HHV-8, HIV sowie Borrelien ließ sich jedoch nicht belegen [8].

Das proentzündliche Zytokin TNF α spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Sarkoidose, es begünstigt die Formation von Granulomen. Entsprechend werden TNF α -antagonisierende Medikamente als Third-line-Therapie für die Behandlung schwerer Formen der Sarkoidose eingesetzt und zeigen hier ein gutes Ansprechen [9]. Andererseits wurden aber Fälle berichtet, bei denen TNF α -Antagonisten (und übrigens auch CTLA4-Inhibitoren, die zur Immuntherapie beim fortgeschrittenen malignen Melanom Anwendung finden) die Entstehung einer Sarkoidose begünstigten [10–11]. Ursächlich für eine Krankheitsverschlechterung bzw. -entstehung nach Einsatz von TNF α -Inhibitoren soll ihre Wirkung auf Makrophagen und T-Zellen sein, die eine sarkoidale Immunantwort fördern kann.

Extrakutane Manifestationen der Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung, die nahezu jedes Organ betreffen kann [12] (► **Tab. 1**). Über 90 % der Sarkoidosepatienten zeigen eine pulmonale Beteiligung, die sich meist durch Luftnot, Husten oder Thoraxschmerzen manifestiert. Ca. 8 % der Patienten mit Lungenbefall sind jedoch asymp-

tomatisch und werden zufällig radiologisch diagnostiziert [1]. Radiologisch charakteristisch ist eine bilaterale Lymphadenopathie. Im Verlauf der Erkrankung kann es zu einem irreversiblen fibrotischen Umbau von Lungengewebe und hierdurch zu einer pulmonalen Hypertension kommen. Die Stadieneinteilung erfolgt aufgrund radiologischer Kriterien und entspricht nicht linear der Schwere der Funktionseinschränkung. Behandlungsbedürftig ist eine Lungensarkoidose nur, wenn die Patienten eine deutlich verminderte Lungenfunktion (Forciertes expiratorisches Volumen [FEV] $<$ 70 %) aufweisen oder subjektiv beeinträchtigt sind [7].

Die Angaben zur Häufigkeit einer Augenbeteiligung schwanken und werden meist mit ca. 25 % angegeben [13]. Meist manifestiert sich die Sarkoidose als anteriore Uveitis und kann mit Lichtempfindlichkeit, Augenschmerzen, verschwommenem Sehen oder geröteten Augen einhergehen. Selten kann eine Optikusneuritis Ursache für einen plötzlichen Visusverlust sein.

Beim Heerfordt-Syndrom, einer Sonderform der Sarkoidose, begleitet eine Uveitis die typische granulomatöse Entzündung der Parotis, die wiederum zu einer Fazialisparese führen kann. Häufig haben diese Patienten auch Fieber [14].

Seltener, aber klinisch relevant, sind neurologische Symptome der Sarkoidose. Kopfschmerzen, Schwäche, aber auch Hirnnervenausfälle und kognitive Defizite gehen bei ca. 10 % der Sarkoidosepatienten anderen Krankheitserscheinungen voraus oder sind die einzigen Symptome [15].

Bei unter 5 % der Sarkoidosepatienten wird eine kardiale Beteiligung durch Herzrhythmusstörungen oder Kardiomyopathien manifest. Da ein plötzlicher Herztod die Folge einer kardialen Granulombildung sein kann, ist bei allen Patienten mit einer gesicherten Sarkoidose eine adäquate kardiologische Diagnostik, idealerweise mittels Kardio-MRT, angezeigt [15].



► **Abb. 1** Häufige Erscheinungsformen der Hautsarkoidose. **a** Kleinknotig-disseminierte Form, **b** papulöse Form und **c** Plaque-Form der kutanen Sarkoidose.

Gelenkschwellungen treten typischerweise bei der akuten Sarkoidose auf. Die Trias aus Arthritis, Erythema nodosum und bilateraler Lymphadenopathie ist als Löfgren-Syndrom bekannt und mit einer guten Prognose, meist mit einer Abheilung innerhalb weniger Monate, assoziiert [14].

