

Σαρκοείδωση: Ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας

Χιόλου Ζ.
Γρηγορίου Σ.
Κατσάμπας Α.

Πανεπιστημιακή Κλινική, Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών Νόσων "Α. Συγγρός", Αθήνα

Περίληψη

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική κοκκιωματώδης νόσος που χαρακτηρίζεται από ιστολογική ανεύρεση μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων, προσβολή των πνευμόνων, των οστών και των αρθρώσεων, των οφθαλμών, των περιφερικών λεμφαδένων, του ήπατος και σχεδόν κάθε οργάνου. Το δέρμα προσβάλλεται στο 20-35% των περιπτώσεων με ειδικές και μη ειδικές βλάβες που αναφέρονται αναλυτικά μαζί με την διαφορική διάγνωση καθεμιάς από αυτές. Γνωστότερος εκπρόσωπος των ειδικών βλαβών είναι ο χειμετλώδης λύκος ενώ η συχνότερη μη ειδική βλάβη είναι το οζώδες ερύθημα με διαφορετική φυσιολογική και ηλικιακή κατανομή. Η διάγνωσή της στηρίζεται στην ιστολογική ανεύρεση των χαρακτηριστικών κοκκιωμάτων σε δύο τουλάχιστον όργανα. Στη θεραπεία της κυρίαρχο ρόλο κατέχουν τα κορτικοστεροειδή, ορμόνη και ανοσοκατασταλτικοί παράγοντες όπως η μεθοτρεξάτη και τα ανθελιονοσιακά. Δεδομένου του κεντρικού ρόλου του TNF-α στην ανοσοπαθγένεια της σαρκοείδωσης, βιολογικοί αντι-TNF-α παράγοντες (κυρίως η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμάμπη) αποτελούν νέα, πολλά υποσχόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της σαρκοείδωσης στο μέλλον. Τέλος, στην ανασκόπηση γίνεται ειδική μνεία στη συσχέτιση της σαρκοείδωσης με την ανάπτυξη κακοηθειών, και σε ιδιαίτερες μορφές σαρκοείδωσης όπως αυτή της παιδικής ηλικίας.

Sarcoidosis: Review of the Literature

Chiolou Z., Grigoriou S., Katsambas A.

Summary

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease which reveals non caseating granulomas on biopsy, and involves the lungs, the bones and joints, the eyes, the lymph nodes, the liver and almost any organ. The skin is involved in 20-35% of cases. Cutaneous lesions may be classified as specific and non specific. Both are analyzed as well as their differential diagnosis in the review. The most recognized specific lesion is lupus pernio and the most famous non specific lesion is erythema nodosum which can be found in different races and age groups. The diagnosis of sarcoidosis is established by the demonstration of involvement consistent with sarcoidosis in two different organ systems. The treatment of sarcoidosis includes first of all corticosteroids and secondly other immunosuppressive agents such as methotrexate and antimalarials. Taken under consideration the basic role of TNF-α in immunopathogenesis of the disease, biologic inhibitors of TNF-α (mostly infliximab and adalimumab) are promising, new treatments for sarcoidosis in the future. Finally, in this review there is special report about the association between sarcoidosis and malignancy and about particular forms of the disease such as sarcoidosis in childhood.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Μη τυροειδοποιημένο κοκκίωμα, χειμετλώδης λύκος, TNF-α

KEY WORDS • Non caseating glanuloma, lupus pernio, TNF-α

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σαρκοείδωση είναι μια συστηματική κοκκιωματώδης νόσος που περιλαμβάνει το δέρμα και πολλά εσωτερικά όργανα με οξεία ή πιο

χρόνια πορεία, που χαρακτηρίζεται από υφέσεις και εξάρσεις. Ο όρος αποδίδεται στον Νορβηγό δερματολόγο Caesar Boeck, ο οποίος περιέγραψε με αυτό το όνομα το 1899 δερματικά οζίδια χαρακτηριζόμενα από συμπαγείς και σαφώς αφορισόμενες εστίες από

