



Sarkoidose

Dermatologischer Blick auf eine seltene Multisystemerkrankung

Die Erstbeschreibung der Sarkoidose erfolgte 1877 durch Sir Jonathan Hutchinson [18], die kutane Sarkoidose wurde erstmalig durch Ernest Besnier [7] 1889 als Lupus pernio beschrieben. Der norwegische Dermatologe Caesar Boeck [8] prägte 1899 den Begriff der „multiplen benignen Sarkoide“.

Epidemiologie

Die Sarkoidose ist eine seltene Systemerkrankung, deren Inzidenz zwischen 1 und 60/100.000 Einwohnern variiert. Nordeuropäer und Afroamerikaner sind am häufigsten betroffen (30–60/100.000 Einwohner), während die Erkrankung in Japan sehr selten diagnostiziert wird (1–2/100.000 Einwohner; [11, 20]). Ob tatsächlich Frauen häufiger als Männer betroffen sind, wird in neueren Studien zumindest infrage gestellt [2]. Meist manifestiert sich die Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr, wobei ein gehäuftes Auftreten im 3. Lebensjahrzehnt beobachtet wurde. Ein zweiter Erkrankungsgipfel findet sich bei 65- bis 69-Jährigen [9, 15].

Ätiologie und Pathophysiologie

Die Ätiologie der Sarkoidose ist weitgehend unklar. Eine familiäre Häufung wird in einer Subgruppe der Erkrankten beobachtet. Hat ein monozygotischer Zwilling eine Sarkoidose, so ist das Risiko für den Zwillingsbruder bzw. die Zwillingschwester, ebenfalls eine Sarkoidose zu entwickeln, 80-fach erhöht [33]. Auch das Auftreten der Erkrankung

innerhalb bestimmter Ethnien weist auf einen prädisponierenden genetischen Hintergrund hin. So wurden Assoziationen zu HLA-B8, HLA-DRB1 und HLA-DQB1 beschrieben. Die beiden letztgenannten HLA-Subtypen scheinen mit einer akuten Sarkoidose und einer

guten Prognose assoziiert zu sein [31]. Der genetische Hintergrund, der zu bestimmten Sarkoidosephänotypen prädisponiert, unterscheidet sich zwischen verschiedenen Ethnien und Regionen [19, 32].

Tab. 1 Differenzialdiagnosen verschiedener klinischer Erscheinungsformen sarkoidaler Hautveränderungen

| Klinisches Erscheinungsbild | Differenzialdiagnosen |
|---|---|
| Kleinknotig disseminiert | Lichen ruber planus, Lichen nitidus |
| | Infektiöse granulomatöse Erkrankungen (Mykobakteriosen) |
| | Granulomatöse Rosazea |
| | Xanthelasmen |
| | Hautanhangstumoren |
| Knotige Hautsarkoidose – Angiolupoid – Lupus pernio | Lupus erythematoses |
| | Rosazea |
| | Granulomatose mit Polyangiitis (Morbus Wegener) |
| | Kutane Lymphome, Pseudolymphome |
| | Perniones |
| | Rhinophym |
| | Basalzellkarzinom |
| Narbensarkoidose Plaquetform | Fremdkörperreaktion |
| | Subakut-kutaner/diskoider Lupus erythematoses |
| | Lichen ruber planus |
| | Psoriasis vulgaris |
| | Granuloma anulare |
| | Necrobiosis lipoidica |
| | Kutane Lymphome |
| | Kaposi-Sarkom |
| | Lues II |
| | Subkutane Sarkoidose |
| Psoriasiforme Sarkoidose | Psoriasis vulgaris |
| Ulzerierende Sarkoidose | Ulzera anderer Genese |
| Alopezische Sarkoidose | Andere Formen vernarbender Alopezien |
| Ichthyosiforme Sarkoidose | Ichthyosis-Erkrankungen |



Abb. 1 ◀ Häufige Hautmanifestationen einer Sarkoidose. **a, b, e** Plaqueform. **c** Kleinknotig disseminierte Form. **d** Glasspateluntersuchung einer typischen Sarkoidoseplaque mit bräunlich-gelblichem Eigeninfiltrat

Die für die Sarkoidose charakteristische Granulombildung stellt eine Reaktion des Körpers zur Eingrenzung nicht eliminierbarer Pathogene dar mit dem Ziel, das umgebende Gewebe zu schonen. Als Triggerfaktoren der Granulombildung werden Noxen aus der Umwelt und mikrobielle Pathogene angeschuldigt. Zu den Umweltnoxen, die mit einer Sarkoidose in Verbindung gebracht wurden, zählen u. a. Insektizide sowie Stäube, denen z. B. Feuerwehrleute im Rahmen der Brandbekämpfung ausgesetzt sind. So fand sich bei Feuerwehrleuten, die nach dem Terroranschlag auf das World Trade Center in New York im September 2001 eingesetzt waren, eine erhöhte Inzidenz für die pulmonale Sarkoidose [36]. Als infektiöse Triggerfaktoren wurden Mykobakterien und Propionibakterien, aber auch virale Erreger (u. a. Epstein-Barr-Virus [EBV], Herpes-simplex-Virus [HSV]) verdächtigt. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 58 Studien mit über 6000 Patienten deutet auf eine Assoziation der Erkrankung mit Propionibakterien und Mykobakterien hin [14], hingegen sind Infektionen mit EBV, humanem Herpes-Virus (HHV)-8, „human immunodeficiency virus“ (HIV) und Borrelien gemäß

dieser Analyse nicht mit einer Sarkoidose assoziiert [14]. Gleichwohl handelt es sich bei der Sarkoidose nicht um eine Infektionserkrankung. Vielmehr führen Bestandteile mikrobieller Organismen, die als sog. „pathogen-associated molecular patterns“ (PAMPs) wirken, zur Aktivierung von „pattern recognition receptors“, die als Sensoren der natürlichen Immunität („innate immunity“) ein proentzündliches Signal generieren, das wiederum zur Aktivierung von Makrophagen führt und die Antigenpräsentation unterstützt. Gleichzeitig führen persistierende (nicht eliminierbare) Antigene mikrobieller Provenienz (z. B. von Mykobakterien, Propionibakterien) zu einer spezifischen T-Zell-Immunantwort. Nicht degradierbare Antigene fungieren dabei gewissermaßen als Nukleus für die Granulombildung, die der Eingrenzung dieser Pathogene dient. Wichtigster Botenstoff für die Formation von Granulomen ist das Zytokin TNF (Tumornekrosefaktor), das in diesem Kontext insbesondere von Makrophagen produziert und freigesetzt wird [1]. Aus aggregierenden Makrophagen werden sog. Epitheloidzellen, die unter dem Einfluss entzündungsfördernder Signale zu mehrkernigen Riesenzellen fusionie-

ren können [29]. Epitheloidzellen und Riesenzellen sind umgeben von Th1-differenzierten CD4⁺-T-Helfer-Zellen [17]. In späteren Krankheitsstadien scheint der Wechsel zu einer Th2-dominierten Immunantwort wesentlich für die Entstehung fibrotischer Veränderungen z. B. in der Lunge zu sein [39].