Weitere Organe wie die Milz, die Leber oder das muskuloskeletale System können ebenfalls betroffen sein.

Manifestationen der Hautsarkoidose – spezifische und unspezifische Hautläsionen

Die kutane Sarkoidose ist klinisch vielgestaltig; oft wird sie auch als Chamäleon unter den Hautkrankheiten bezeichnet [16]. Neben den spezifischen granulomatösen Hautveränderungen müssen unspezifische Hautläsionen, die auf das Vorliegen einer Sarkoidose hindeuten können, abgegrenzt werden. Der prominenteste Vertreter der unspezifischen Hautveränderungen bei Sarkoidose ist das Erythema nodosum. Diese selbstlimitierte, meist infekassozierte septale Pannikulitis kann in etwa 20% d.F. als Teilsymptom des Löfgren-Syndroms Ausdruck einer akuten Sarkoidose mit bilateraler Lymphadenopathie sein [17].

Das histologische Korrelat der spezifischen Hautveränderungen ist eine nichtnekrotisierende, granulomatöse Entzündung. Die Nomenklatur und Einteilung sind uneinheitlich.

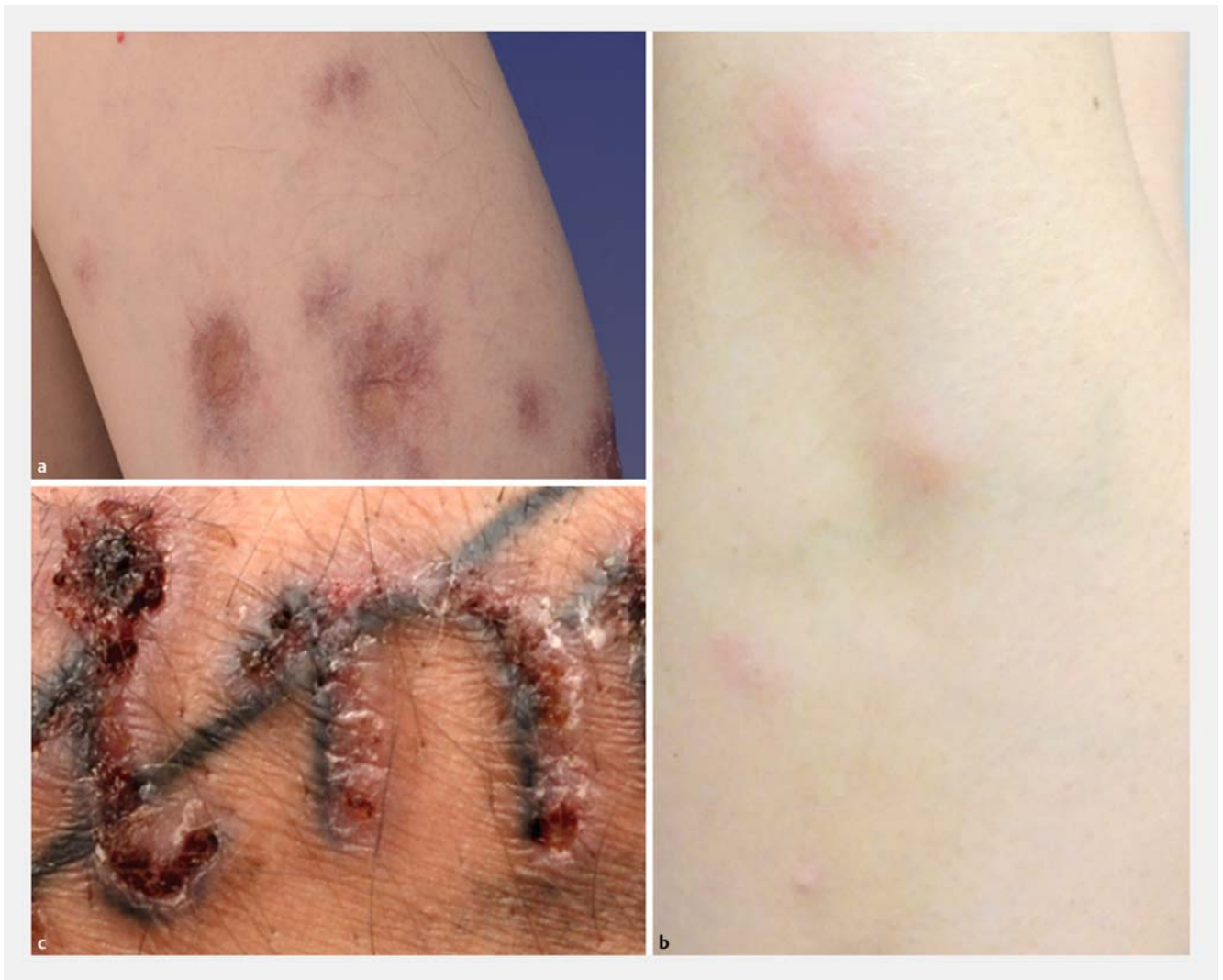
Die häufigsten spezifischen Erscheinungsformen sind die kleinknotig-disseminierte Sarkoidose (► **Abb. 1 a**), die papulöse Form (► **Abb. 1 b**) sowie die Plaque-Form (► **Abb. 1 c**) der Sarkoidose. Prädilektionsstellen für die typischerweise 2–5 mm großen, teils gruppiert stehenden Papeln der kleinknotigen Sarkoidose sind das Gesicht und die Extremitätenstreckseiten.