επιθηλιοειδή κύτταρα με μεγάλους ανοιχτόχρωμους πυρήνες και από λίγα γιγαντοκύτταρα. Θεωρώντας ότι οι δερματικές βλάβες έμοιαζαν με σάρκωμα, ονόμασε την πάθηση "πολλαπλή καλοήθη σαρκοείδωση του δέρματος".¹

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η σαρκοείδωση αφορά ανθρώπους όλων των φυλών και ηλικιακών ομάδων. Ωστόσο, αναπτύσσεται συχνότερα πριν την ηλικία των 50 ετών, κυρίως μεταξύ 20 και 39 ετών.² Ακόμη, εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες ανεξαρτήτως φυλής και εθνικότητας. Η υψηλότερη επίπτωση παρατηρείται στις βόρειες Ευρωπαϊκές χώρες (5-40 περιπτώσεις ανά 100,000 ανθρώπους).³ Στη Σκανδιναβία, η επίπτωση στις γυναίκες φαίνεται να παρουσιάζει δύο αιχμές: μία μεταξύ 25 και 29 ετών και μία άλλη μεταξύ 65 και 69 ετών.⁴ Στους μαύρους Αμερικανούς, η σαρκοείδωση εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, μεταξύ 40 και 50 ετών² και τείνει να είναι πιο χρόνια από ότι στους λευκούς.⁵ Επιπλέον, ενώ ανάμεσα στους λευκούς, η συχνότητα του οζώδους ερυθήματος και μη ειδικών βλαβών κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα, οι μαύροι παρουσιάζουν πιο σπάνια οζώδες ερύθημα ενώ παρουσιάζουν πολύ συχνότερα (50%) ειδικές βλάβες σαρκοείδωσης.⁶

ΑΝΟΣΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η ανάπτυξη των κοκκιωμάτων αποτελεί την βασική διαταραχή στη σαρκοείδωση. Λοιμώδεις παράγοντες, οργανικά και ανόργανα στοιχεία έχουν κατά καιρούς εμπλακεί στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. χωρίς να έχει αποδειχθεί τίποτα. Αν και δεν έχει βρεθεί το αίτιο, τα κοκκιώματα δημιουργούνται προκειμένου να καταπολεμήσουν τα παθογόνα, να περιορίσουν τη φλεγμονή και να προστατεύσουν τον περιβάλλοντα ιστό. Είναι συμπαγείς, οργανωμένες μάζες από μακροφάγα και επιθηλιοειδή κύτταρα, περιβαλλόμενα από λίγα ή καθόλου λεμφοκύτταρα. Τα μακροφάγα, ευρισκόμενα κάτω από χρόνια διέγερση από κυτοκίνες, διαφοροποιούνται σε επιθηλιοειδή κύτταρα, χάνουν την εκκριτική και βακτηριοκτόνο τους δράση και συνενώνονται για να σχηματίσουν πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα.⁷ Στα πιο ώριμα κοκκιώματα, οι ινοβλάστες και το κολλαγόνο περιβάλλουν τη φωλιά των κυττάρων και σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται σκλήρυνση που διατα-

ράσσει την αρχιτεκτονική και τη λειτουργία των οργάνων.

Πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεση της σαρκοείδωσης παίζει η παρουσία των CD4+ T κυττάρων, που αλληλεπιδρούν με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα για να ξεκινήσει η δημιουργία των κοκκιωμάτων.⁸ Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εκτός από την αντιγονοπαρουσίαση, παράγουν υψηλά επίπεδα TNF-α, εκκρίνουν IL-12, IL15, και IL18 καθώς και φλεγμονώδη πρωτεΐνη των μακροφάγων -1(MIP-1), χημοκίνη των μονοκυττάρων -1 (MCP-1) και GM-CSF. Ακόμη, τα ενεργοποιημένα CD4+T κύτταρα διαφοροποιούνται σε T helper1-like κύτταρα και εκκρίνουν IL-2 και IFN-γ, αυξάνουν την παραγωγή TNF-α από τα μακροφάγα και ενισχύουν την τοπική αντίδραση της κυτταρικής ανοσίας.⁹ Η αποτελεσματικότητα της επεξεργασίας του αντιγόνου, της αντιγονοπαρουσίασης, και της απελευθέρωσης κυτοκινών είναι πιθανότατα κάτω από γενετικό έλεγχο. Τα σαρκοειδικά κοκκιώματα αφού δημιουργηθούν μπορεί να επιμείνουν, να υποστούν λύση, ή να οδηγήσουν σε ίνωση. Η παθογένεση της πνευμονικής ίνωσης παραμένει ασαφής. Η αλλαγή από τις κυτοκίνες που εκκρίνονται από τα Th1 κύτταρα σε αυτές που εκκρίνουν τα Th2 (IL4, IL10, IL13) παίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη ίνωσης. Τα κυψελιδικά μακροφάγα όταν ενεργοποιηθούν από το περιβάλλον των κυτοκινών που εκκρίνονται από τα Th2 κύτταρα, διεγείρουν την παραγωγή ινοβλαστών και κολλαγόνου, οδηγώντας σε προοδευτική ίνωση.¹⁰ Συγκεκριμένα, παράγουν υψηλά επίπεδα φιμπρονεκτίνης και CCL18 χημοκίνης.¹¹ Η CCL18 αυξάνει την παραγωγή κολλαγόνου από τους ινοβλάστες του πνεύμονα, οι οποίοι με τη σειρά τους αυξάνουν την απελευθέρωση CCL18 από τα μακροφάγα. Με αυτό τον τρόπο δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος θετικής ανατροφοδότησης που οδηγεί στην πνευμονική ίνωση.¹¹

Η σαρκοείδωση ουσιαστικά αποτελεί ένα ανοσολογικό παράδοξο. Παρά την εμφάνιση τοπικής έντονης φλεγμονής, μπορεί να αναπτυχθεί ανεργία όπως φαίνεται και από την καταστολή της ανοσιακής απάντησης στην φυματίνη.¹² Πρόσφατα δεδομένα οδηγούν στην υπόθεση ότι η σαρκοείδωση σχετίζεται με την αύξηση ενός υποπληθυσμού CD4+ T κυττάρων, των ρυθμιστικών κυττάρων (CD25), των οποίων η δραστηριότητα δεν επαρκεί για να ελέγξει την τοπική φλεγμονή. Περιφερικά T- ρυθμιστικά κύτταρα αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων, και ίσως με αυτό τον τρόπο να εμφανίζεται το φαινόμενο της "ανεργίας".¹³

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της σαρκοείδωσης, παλαιότερα απαιτείτο βιοψία σκαλπνού μυός, αδένας ή ήπατος και θετική αντίδραση Kveim-Siltzbach.¹⁴ Αυτή η αντίδραση συνίστατο στην εμφάνιση σαρκοειδικών βλατίδων 4 εβδομάδες μετά την ενδοδερμική έγχυση ανθρώπινου σαρκοειδικού ιστού στο σημείο της ένεσης σε ασθενείς που είχαν προσβληθεί από σαρκοείδωση. Η αντίδραση αυτή δεν χρησιμοποιείται πλέον για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης, παρά μόνο σε ασθενείς των οποίων οι βλάβες δεν είναι εύκολα προσβάσιμες.¹⁵ Σήμερα, η διάγνωση της σαρκοείδωσης απαιτεί την ανεύρεση της χαρακτηριστικής ιστολογικής εικόνας σε δύο τουλάχιστον όργανα.⁶