Klinisches Bild der Hautsarkoidose

Die klinischen Manifestationen der Hautsarkoidose sind ausgesprochen vielfältig [40]. Die Häufigkeit von Hautveränderungen bei Sarkoidosepatienten wird mit 20–30 % angegeben, wobei nicht zwischen spezifischen und unspezifischen Veränderungen unterschieden wird [15, 20]. Neben den spezifischen granulomatösen Veränderungen der Hautsarkoidose, die viele andere Hauterkrankungen imitieren kann (■ Tab. 1), müssen unspezifische Hautveränderungen, die auf eine Sarkoidose hinweisen können, jedoch nicht beweisend sind, abgegrenzt werden. Spezifische Hautveränderungen kommen bei 9–15 % aller Sarkoidosepatienten vor [30]. In einer aktuellen amerikanischen Studie mit 345 Patienten mit extrakutaner Sarkoi-

dose hatten 18 % der Betroffenen eine Hautbeteiligung, von diesen zeigten 58 % spezifische Hautläsionen (z. T. begleitet von einem Erythema nodosum) und 42 % ausschließlich ein Erythema nodosum [35]. Da Hautveränderungen der Manifestation einer systemischen Sarkoidose in ca. 30 % der Fälle vorausgehen, ist eine gute Kenntnis der klinischen Manifestationen der kutanen Sarkoidose wichtig, um frühzeitig eine adäquate Diagnostik veranlassen zu können [15].

Spezifische Hautveränderungen

Die häufigste spezifische kutane Manifestation ist die kleinknotig disseminierte Form der Sarkoidose. Hierbei sind an den typischen Prädilektionsstellen (Gesicht, Extremitätenstreckseiten) 2–5 mm große, teils gruppiert stehende Papeln auffällig (▣ Abb. 1c). Eine Beteiligung innerer Organe scheint bei dieser Form der Hautsarkoidose selten zu sein [40]. Als Differenzialdiagnosen kommen ein Lichen nitidus oder ein Lupus vulgaris infrage, bei Lokalisation im Gesicht außerdem granulomatöse Rosazea oder Xanthelasma.

Mit einem eher chronischen Krankheitsverlauf der Sarkoidose ist die Plaqueform assoziiert, die sich meist am Rücken, am Gesäß, aber auch im Gesicht und an den Streckseiten der Extremitäten manifestiert (▣ Abb. 1a, b, d, e). Die Plaqueform der Hautsarkoidose kann je nach klinischem Erscheinungsbild einer Psoriasis vulgaris, einem Lichen ruber planus, einem diskoiden Lupus erythematoses, einem Granuloma anulare, einem kutanen T-Zell-Lymphom, einem Kaposi-Sarkom oder auch einer Lues II ähneln. Ebenfalls mit einer Organbeteiligung assoziiert ist die auch als Darier-Roussy-Sarkoidose bekannte subkutane Sarkoidose mit bis zu mehreren Zentimeter großen, nicht schmerzhaften, subkutanen Knoten und darüber oftmals livid verfärbter Haut an den Extremitäten. Differenzialdiagnostisch kann ein Erythema nodosum gut abgegrenzt werden, ebenso sind Hautmanifestationen lymphoproliferativer maligner Erkrankungen, Fremdkörpergranulome und ein subkutanes Granuloma anulare auszuschließen.

Hautarzt 2017 · 68:526–535 DOI 10.1007/s00105-017-4005-5
© Springer Medizin Verlag GmbH 2017

T. Giner · S. Benoit · H. Kneitz · M. Goebeler

Sarkoidose. Dermatologischer Blick auf eine seltene Multisystemerkrankung

Zusammenfassung

Die Sarkoidose ist eine seltene entzündliche Systemerkrankung, deren Ätiologie weitgehend unverstanden ist. Nach der Lungenbeteiligung stellt der Befall der Haut, der in bis zu 30 % der Fälle zu beobachten ist, die zweithäufigste Organmanifestation dar. Entsprechend kommt der Dermatologie eine besondere Rolle sowohl bei der Erstdiagnose und der differenzialdiagnostischen Einordnung der Erkrankung als auch bei der interdisziplinären Betreuung der Patienten zu. Klinisch präsentiert sich die Sarkoidose der Haut vielgestaltig, was die Diagnosestellung mitunter erschwert. Es werden spezifische Hautmanifestationen (mit histologischem Nachweis von Granulomen) und unspezifische Hautläsionen (ohne Granulome) unterschieden. Da es sich um eine Multisystemerkrankung handelt, die

unterschiedlichste Organsysteme betreffen kann, ist eine gute Abstimmung der betreuenden Fachdisziplinen unabdingbar. Die Therapie der Sarkoidose ist schwierig, evidenzbasierte Therapieempfehlungen und Studien fehlen weitgehend. Im Folgenden wird ein Überblick über dieses seltene Krankheitsbild gegeben, wobei charakteristische Manifestationsformen der kutanen Sarkoidose vorgestellt werden, das diagnostische Vorgehen auch im Hinblick auf die weitere Organbeteiligung beschrieben und die Therapie der Hautsarkoidose anhand eines Therapiealgorithmus aufgezeigt wird.

Schlüsselwörter

Granulom · Entzündung · Hautsarkoidose · Differenzialdiagnosen · Therapie

Sarcoidosis. Dermatological view of a rare multisystem disease

Abstract

Sarcoidosis is a rare multisystem inflammatory disease of largely unknown etiology. While pulmonary sarcoidosis is the most abundant organ manifestation, involvement of the skin that occurs in up to 30% of patients is the most common extrapulmonary presentation of the disease. Dermatologists therefore play an important role not only for establishing the diagnosis and delineating it from potential differential diagnoses but also for the interdisciplinary care of the patient. The clinical presentation of skin sarcoidosis is manifold, which occasionally aggravates making the final diagnosis. Specific skin lesions (with granulomas) and nonspecific skin manifestations (without

granulomas) can be differentiated. Since a variety of organ systems can be affected, multidisciplinary cooperation is mandatory. Therapy of sarcoidosis is difficult; evidence-based studies and therapy guidelines are widely lacking. Our review intends to outline the characteristic clinical presentations of cutaneous sarcoidosis, describe the diagnostic approach and how to assure or exclude extracutaneous manifestations of sarcoidosis, and suggest a therapy algorithm for the treatment of skin sarcoidosis.