Die großknotige Form betrifft insbesondere das Gesicht, typischerweise die Augenlider sowie die Nasolabialregion [14]. Da großknotige Veränderungen im Gesicht an Frostbeulen (Perniones) erinnern können, wurde hierfür der Begriff Lupus pernio geprägt. Ein Übergreifen auf Knorpel und Knochen ist möglich. Eine weitere klassische Präsentation der Sarkoidose im Gesicht ist das Angiolupoid, welches durch weiche, rötlich-braune Plaques und zahlreiche Teleangiektasien, meist an der Nase, auffällt. Die papulöse Sarkoidose und die Plaque-Variante der Sarkoidose können außer dem Gesicht typischerweise auch den Rücken oder das Gesäß befallen (► **Abb. 1 c**).

Eine weitere häufige Präsentation der Hautsarkoidose ist die Narbensarkoidose sowie die Sarkoidose in Tattoos (► **Abb. 2 c**). Hierbei kommt es zu einer Rötung und Infiltration von oft seit vielen Jahren bestehenden Narben oder alten Tätowierungen. Ein Fremdkörpergranulom ist klinisch und oft auch histologisch nur schwer abgrenzbar.

Seltener Hautmanifestationen sind eine ulzerierende Hautsarkoidose (► **Abb. 2 a**), die subkutan knotige Sarkoidose (► **Abb. 2 b**), die psoriasiforme, die ichthyosiforme und die Schleimhautsarkoidose [14]. Daneben wurden als ungewöhnliche bzw. seltene Formen anuläre, lichenoide, verruköse, atrophe und erythroderme Varianten der Sarkoidose und die Nagelsarkoidose beschrieben [18].

Viele Autoren versuchen aus der klinischen Ausprägung der Hautsarkoidose eine Prädiktion in Bezug auf eine mögliche Systembeteiligung und den klinischen Verlauf abzuleiten. Übereinstimmend wurde eine eher günstige Prognose bei der kleinknotigen Form der Sarkoidose beobachtet, während der Lupus pernio und die Plaque-Sarkoidose häufiger mit einer Systembeteiligung assoziiert sind [14, 18–20]. Ebenfalls mit einer Organbeteiligung vergesellschaftet ist die auch als Darier-Roussy-



► **Abb. 2** Seltenerer Erscheinungsformen der Hautsarkoidose. **a** Ulzerierende Variante der kutanen Sarkoidose mit ausgestanzt wirkenden Ulzerationen am linken Oberarm. **b** Subkutane Form mit mehreren bis 3 cm großen, rötlichen Knoten am linken Unterarm. **c** Ausgeprägte sarkoidale Granulome im Bereich einer seit mehreren Jahren bestehenden Tätowierung.

Sarkoidose bekannte subkutane Sarkoidose (► **Abb. 2b**), die meist asymptomatische, bis mehrere Zentimeter große, subkutane Knoten insbesondere an den Extremitäten aufweist.