Κλινικά, η διασκόπηση των δερματικών βλαβών με το χαρακτηριστικό καφεκίτρινο χρώμα δίκην "πηκτής μήλου" αποτελεί μια απλή, μη επεμβατική εξέταση, που βοηθά στη κλινική διαφοροδιάγνωση της σαρκοείδωσης.^{6,16} Ωστόσο, δεν είναι παθολογική για τη σαρκοείδωση, καθώς εμφανίζει αντίστοιχα ευρήματα και σε άλλες κοκκιωματώδεις νόσους, όπως στη κοκκιωματώδη ροδόχρου νόσο.¹⁷

Η μόνη σημαντική εξέταση για τις δερματικές βλάβες είναι η βιοψία δέρματος, στην οποία ανευρίσκονται μη τυροειδοποιημένα κοκκίωματα με αρνητική χρώση για οξεόφιλους βακίλλους και απουσία χαρακτηριστικού κοκκιώματος από ξένο σώμα. Οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν ακτινογραφία θώρακος και δακτύλων καθώς και δοκιμασία φυματίνης (συνήθως ανευρίσκεται ανεργία στη φυματίνη, παρ' όλα αυτά η θετική δοκιμασία δεν αποκλείει τη σαρκοείδωση). Η εξέταση για τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό και ο υπολογισμός των επιπέδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) έχει ως αποτέλεσμα την ανεύρεση αυξημένων τιμών στις ινωτικές διεργασίες ειδικά στους πνεύμονες.¹⁸ Τα επίπεδα MEA είναι αυξημένα στο 60% των ασθενών με σαρκοείδωση. Ωστόσο η δοκιμασία αυτή έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία καθώς είναι θετική σε διάφορες ινωτικές διεργασίες (στερείται ειδικότητας κι ευαισθησίας). Ωστόσο, μπορεί να είναι χρήσιμη για την παρακολούθηση της θεραπείας.¹⁵

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης στο δέρμα παρουσιάζουν εξαιρετική ποικιλομορφία και για αυτό η σαρκοείδωση έχει ονομαστεί "μεγάλος μίμος".¹⁹

Για να τεθεί η διάγνωση της σαρκοείδωσης μόνο από τις δερματικές βλάβες, απαιτείται μεγάλος βαθμός υποψίας από τον δερματολόγο. Εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης στο δέρμα συναντώνται στο 20-35% των ασθενών και μάλιστα είναι συχνά παρούσες κατά την έναρξη της νόσου.^{20,21} Κλασικά, οι δερματικές βλάβες χωρίζονται στις ειδικές και στις μη ειδικές.^{20,22} Οι ειδικές παρουσιάζουν ιστολογικά μη τυροειδοποιημένα κοκκίωματα ενώ οι μη ειδικές συνιστούν μια ανυδραστική διεργασία και δεν χαρακτηρίζονται από τα μη τυροειδοποιημένα κοκκίωματα.²³ Οι ειδικές βλάβες περιλαμβάνουν βλατίδες, οζίδια, πλάκες, διπθημένες ουλές και τον χειμετώδη λύκο.²¹ Στις μη ειδικές βλάβες, κυρίαρχη θέση καταλαμβάνει το οζώδες ερύθημα.¹⁶

Οι **βλατίδες** αποτελούν το συχνότερο τύπο ειδικών βλαβών.^{21,22} Είναι ασυμπτωματικές, ερυθρές/καφεοειδείς και ιώδεις βλατίδες που εντοπίζονται συχνά σε βλέφαρα, περικογχική χώρα, και ρινοχειλικές αύλακες. Ωστόσο μπορεί να εμφανιστούν πρακτικά οπουδήποτε ακόμα και σε βλεννογόνους.^{20,21,22} Συνήθως αποτελούν την πρώτη κλινική εκδήλωση της δερματικής σαρκοείδωσης.⁶ Στη συνέχεια είναι δυνατόν να συρρέουν σχηματίζοντας πλάκες ή δακτυλιοειδείς σχηματισμούς.^{21,22} Η **διασκόπηση αποκάλυπτει το χαρακτηριστικό καφεκίτρινο χρώμα "δίκην πηκτής μήλου"**.²⁰ Η βλατιδώδης σαρκοείδωση συνήθως σχετίζεται με πιο ήπιες συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. πυλαία λεμφαδενοπάθεια) και συχνά υφίσταται μετά από αρκετά χρόνια.²² Είναι απαραίτητη η διαφοροδιάγνωση από ξανθελάσματα, ροδόχρου νόσο, σύφιλη, ερυθρηματώδη λύκο, δακτυλιοειδές κοκκίωμα, ομαλό λειχήνα, PLE, σημηματογόνο αδένωμα και συρίγγωμα. Η βλατιδώδης σαρκοείδωση στην περιοχή του προσώπου πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τα ιδιοπαθή κοκκιωματώδη εξανθήματα της περιοχής του προσώπου όπως η κοκκιωματώδης ροδόχρου νόσος και η κοκκιωματώδης περιστοματική δερματίτιδα.^{22,24}