Keywords

Granuloma · Inflammation · Skin sarcoidosis · Differential diagnosis · Therapy

Die knotige Hautsarkoidose ist durch einen langen Krankheitsverlauf gekennzeichnet. Einzelne, bis mehrere Zentimeter große, livid-rote bis bräunliche Knoten treten meist zentrofazial oder an den Ohrläppchen, seltener am Rumpf auf. Bei Lokalisation im Gesicht wird diese Sarkoidoseform auch als Lupus pernio bezeichnet, da die Hautveränderungen an Frostbeulen (Perniones) erinnern können (▣ Abb. 2c). Ein Übergreifen auf Knorpel und Knochen ist möglich. Bei

Auftreten an der Nase kann eine knotige Sarkoidose mit einem Rhinophym verwechselt werden, auch Lymphome und Pseudolymphome müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden. Eine klassische Präsentation der Sarkoidose im Gesicht, meist an der Nase, stellt das Angiolupoid dar, das klinisch durch weiße, rotbraune Plaques mit zahlreichen Teleangiektasien auffällt (▣ Abb. 2a, b). Eine Rosazea sowie ein Basalzellkarzi-



Abb. 2 ▲ Typische Gesichtsmanifestationen einer Hautsarkoidose. **a** Angiolupoid vor Therapiebeginn. **b** Befund unter Therapie mit Hydroxychloroquin seit 18 Monaten. **c** Lupus pernio



Abb. 3 ▲ Narbensarkoidose und Sarkoidose in Tattoos. **a** Auftreten granulomatöser Veränderungen und Verdickung in seit 45 Jahren bestehender Narbe. **b** Verdickung einer im Rahmen einer Hüftumstellung in der Kindheit entstandenen Narbe nach 40 Jahren. **c** Sarkoidose im Bereich eines schon seit über 1 Jahr bestehenden Tattoos

nom können hier klinisch und histologisch sicher abgegrenzt werden.

Eine Sarkoidose der Haut kann sich auch in (mitunter jahrzehntealten) Narben oder Tattoos präsentieren. Auffällig sind zunächst gelblich-rote, im Verlauf livid-rote Papeln und Knoten (■ **Abb. 3**). Selten manifestiert sich die Sarkoidose der Haut verrukös, psoriasiform, lichenoid, zirzinär, ulzerierend, hypopigmentierend oder ichthyosiform und ähnelt dann den namengebenden Dermatosen, die differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind (■ **Abb. 4**, ■ **Tab. 1**). Die psoriasiforme Sarkoidose tritt meist bei dunkelhäutigen Patienten auf, ist an den Beinen lokalisiert und heilt oft narbig ab. Eine alopezische Sarkoidose kann sich unter dem Bild einer vernarbenden Alopezie präsentieren. Ulzerationen sowie Ichthyoseartige Läsionen finden sich gelegentlich an den Beinen, eine Systembeteiligung der Erkrankung ist bei diesen Formen häufiger.

Ein in der Diaskopie gelblich-bräunlich imponierendes, auch als apfelgeleefarben beschriebenes Eigeninfiltrat ist wegweisend in der klinischen Diagnostik spezifischer Hautveränderungen der Sarkoidose und hilft, granulomatöse Hauterkrankungen von anderen, klinisch

ähnlichen Erkrankungen abzugrenzen (■ **Abb. 1d**).

Unspezifische Hautmanifestationen bei Sarkoidose

Unspezifische Hautveränderungen können auf das Vorliegen einer Sarkoidose hinweisen, können aber auch bei anderen Erkrankungen auftreten. Die häufigste unspezifische Hautveränderung bei Sarkoidose ist das Erythema nodosum, eine schmerzhafte, meist prätibial gelegene septale Pannikulitis. In der größeren Zahl der Fälle tritt das Erythema nodosum unabhängig von einer Sarkoidose auf, wobei es oftmals infekassoziert ist. Bei 11–25 % der Patienten mit einem Erythema nodosum liegt hingegen eine akute Sarkoidose in Form eines Löfgren-Syndroms mit bilateraler Lymphadenopathie vor [10].

Unspezifische Nagelveränderungen, die mit vermehrter Brüchigkeit und Dystrophie bis hin zum Nagelverlust

einhergehen, können Ausdruck einer Ostitis multiplex cystoides Jüngling sein. Hierbei handelt es sich um eine seltene Knochenbeteiligung bei Sarkoidose, die durch eine zystische Auftreibung der Finger- und Zehenknochen charakterisiert ist. Diese Sarkoidosemanifestation spiegelt einen chronischen Krankheitsverlauf wider.

Extrakutane Organmanifestationen der Sarkoidose

Die Sarkoidose kann als Multisystemkrankheit nahezu jedes Organ involvieren [16]. Die Lungenbeteiligung, die in mehr als 90 % der Fälle anzutreffen ist und sich klinisch mit Husten, Dyspnoe oder Brustschmerzen äußert, ist die wichtigste Krankheitsmanifestation. Radiologisch ist meist eine bilaterale Lymphadenopathie zu erkennen, auffällig können aber auch Infiltrate in den oberen Lungenabschnitten und im Verlauf der Erkrankung fibrotische Verän-

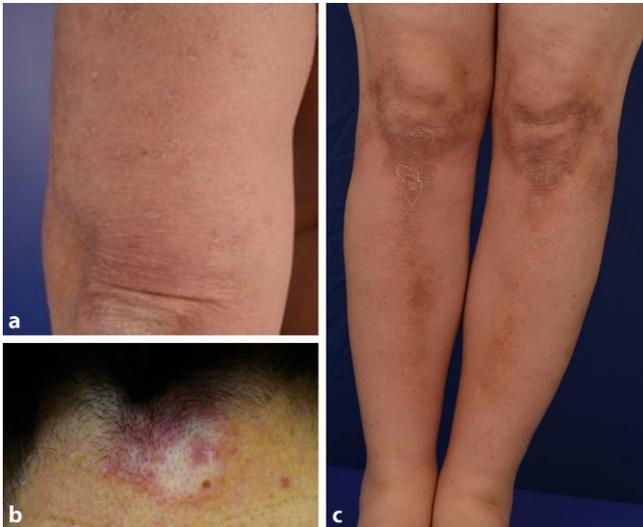


Abb. 4 ▲ Weitere klinische Manifestationen einer Hautsarkoidose. a Kleinfleckige Sarkoidose. b Hypopigmentierung bei Hautsarkoidose. c Ichthyosiforme Hautveränderungen als Manifestation einer Hautsarkoidose