Diagnostik der Hautsarkoidose

Die Sarkoidose der Haut kann viele häufigere Hauterkrankungen imitieren. Ein wichtiges Hilfsmittel für die klinische Abgrenzung anderer Dermatosen ist die Diaskopie, die das typische apfelgeleeartige Eigeninfiltrat erkennen lässt (► **Abb. 3**). Bei klinischem Verdacht auf eine granulomatöse Erkrankung ist eine Biopsie zur Diagnosesicherung erforderlich. Feingeweblich zeigen sich charakteristische sarkoidale Granulome, die sich i. d. R. „nacktzellig“, d. h. mit lymphozytenarmem Begleitinfiltrat, darstellen (► **Abb. 4**). In Abgrenzung zu infektiös bedingten granulomatösen Reaktionen wie z. B. der Tuberkulose sind sarkoidale Granulome nichtverkäsend, d. h. ohne zentrale Nekrosezone. Sarkoidale Granulome zeigen die typischen

mehrzelligen Langhans-Riesenzellen (► **Abb. 4**). Sollte es klinische oder anamnestische Hinweise für eine Mykobakteriose geben, sollte zusätzlich Gewebsmaterial für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen werden.

Serologisch kann ein erhöhter Serumspiegel für *Angiotensin-converting Enzyme* (ACE) auf eine Sarkoidose hinweisen, ein Normalwert für ACE schließt aber eine solche nicht aus. Die Bestimmung des ACE ist weniger für die primäre Diagnosestellung von Bedeutung als vielmehr als Surrogatmarker für die „Granulomlast“ und damit als Verlaufsparemeter. Neuere Serummarker, die als Sarkoidosemarker diskutiert werden oder bereits in Verwendung sind, sind der lösliche Interleukin 2-Rezeptor (sIL2R), Neopterin, die *adenosine deaminase* (ADA) und das *chitinase-3-like protein 1* (YKL 40). In einer aktuellen Studie scheinen neben ACE auch sIL2R, YKL 40 sowie das C-reaktive Protein (CRP) mit der Krankheitsaktivität der Sarkoidose zu korrelieren, nicht aber ADA oder Neopterin [21]. YKL 40 ist hierbei ein guter Marker für eine Lungensarkoidose, während sIL2R insbesondere bei Pa-



► **Abb. 3** Charakteristisches gelblich-bräunliches („apfelgeleeartiges“) Eigeninfiltrat einer sarkoidalen Plaque unter Glasspateldruck.

tienten mit extrapulmonaler Sarkoidose Anhalt für das Ausmaß der T-Zell-Aktivierung zu geben vermag und damit neben ACE ein guter Aktivitätsmarker für Patienten mit kutaner Sarkoidose zu sein scheint [22–23].

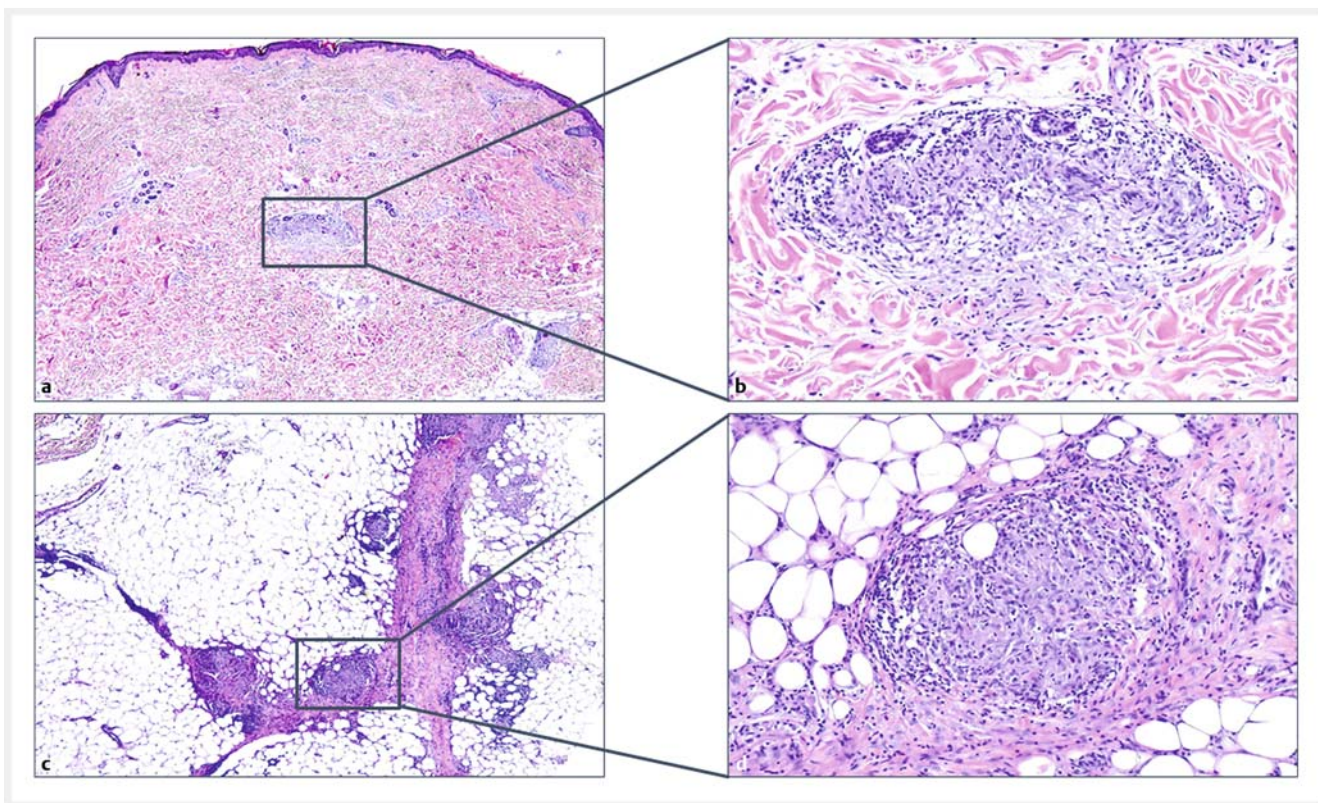
Die Eingangsdagnostik bei kutaner Sarkoidose sollte neben Seromarkern (wir empfehlen die Bestimmung des ACE, ggf. zusätzlich des sIL2R) das Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie CRP umfassen. Eine Bestimmung des Serumkalziums und des Kalziums im Urin ist ebenfalls wichtig, weil

die 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Synthese der sarkoidalen Makrophagen bei hoher Granulomlast zu einer Hyperkalzämie und Hyperkalziurie führen kann. Dies ist insbesondere bei Patienten zu beachten, die eine Kalzium- und/oder Vitamin-D-Substitution erhalten.

Weitere serologische Bestimmungen hängen von den auszuschließenden Differenzialdiagnosen ab, so können z. B. die Bestimmung der antinukleären Antikörper (ANA) zur Abgrenzung von Kollagenosen oder der Interferon- γ -Release Assay (IGRA) zum Nachweis eines Kontaktes mit Mykobakterien sinnvoll sein.

Eine subkutane Sarkoidose kann von dem ebenfalls subkutan lokalisierten Erythema nodosum meist schon klinisch (Knoten beim Erythema nodosum sind druckschmerzhaft), im Zweifel histologisch abgegrenzt werden. Des Weiteren müssen differenzialdiagnostisch Hautmanifestationen lymphoproliferativer maligner Erkrankungen, Fremdkörpergranulome und ein subkutanes Granuloma anulare abgegrenzt werden.

Nach Sicherung einer Sarkoidose der Haut ist es wichtig, mittels geeigneter diagnostischer Maßnahmen mögliche weitere Organbeteiligungen auszuschließen oder zu bestätigen (► **Tab. 1**). Empfehlungen zur Vorgehensweise haben wir kürzlich publiziert [16]. Aufgrund der Häufigkeit und der klinischen Relevanz möglicher Organbeteiligungen sind pulmonologische, ophthalmologische und kardiologische Konsiluntersuchungen angezeigt. Weitere fachärztliche Untersuchungen sollten in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik erfolgen.