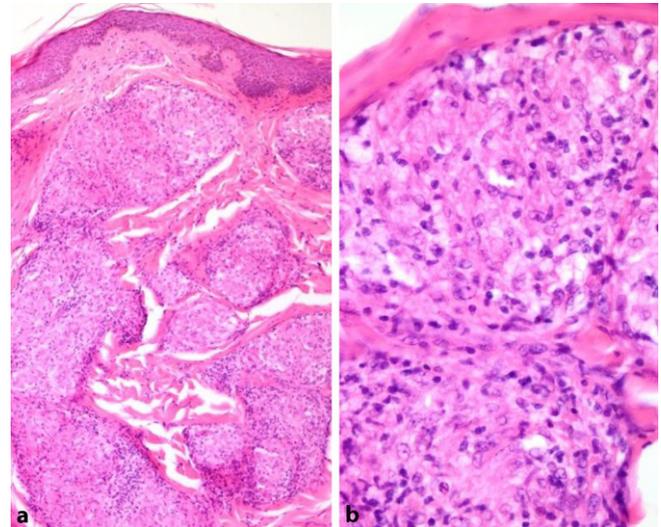


Abb. 5 ▲ a Epitheloidzelliges Granulom mit weitgehend fehlendem Lymphozytensaum (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 40:1). b Granulome aus epitheloiden Histiozyten und wenigen Lymphozyten ohne zentrale Nekrose (Hämatoxylin-Eosin-Färbung, Vergr. 200:1)

derungen der Lunge sein. Die Augen sind bei ca. 25 % der Patienten mit Sarkoidose betroffen, meist in Form einer anterioren Uveitis. Die Patienten können unter Augenschmerzen, verschwommenem Sehen, Lichtempfindlichkeit und geröteten Augen leiden, aber auch symptomfrei bleiben. Bei einer seltenen Augenmanifestation, der Optikusneuritis, kann es zu einem plötzlichen Visusverlust kommen.

» Die Lunge ist in mehr als 90 % der Fälle beteiligt

Wichtig zu (er)kennen ist außerdem eine mögliche kardiale Beteiligung, die klinisch bei nur ca. 5 % der Patienten manifest wird, sich aber bei ca. 25 % aller autopsierten Sarkoidosepatienten nachweisen lässt. Sarkoidale Granulome, die das Reizleitungssystem des Herzens infiltrieren, können fatale Rhythmusstörungen verursachen, Granulome im Bereich der Herzkammern oder Herzvorhöfe können eine Insuffizienz der Pumpfunktion hervorrufen. Anamnestische Hinweise auf eine kardiale Beteiligung können Synkopen, Schwindel, Luftnot, periphere Ödeme, aber auch Herzrhythmusstörungen sein. Sarkoidale Granulome im Nervensystem manifestieren sich bei ca. 10 % aller Patienten klinisch, meist durch Hirnnervenausfälle (z. B. Fazialisparese), auch

Granulome im Gehirn und im Spinalkanal können symptomatisch werden. Etwa ein Fünftel der Patienten mit Neurosarkoidose zeigen Verhaltensauffälligkeiten oder kognitive Defizite.

Gelenkschwellungen treten bei der akuten Sarkoidose typischerweise an den Knöcheln auf, nicht selten findet sich die Trias aus Erythema nodosum, Arthritis und bilateraler Lymphadenopathie, die als Löfgren-Syndrom bezeichnet wird. Alle anderen Organe, z. B. Knochen, Leber und Milz, können ebenfalls durch Ausbildung sarkoidaler Granulome in ihrer Funktion geschädigt werden, klinisch werden solche Organbeteiligungen aber selten diagnostiziert. Beim Heerfordt-Syndrom tritt eine granulomatöse Entzündung der Parotis auf, eine Uveitis und Fieber können dieses Krankheitsbild begleiten. Durch die Kompression des Fazialisnervs kann es zu einer Fazialisparese kommen.

Diagnostisches Vorgehen

Sicherung der Hautsarkoidose und Ausschluss von Differenzialdiagnosen

Für die klinische Diagnosestellung spezifischer Hautveränderungen einer Sarkoidose ist die Glasspateluntersuchung (Diaskopie), bei der nach Anämisierung

unter dem Glasspatel ein gelblich-bräunliches, in der dermatologischen Literatur oft als apfelgeleefarben bezeichnetes Eigeninfiltrat zu erkennen ist, hilfreich (Abb. 1d). Bei klinischem Verdacht auf eine granulomatöse Erkrankung wird zur Eingrenzung der Diagnose eine Gewebeprobe entnommen (Abb. 5a, b). Wenn differenzialdiagnostisch auch eine Mykobakteriose in Betracht gezogen wird, so sollte gleichzeitig natives Gewebe für die mikrobiologische Diagnostik gewonnen werden.

Weiterführende Untersuchungen

Weitere Untersuchungen zum Ausschluss von Organmanifestationen bei Hautsarkoidose sind in Tab. 2 aufgeführt.