► **Abb. 4** Histologie einer subkutanen Sarkoidose am Oberschenkel lateral. Man erkennt **a** dermale und **c** subkutane sarkoidale Granulome. In den Detailaufnahmen **b** und **d** fallen mehrkernige Langhans-Riesenzellen (**b**, Pfeile) innerhalb der nichtverkäsenden Granulome auf.

Therapie der Hautsarkoidose

Die Therapie der kutanen Sarkoidose richtet sich in erster Linie nach dem klinischen Erscheinungsbild. Eine symptomorientierte Lokalthherapie ist häufig ausreichend zur Behandlung der meist selbstlimitierten Erkrankung. Meist kommen hier topische Glukokortikoide, z. B. Clobetasolpropionat oder Mometasonfuroat, zum Einsatz. Knotige Veränderungen können auch intraläsional mit Triamcinolon behandelt werden. Eine streng intradermale Applikation ist wesentlich, um Haut- und Fettgewebsatrophien zu verhindern; eine Anwendung im Gesicht ist zu vermeiden. In Lokalisationen, in denen sich ein hochpotentes topisches Glukokortikoid verbietet (Gesicht), kommt eine Off-Label-Therapie mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) infrage. Auch wurde vereinzelt über eine erfolgreiche Phototherapie mit UVA1 sowie die Behandlung mit Lasern (CO₂-Laser; IPL [intense pulsed light], YAG [yttrium aluminium garnet]-Laser und Q-switched ruby-Laser) berichtet [24].

Bei deutlicher kosmetischer oder funktioneller Beeinträchtigung durch die Hauterkrankung und fehlender Wirksamkeit topischer Therapieansätze kann eine Systemtherapie indiziert sein. Oftmals bestimmen bzw. beeinflussen die extrakutanen Manifestationen der Sarkoidose die Therapieentscheidung. Ist jedoch die dermatologische Symptomatik führend, so ist dermatologischerseits die Indikation zur Systemtherapie zu stellen. Ziel ist es, potenziell irreversible Organschädigungen zu vermeiden, die Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Die Evidenzlage zur Therapie der Hautsarkoidose mit zumeist immunsuppressiven oder -modulierenden Medikamenten ist schlecht, kontrollierte Studien fehlen weitgehend. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Studien und Fallberichte schlagen wir, basierend auf einer Veröffentlichung von Haimovic et al., ein modifiziertes Stufenschema zur Therapie der Hautsarkoidose vor [16, 18].

Als Systemtherapeutika der ersten Wahl gelten für uns Hydroxychloroquin bzw. Chloroquin [25–28], die beide eine gute Wirkung auf die Hautsarkoidose zeigen. Der Effekt dieser ursprünglich als Antimalariamittel entwickelten Medikamente setzt allerdings erst nach 3–6 Monaten ein. Insbesondere Hydroxychloroquin gilt als nebenwirkungsarm und kann meist problemlos über einen auch mehrjährigen Zeitraum eingenommen werden. Laborkontrollen sollten gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie in den ersten 4 Behandlungsmonaten 14-tägig, anschließend alle 2 Monate erfolgen (Empfehlungen zu empfohlenen Kontrollen sind zu finden unter: <https://dgrh.de/Start/Versorgung/Therapieueberwachung>). Vor und unter Therapie (alle 6 Monate) sollte eine augenärztliche Untersuchung sichergestellt werden. Die Dosierung erfolgt nach den aktuellen Richtlinien auf Basis des realen Gewichts (Ist-Gewicht) der Patienten [29]. Zur Verhinderung einer medikamentös induzierten Retinopathie sollte eine durchschnittliche Tagesdosis von 5 mg Hydroxychloroquin pro kg KG nicht überschritten werden [29].

Als Mittel der zweiten Wahl sehen wir systemische Glukokortikoide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Doxycyclin [16]. Als einziges für die Indikation zugelassenes Medikament spielen die oralen Kortikosteroide eine bedeu-

tende Rolle in der Behandlung der therapierefraktären Sarkoidose der Haut. Sie haben gegenüber den anderen genannten immunsuppressiven Medikamenten den Vorteil eines raschen Wirkeintritts. Anfänglich werden meist ca. 0,5 mg Prednisolonäquivalent pro kg KG pro Tag eingesetzt, höhere Dosen sind selten erforderlich. Eine Therapie über Monate oder Jahre ist aber oft nebenwirkungsreich. Daher sollten systemische Glukokortikoide idealerweise mit einem der oben genannten Medikamente kombiniert und eine Erhaltungsdosis möglichst unterhalb der Cushing-Schwelle angestrebt werden.

Methotrexat, appliziert in einer wöchentlichen Dosierung von 15–25 mg (gefolgt von 5 mg Folsäure 24 h später), ist eine weitere sinnvolle Therapieoption; die Datenlage in Bezug auf eine Besserung einer Hautsarkoidose ist allerdings eher dürftig [25]. Zu beachten sind hierbei die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, einer regelmäßigen Kontrolle des Blutbildes und der Leber- und Nierenwerte. Bei allen Immunsuppressiva sind die Empfehlungen zur Empfängnisverhütung bzw. zu Schwangerschaft und Stillzeit unbedingt zu beachten.

Mycophenolat-Mofetil (2 g/Tag) stellt eine weitere, auch mit Kortikosteroiden kombinierbare Therapiealternative dar [30]; ein ausgeprägter Transaminasenanstieg (>3-Faches der Norm), eine Anämie, Leukopenie oder Thrombozytämie sowie ein Kinderwunsch können neben den häufiger beobachteten gastrointestinalen Nebenwirkungen den Abbruch der Behandlung notwendig machen. Auch Azathioprin (2 mg/kg KG/Tag) und Tetracycline (Doxycyclin in einer anfänglichen Dosierung von 2 × 100 mg/Tag) kommen für die Therapie der Hautsarkoidose zum Einsatz [31].

Sollte es unter den oben genannten Therapiemodalitäten zu keiner Abheilung oder Befundbesserung kommen, können TNF α -Antagonisten als nachgeordnete Therapie in Betracht gezogen werden. In einer 2017 veröffentlichten multizentrischen Studie mit 132 Patienten bestätigte sich ein Ansprechen auf die Hautsarkoidose, allerdings erhielten die Patienten teilweise Ko-Medikationen mit systemischen Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva [9]. Adalimumab zeigte in einer kleinen prospektiven Studie eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Targetläsionen nach 24 Wochen [32].

Eine Vielzahl weiterer Therapieansätze werden für die Hautsarkoidose diskutiert. Interessant erscheinen die Ergebnisse einer placebokontrollierten Studie, die die Wirksamkeit einer antimykobakteriellen Therapie mit Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin und Rifampicin untersuchte. Bei relativ guter Verträglichkeit zeigte sich gegenüber Placebo ein signifikanter Effekt [33].

Schlussfolgerungen

- Die Sarkoidose der Haut stellt die häufigste extrapulmonale Manifestationsform dieser Multisystemerkrankung dar.
- Die Diagnosestellung einer Hautsarkoidose erfolgt klinisch und histologisch.
- Die Diagnose einer Hautsarkoidose sollte immer Anlass für eine Durchuntersuchung zum Ausschluss weiterer relevanter Organbeteiligungen sein.

- Bei kosmetischer oder funktioneller Beeinträchtigung durch die Hautläsionen und fehlender Besserung unter topischer Therapie sollte nach sorgfältigem Abwägen von Nutzen und Risiko eine Systemtherapie der Hautsarkoidose erwogen werden.
- Die Evidenzlage zur Therapie der Hautsarkoidose ist schlecht, kontrollierte Studien fehlen weitgehend. Spontane Remissionen der Erkrankung sind möglich.
- Aufgrund der Komplexität der Sarkoidose als Systemerkrankung und der oftmals nicht einfachen Therapie kann es sinnvoll sein, Patienten an mit der Erkrankung besonders vertrauten Zentren vorzustellen. Am Universitätsklinikum Würzburg wurde zu diesem Zweck ein interdisziplinäres Sarkoidosezentrum unter dem Dach des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZESE) etabliert, an das sich Betroffene und betreuende Ärzte wenden können (www.zese.ukw.de).