Der Serumspiegel des „angiotensin-converting enzyme“ (ACE) korreliert mit der Granulomlast. Als Biomarker für die Verlaufsbeobachtung wird ACE allerdings zunehmend durch den löslichen IL-2-Rezeptor (sIL-2R) abgelöst, der als Marker für die T-Zell-Aktivierung besser mit der Krankheitsaktivität korreliert [34]. Der Neopterinwert im Serum steigt als Aktivitätsmarker der Makrophagen ebenfalls mit dem Schweregrad der Erkrankung an [41]. Die Eingangsdagnostik bei Sarkoidose sollte Differenzialblutbild, Leber- und Nierenwerte sowie

Tab. 2 Empfohlene Diagnostik zum Ausschluss weiterer Organmanifestationen bei Hautsarkoidose

| Organ-system | Empfohlene Untersuchungen bei Erstdiagnose | Verlaufskontrollen |
|--------------|--|---|
| Blut | sIL-2R, Neopterin, Differenzialblutbild, Ca ²⁺ , Leber- und Nierenwerte, ANA, IGRA, ggf. Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase | Bei Auffälligkeiten oder bei klinischer Verschlechterung kurzfristig, ansonsten jährlich bzw. gemäß Fachinformationen eingesetzter Systemtherapeutika |
| Lunge | Lungenfachärztliche Vorstellung zur Lungenfunktionsanalyse, thorakale Computertomographie mit Kontrastmittel | Jährlich bzw. nach lungenfachärztlicher Maßgabe (Kontrolle der forcierten Vitalkapazität) |
| Auge | Ophthalmologische Vorstellung zum Ausschluss einer Augenbeteiligung sowie zum Ausschluss von Kontraindikationen z. B. gegen Hydroxychloroquin oder systemische Kortikosteroide | Jährlich bzw. nach augenärztlicher Maßgabe |
| Herz | (Langzeit-)EKG, Echokardiographie, ggf. Kardio-Magnetresonanztomographie nach kardiologischer Maßgabe | Bei Auffälligkeiten oder bei klinischer Verschlechterung kurzfristig, ansonsten jährlich nach kardiologischer Maßgabe |
| Nervensystem | Neurologische Vorstellung bei Sehstörungen, peripherer Fazialisparese, weiteren Hirnnervenausfällen, spinaler Symptomatik | Bei Symptomatik, nach neurologischer Maßgabe |

sIL-2R löslicher IL-2-Rezeptor, ANA antinukleäre Antikörper, IGRA „interferon-γ-release assay“

das C-reaktive Protein (CRP) umfassen. Da sarkoidale Makrophagen 1,25-Dihydroxyvitamin-D produzieren, kann es bei hoher Granulomlast zu Hyperkalzämie und Hyperkalziurie kommen, was insbesondere bei Patienten, die eine Kalzium- und/oder Vitamin-D-Substitution erhalten, zu kontrollieren ist.

Zur Abklärung von Differenzialdiagnosen kann weitere Labordiagnostik, wie z. B. der „interferon-γ-release assay“ (IGRA) zum Nachweis eines Kontaktes mit *Mycobacterium tuberculosis* oder die Bestimmung antinukleärer Antikörper (ANA), erforderlich werden.

» Eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten ist maßgebend für eine optimale Diagnostik und Therapie

Alle Patienten, bei denen eine kutane Sarkoidose diagnostiziert wurde, sollten zeitnah lungenfachärztlich vorgestellt werden, wobei die Durchführung einer Lungenfunktionsanalyse sowie eine bildgebende Untersuchung des Thorax als Eingangsuntersuchung empfohlen werden. Bei Notwendigkeit einer Biop-

sieentnahme treten Bronchoskopie und bronchoalveoläre Lavage hinzu. Zunehmend an Bedeutung gewinnt die ¹⁸FDG-PET(¹⁸F-Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie)-Diagnostik, die es erlaubt, sarkoidale Entzündungsprozesse aufzudecken.

Zur Durchuntersuchung nach Diagnosestellung gehört zudem eine ophthalmologische Vorstellung zum Ausschluss einer intraokulären Beteiligung (Tab. 2). Zur Aufdeckung sarkoidosebedingter, unter Umständen lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen sollten ein EKG und ein Langzeit-EKG veranlasst werden. Weitere Herzuntersuchungen wie Echokardiographie oder Kardiomagnetresonanztomographie können nach kardiologischer Maßgabe erforderlich werden. Je nach Symptomatik können darüber hinaus HNO-ärztliche, neurologische, gastroenterologische und/oder rheumatologische Konsiliaruntersuchungen indiziert sein. Eine kooperative interdisziplinäre Betreuung der Patienten ist maßgebend für eine optimale Diagnostik und adäquate Therapie.

Therapie

Die Therapie hat zum Ziel, Symptome zu lindern, die Lebensqualität zu verbessern und Endorganschäden zu verhindern [6]. Dermatologische Therapieentscheidungen werden wesentlich auch von möglicherweise vorhandenen extrakutanen Manifestationen der Sarkoidose beeinflusst. Eine Vielzahl an zumeist immunsuppressiven oder -modulierenden Therapien wurde zur Behandlung einer Sarkoidose eingesetzt, die Evidenzlage ist jedoch schlecht (Abb. 6).

Lokale Therapie der kutanen Sarkoidose

Bei Fehlen extrakutaner Manifestationen können zunächst topische oder läsionale Therapieansätze erwogen werden. Verwendet werden topische Glukokortikoide, wie z. B. Clobetasolpropionat oder Mometasonfuroat, ggf. unter Okklusion. Knotige Läsionen der Sarkoidose können einer intraläsionalen Applikation von Triamcinolon unterzogen werden, die in 3- bis 4-wöchentlichen Abständen wiederholt werden kann. Zur Vermeidung von Haut- und Fettgewebsatrophien sollte die Injektion streng intradermal erfolgen [38]. Eine Anwendung im Gesicht, insbesondere temporal, ist wegen der Gefahr eines Hoigné-Syndroms zu vermeiden. In Lokalisationen, in denen die Anwendung topischer Glukokortikoide nicht infrage kommt, kann ein Off-label-Therapieversuch mit topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) erwogen werden [25]. Einzelne Fallberichte und kleine Fallserien dokumentieren den erfolgreichen Einsatz der UVA1-Phototherapie und der photodynamischen Therapie.

Die Therapie des Sarkoidose-assoziierten Erythema nodosum erfolgt symptomorientiert und basiert auf einer adäquaten Kompressionstherapie und körperlicher Schonung. Nichtsteroidale Antiphlogistika können unterstützend eingesetzt werden.

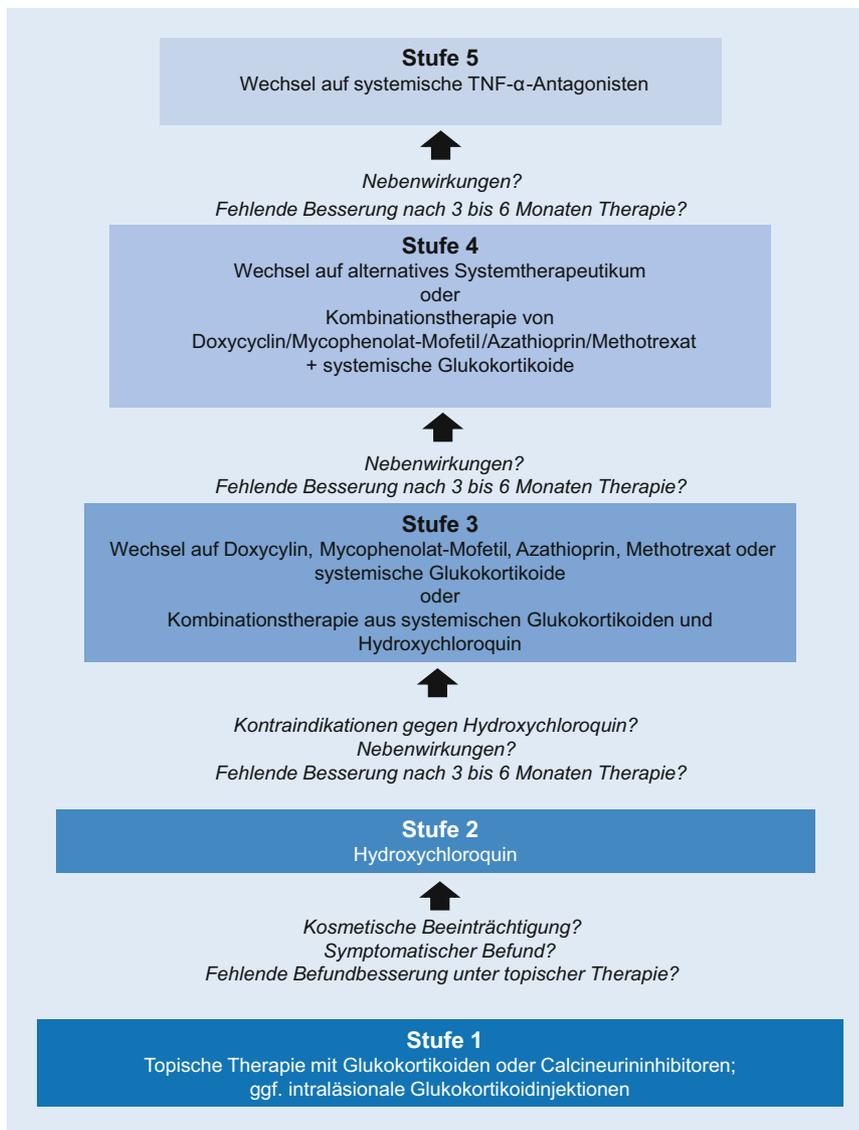


Abb. 6 ▲ Algorithmus zur Therapie der kutanen Sarkoidose (mod. nach [15]). Die Stufe 1 kann mit jeder anderen Stufe kombiniert werden. Je nach Ausprägung und Symptomatik muss ggf. bereits zu Behandlungsbeginn mit Stufe 2 oder 3 begonnen werden

Systemische Therapie der kutanen Sarkoidose

Eine Systemtherapie der Hautsarkoidose sollte dann eingeleitet werden, wenn die Hautmanifestationen funktionell oder kosmetisch beeinträchtigend, symptomatisch, und/oder unter einer lokalisierten Therapie nicht rückläufig sind. Der Evidenzlevel für aktuell eingesetzte Therapien der Hautsarkoidose liegt bei höchstens IIB [15], was dem Level von Fall-Kontroll-Studien entspricht. Die vergleichsweise hohe spontane Remissionsrate der Sarkoidose schränkt die Wertigkeit unkontrollierter

Fallserien weiter ein. Vor diesem Hintergrund sollte der bewährte Grundsatz „Primum nil nocere“ nicht außer Acht gelassen werden. Mit Ausnahme der Glukokortikoide ist keine der nachfolgend genannten medikamentösen Therapien zur Behandlung der Hautsarkoidose zugelassen, sie erfolgen somit off-label.

» Nur Glukokortikoide sind zur Behandlung der Hautsarkoidose zugelassen

Basierend auf der publizierten Literatur (siehe z. B. die Übersichtsarbeit von Hai-

movic [15]) und nach eigener Erfahrung hat sich der folgende Therapiealgorithmus bewährt (Abb. 6):

Als Systemtherapeutikum der ersten Wahl würden wir bei der kutanen Sarkoidose Hydroxychloroquin einsetzen, das in kleineren Fallserien als wirksam beschrieben wurde [12, 22, 26]. Hydroxychloroquin weist ein vergleichsweise günstiges Nebenwirkungsprofil auf [27]. Die Dosierung erfolgt idealgewichtsadaptiert (200–400 mg/Tag, maximal 6,5 mg/kg Körpergewicht [KG] pro Tag). Vor Therapiebeginn sollte ein Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausgeschlossen werden. Augenärztliche Untersuchungen zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen sind vor und – zur Erkennung von Nebenwirkungen – unter Therapie angezeigt.

Als Mittel der zweiten Wahl sehen wir systemische Glukokortikoide, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Doxycyclin (Details s. Übersicht [4]). Glukokortikoide werden je nach Ausmaß der Erkrankung in einer anfänglichen Dosis von 0,5 mg/kg KG pro Tag verabreicht; höhere Dosen sind selten erforderlich. Nach klinischem Ansprechen, das nach 1 bis 3 Monaten zu erwarten ist, kann eine schrittweise Reduktion (alle 1 bis 2 Wochen) auf die niedrigstmögliche Erhaltungsdosis erfolgen, die im Idealfall unterhalb der Cushing-Schwelle liegt. Auch Methotrexat stellt eine recht gut wirksame Therapieoption für die Hautsarkoidose dar, wenngleich auch hier die Evidenzlage dürftig ist [37]. Nach Ausschluss von Kontraindikationen (cave Niereninsuffizienz) können Dosierungen zwischen 15 und 25 mg 1-mal pro Woche (gefolgt von 5 mg Folsäure jeweils 24 h später) gewählt werden. Azathioprin (2 mg/kg KG/Tag, maximal 150 mg/Tag; vor Therapieeinleitung Bestimmung der Aktivität der Thiopurinmethyltransferase (TPMT); cave Leber- und Knochenmarktoxizität) und Mycophenolat-Mofetil (2 g/Tag; streng kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillzeit) stellen weitere, gut auch mit systemischen Glukokortikoiden kombinierbare steroidsparende Second-line-Therapien dar [24]. In einer kleinen Fallserie wurde

der Einsatz von Tetracyclinen zur Therapie der Hautsarkoidose beschrieben [3, 37]. Zu erwägen ist hier die Anwendung von Doxycyclin (anfängliche Dosierung: 2-mal 100 mg/Tag).