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht

Literatur

- [1] Mana J, Rubio-Rivas M, Villalba N et al. Multidisciplinary approach and long-term follow-up in a series of 640 consecutive patients with sarcoidosis: Cohort study of a 40-year clinical experience at a tertiary referral center in Barcelona, Spain. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e7595
- [2] Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet* 2014; 383: 1155–1167
- [3] Schurmann M, Reichel P, Müller-Myhsok B et al. Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 840–846
- [4] Iannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C et al. Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans. *Genes Immun* 2005; 6: 509–518
- [5] Liu KL, Tsai WC, Lee CH. Cutaneous sarcoidosis: A retrospective case series and a hospital-based case-control study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8158
- [6] Cozier YC. Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur Resp J* 2016; 48: 1545–1548
- [7] Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153–2165
- [8] Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V. Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents? a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 165
- [9] Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abrieu C et al. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Sem Arthritis Rheum* 2017; 288–294
- [10] Amber KT, Bloom R, Mrowietz U et al. TNF-alpha: a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 2104–2111
- [11] Collins LK, Chapman MS, Carter JB et al. Cutaneous adverse effects of the immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2017; 41: 125–128
- [12] Al-Kofahi K, Korsten P, Ascoli C et al. Management of extrapulmonary sarcoidosis: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 1623–1634
- [13] Garweg JG. [Sarcoidosis and uveitis: An update]. [Article in German] *Ophthalmologe* 2017; 114: 525–533
- [14] Weidenthaler-Barth B, Steinbrink K, Kummel A et al. [Sarcoidosis: Organ involvement, diagnosis, current treatment]. [Article in German] *Hautarzt* 2015; 66: 549–563
- [15] Haimovic A, Sanchez M, Judson MA et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 719. e1–10; quiz 729–730
- [16] Giner T, Benoit S, Kneitz H et al. [Sarcoidosis: Dermatological view of a rare multisystem disease]. [Article in German] *Hautarzt* 2017; 68: 526–535
- [17] Chowanec M, Starba A, Wiland P. Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia* 2016; 54: 79–82
- [18] Haimovic A, Sanchez M, Judson MA et al. Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 699. e1–18; quiz 717–698
- [19] Esteves TC, Aparicio G, Ferrer B et al. Prognostic value of skin lesions in sarcoidosis: clinical and histopathological clues. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 556–562
- [20] Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS et al. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976–2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1799–1804
- [21] Uysal P, Durmus S, Sozer V et al. YKL-40, Soluble IL-2 Receptor, Angiotensin Converting Enzyme and C-Reactive Protein: Comparison of Markers of Sarcoidosis Activity. *Biomolecules* 2018; 8. pii: E84
- [22] Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I et al. Serum soluble interleukin-2 receptor level is more sensitive than angiotensin-converting enzyme or lysozyme for diagnosis of sarcoidosis and may be a marker of multiple organ involvement. *J Dermatol* 2017; 44: 789–797
- [23] Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M et al. Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 2003; 21: 407–413
- [24] Lima AL, Goetze S, Illing T et al. Light and Laser Modalities in the Treatment of Cutaneous Sarcoidosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2018; 98: 481–483
- [25] Baughman RP, Lower EE. Medical therapy of sarcoidosis. *Semin Respir Critical Care Med* 2014; 35: 391–406
- [26] Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 487–489
- [27] Doherty CB, Rosen T. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 2008; 68: 1361–1383
- [28] Mosam A, Morar N. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis: an evidence-based sequential approach. *J Dermatolog Treat* 2004; 15: 353–359
- [29] Marmor MF, Kellner U, Lai TY et al. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology* 2016; 123: 1386–1394
- [30] Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A et al. Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 147–148
- [31] Bachelez H, Senet P, Cadranet J et al. The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 69–73
- [32] Pariser RJ, Paul J, Hirano S et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 765–773
- [33] Drake WP, Oswald-Richter K, Richmond BW et al. Oral antimycobacterial therapy in chronic cutaneous sarcoidosis: a randomized, single-masked, placebo-controlled study. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 1040–1049