Mit dem Wirkeintritt der oben genannten Medikamente ist nach 1 bis 6 Monaten zu rechnen. Bei Absetzen aufgrund unerwünschter Wirkungen kann auf eine andere Substanzklasse gewechselt werden. Im Falle eines unzureichenden Ansprechens ist die Kombination eines der vorgenannten immunsupprimierenden bzw. -modulierenden Medikamente mit systemischen Glukokortikoiden zu erwägen. Sollte auch hierunter eine Abheilung bzw. Befundbesserung ausbleiben, so können TNF-Antagonisten als nachgeordnete Therapie in Betracht gezogen werden, wobei es sich auch hier um eine Off-label-Anwendung handelt. In einer kleinen randomisierten, prospektiven Studie zum Einsatz von Adalimumab bei kutaner Sarkoidose zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Placebo erhielt, nach 24 Wochen eine signifikante Verbesserung der Targetläsionen wie auch des Lebensqualitätsscores (Dermatology Life Quality Index [DLQI]) [28]. In einer 2017 veröffentlichten multizentrischen retrospektiven Studie mit 132 Patienten, die eine Therapie mit TNF-Antagonisten (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab) erhielten, bestätigte sich eine Verbesserung der Hautläsionen, während Lungenmanifestationen schlechter ansprachen [21]. Die Aussagekraft dieser Studie ist allerdings wegen gleichzeitig erfolgter Komedikationen (systemische Glukokortikoide, Immunsuppressiva) eingeschränkt.

Der IL-12/IL-23-Antagonist Ustekinumab hingegen zeigte in einer placebokontrollierten Studie kein Ansprechen kutaner Sarkoidosemanifestationen [23]. In einer Fallserie von 15 Patienten mit kutaner Sarkoidose führte eine Therapie mit dem Phosphodiesterase-4-Inhibitor Apremilast zu einer Besserung eines Teils der Hautläsionen; das Fehlen einer Kontrollgruppe schränkt allerdings die Aussagekraft dieser Studie ein [5]. In einer placebokontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit einer antimykobakteriellen Therapie bei kutaner Sarkoidose

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

untersucht. Die Verumgruppe, die eine Kombinationstherapie mit Levofloxacin, Ethambutol, Azithromycin und Rifampicin über 8 Wochen erhielt, zeigte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Verbesserung der Hautläsionen, die auch während der 180-tägigen Follow-up-Phase anhält [13].

Fazit für die Praxis

- Bei bis zu 30 % aller Sarkoidosepatienten manifestiert sich die Erkrankung (auch) an der Haut.
- Die Diagnose einer kutanen Sarkoidose wird klinisch und histologisch gestellt.
- Bei Erstmanifestation an der Haut muss eine mögliche Systembeteiligung, insbesondere der Lunge, des Herzens und der Augen, abgeklärt werden.
- sIL-2R und Neopterin korrelieren besser als ACE mit der Granulomlast im Körper und können als Biomarker bei systemischer Beteiligung die Therapiesteuerung unterstützen.
- Die Therapie der Hautsarkoidose ist mitunter schwierig, spontane Remissionen sind möglich.
- Eine Indikation zur Systemtherapie von Hautmanifestationen besteht bei funktioneller oder kosmetischer Beeinträchtigung bzw. bei symptomatischen Hautläsionen, die nicht auf eine topische Therapie ansprechen.
- Als (potenzielle) Multisystemerkrankung erfordert die Sarkoidose eine interdisziplinäre Betreuung hinsichtlich Diagnostik und Therapie.

Korrespondenzadresse

Dr. T. Giner

Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2, 97080 Würzburg, Deutschland
giner_t@ukw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Giner, S. Benoit, H. Kneitz und M. Goebeler geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Literatur

1. Amber KT, Bloom R, Mrowietz U et al (2015) TNF-alpha: a treatment target or cause of sarcoidosis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:2104–2111
2. Arkema EV, Grunewald J, Kullberg S et al (2016) Sarcoidosis incidence and prevalence: a nationwide register-based assessment in Sweden. *Eur Respir J* 48:1690–1699
3. Bachelez H, Senet P, Cadranet J et al (2001) The use of tetracyclines for the treatment of sarcoidosis. *Arch Dermatol* 137:69–73
4. Badgwell C, Rosen T (2007) Cutaneous sarcoidosis therapy updated. *J Am Acad Dermatol* 56:69–83
5. Baughman RP, Judson MA, Inglede R et al (2012) Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 148:262–264
6. Baughman RP, Lower EE (2015) Treatment of Sarcoidosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 49:79–92
7. Besnier E (1889) Lupus pernio de la face; synovites fongueuses (scrofulotuberculeuses) symétriques des extrémités supérieures. *Ann Dermatol Syphiligr (Paris)* 10:333–336
8. Boeck C (1899) Multiple benign sarcoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis* 17:543–550
9. Byg KE, Milman N, Hansen S (2003) Sarcoidosis in Denmark 1980–1994. A registry-based incidence study comprising 5536 patients. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 20:46–52
10. Chowaniec M, Starba A, Wiland P (2016) Erythema nodosum – review of the literature. *Reumatologia* 54:79–82
11. Cozier YC (2016) Assessing the worldwide epidemiology of sarcoidosis: challenges and future directions. *Eur Respir J* 48:1545–1548
12. Doherty CB, Rosen T (2008) Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Drugs* 68:1361–1383
13. Drake WP, Oswald-Richter K, Richmond BW et al (2013) Oral antimycobacterial therapy in chronic cutaneous sarcoidosis: a randomized, single-masked, placebo-controlled study. *JAMA Dermatol* 149:1040–1049
14. Esteves T, Aparicio G, Garcia-Patos V (2016) Is there any association between Sarcoidosis and infectious agents?: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 16:165
15. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA et al (2012) Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part I. Cutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 66:699.e1–699.e18 (quiz 717–698)
16. Haimovic A, Sanchez M, Judson MA et al (2012) Sarcoidosis: a comprehensive review and update for the dermatologist: part II. Extracutaneous disease. *J Am Acad Dermatol* 66:719.e1–719.e10 (quiz 729–730)
17. Holl-Ulrich K, Rose C (2016) Non-infectious granulomatous inflammation: Focus on the lungs and skin. *Pathology* 37:172–182
18. Hutchinson J (1877) Case of livid papillary psoriasis. In: Hutchinson J (Hrsg) *Illustrations of clinical surgery*. Churchill, London, S42
19. Iannuzzi MC, Iyengar SK, Gray-McGuire C et al (2005) Genome-wide search for sarcoidosis susceptibility genes in African Americans. *Genes Immun* 6:509–518
20. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS (2007) Sarcoidosis. *N Engl J Med* 357:2153–2165
21. Jamilloux Y, Cohen-Aubart F, Chapelon-Abriç C et al (2017) Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in refractory sarcoidosis: A multicenter study of 132 patients. *Semin Arthritis Rheum*. doi:10.1016/j.semarthrit.2017.03.005
22. Jones E, Callen JP (1990) Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoid granulomas. *J Am Acad Dermatol* 23:487–489
23. Judson MA, Baughman RP, Costabel U et al (2014) Safety and efficacy of ustekinumab or golimumab in patients with chronic sarcoidosis. *Eur Respir J* 44:1296–1307
24. Kouba DJ, Mimouni D, Rencic A et al (2003) Mycophenolate mofetil may serve as a steroid-sparing agent for sarcoidosis. *Br J Dermatol* 148:147–148
25. La Placa M, Balestri R, Mega C et al (2015) Disfiguring papular sarcoidosis of the face: dramatic improvement with pimecrolimus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 29:2497–2499
26. Mosam A, Morar N (2004) Recalcitrant cutaneous sarcoidosis: an evidence-based sequential approach. *J Dermatol Treat* 15:353–359
27. Ochsendorf FR (2010) Use of antimalarials in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 8:829–844
28. Pariser RJ, Paul J, Hirano S et al (2013) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 68:765–773
29. Sakthivel P, Bruder D (2017) Mechanism of granuloma formation in sarcoidosis. *Curr Opin Hematol* 24:59–65
30. Sanchez M, Haimovic A, Prystowsky S (2015) Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 33:389–416
31. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P et al (2002) HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 27:406–412
32. Schurmann M, Reichel P, Muller-Myhsok B et al (2001) Results from a genome-wide search for predisposing genes in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 164:840–846
33. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO et al (2008) Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 63:894–896
34. Thi Hong Nguyen C, Kambe N, Kishimoto I et al (2017) 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*. doi:10.1111/1346-8138.13792
35. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS et al (2016) Epidemiology of cutaneous sarcoidosis, 1976–2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 30:1799–1804
36. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al (2014) Sarcoidosis. *Lancet* 383:1155–1167
37. Veien NK (1986) Cutaneous sarcoidosis: prognosis and treatment. *Clin Dermatol* 4:75–87
38. Verbov J (1976) The place of intralesional steroid therapy in dermatology. *Br J Dermatol* 94(suppl 12):51–58

39. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H et al (2001) Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood T cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 163:115–121
40. Weidenthaler-Barth B, Steinbrink K, Kummel A et al (2015) Sarcoidosis: Organ involvement, diagnosis, current treatment. *Hautarzt* 66:549–563
41. Ziegenhagen MW, Rothe ME, Schlaak M et al (2003) Bronchoalveolar and serological parameters reflecting the severity of sarcoidosis. *Eur Respir J* 21:407–413

Forschungspreis zur Förderung der experimentellen Dermatologie

Deutsche Dermatologische Gesellschaft verleiht Oscar-Gans-Preis

Die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) hat Ende April 2017 anlässlich ihrer 49. Tagung in Berlin zum 18. Mal den Oscar-Gans-Preis für besondere wissenschaftliche Leistungen auf dem Gebiet der experimentellen Dermatologie verliehen. Ein Kuratorium der DDG unter Vorsitz von Herrn Prof. Dr. Roland Kaufmann (Frankfurt) hatte einen Hauptpreis und zwei Förderpreise, einen davon diesjährig gleichberechtigt geteilt, zu vergeben

Der diesjährige mit 15.000 Euro dotierte Hauptpreis ging an **Prof. Dr. med. Sabine Eming**, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie am Universitätsklinikum Köln. Prof. Eming und ihre Arbeitsgruppe haben sich verdient gemacht, indem sie einen grundlegenden Beitrag zur Aufklärung der Wechselwirkungen zwischen der Typ-2-Immunantwort und Zellen des mononukleär-phagozytären Systems in der Wundheilung und Narbenbildung aufzeigen konnten. Diese neuen Erkenntnisse eröffnen eine konkrete Grundlage zur Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze zur Förderung von Reparaturprozessen sowie zur Prävention und Therapie von Erkrankungen des Bindegewebes. Prof. Eming erhielt die Auszeichnung für ihre Arbeit „Interleukin-4 Receptor a Signaling in Myeloid Cells Controls Collagen Fibril Assembly in Skin Repair“ (*Immunity* 43:803-816, 2015).

Die Förderpreise – dotiert mit je 5.000 Euro – wurden zum einen verliehen an **Dr. Stephan Meller** (Hautklinik Universitätsklinikum Düsseldorf) sowie den gleichberechtigten Erstautor **Dr. Jeremy Di Domizio** (Universal Hospital of Lausanne) für ihre Arbeit „Th17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin-26“ (*Nat Immunol.* 2015;16,970-9). Zum zweiten wurde **Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. med. Georg Stary** (Immundermatologie und infektiöse Hautkrankheiten der Universitätsklinik für Dermatologie Wien) für seine wissenschaftliche Arbeit, publiziert unter dem Titel „A mucosal vaccine against Chlamydia trachomatis generates two waves of protective memory T cells.“ (*Science* 2015;348 aaa8205-1) mit einem Förderpreis ausgezeichnet.

In seiner Laudatio im Rahmen der Verleihung betonte der Präsident der DDG, Prof. Alexander Enk, dass alle 12 dem Kuratorium zur Bewerbung vorgelegten Arbeiten einmal mehr von höchster wissenschaftlicher Qualität gewesen seien. Das Kuratorium habe vor schwierigen Entscheidungen gestanden. Letztlich habe aber ein eindeutiges Votum über die Vergabe dieser höchst angesehenen wissenschaftlichen Auszeichnung der DDG entschieden.

Der Oscar-Gans-Preis wird alle zwei Jahre von der DDG ausgeschrieben und verliehen sowie traditionell vom GALDERMA Förderkreis e.V. gestiftet. Er gehört zu den meist bedeutenden wissenschaftlichen Auszeichnungen in der Dermatologie. Namensgeber für diese bedeutende Auszeichnung ist der Dermatologe Oscar Gans (gest. 1983), der die Entwicklung der Dermatologie in Deutschland und weltweit entscheidend geprägt hat.