Οι **πλάκες** εμφανίζονται στρογγυλές ή ωοειδείς, καφεοειδείς ή ερυθρηματώδεις, και διπθημένες.²¹ Συνήθως βρίσκονται στην εκτατική επιφάνεια των άκρων, στο πρόσωπο (μύτη και παρειές), τριχωτό κεφαλής, ράχη, και γλουτούς.^{21,22} Είναι συνήθως αμφοτερόπλευρες, συμμετρικές, και όταν αποδράμουν, τείνουν να καταλείπουν ουλή. Συσχετίζονται με χρόνιες μορφές της νόσου.^{6,19} Η **δακτυλιοειδής πλάκα** αποτελεί υποτύπο της κατηγορίας των πλακών και προκύπτει από κεντρική κάθαρση της βλάβης.²⁰ Στους μαύρους, οι πλάκες μπορεί να καταλείπουν υποχρωμία.²² Ακόμη, ο **αγγειακός λύκος** χαρακτηρί-

ζεται από σαρκοειδικές πλάκες ή οζίδια που εμφανίζονται τηλεαγγειεκτασίες στην επιφάνειά τους.²² Εκτός από τις δύο παραπάνω μορφές, η σαρκοείδωση μπορεί να παρουσιαστεί με **ψωριασιόμορφες πολυκυκλικές πλάκες** σε αγκώνες και γόνατα που επουλώνονται αφήνοντας ουλή.^{24,25} Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον κοινό λύκο, τη λιποειδική νεκροβίωση, τη λέπρα, τη λείσμανίαση, τον ομαλό λειχήνα, το δερματικό T- λέμφωμα, τη δευτερογόνο σύφιλη, το σάρκωμα Karosi, το γυροειδές ερύθημα και το νομισματοειδές έκζεμα.²⁴

Τα **υποδόρια οζίδια** (σαρκοείδωση **Darier-Roussy**) αποτελούν σπάνια εκδήλωση σαρκοείδωσης. Συνίστανται σε πολλαπλά, σκληρά, ασυμπτωματικά ή και ελαφρά ευαίσθητα, ευκίνητα, ωοειδή/στρογγυλά, οζίδια στο χρώμα του δέρματος.^{22,26} Εμφανίζονται συνήθως στα άκρα και μπορεί να επιμένουν για αρκετούς μήνες.²⁶ Συνδυάζονται με ήπια συστηματική συμμετοχή όπως η αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια. Η μορφή αυτή σαρκοείδωσης πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί κλινικά από τη φυματίωση, τις εν τω βάθει μυκητιάσεις, τις δερματικές μεταστάσεις σπλαγχνικών νεοπλασμάτων και μελανώματος, τις επιδερμοειδείς κύστεις, τα λιπώματα, τα ρευματοειδή οζίδια και το οζώδες ερύθημα.²²

Ο **χειμετλώδης λύκος (lupus pernio)** αποτελεί την πιο χαρακτηριστική εκδήλωση της σαρκοείδωσης στο δέρμα και παρατηρείται κυρίως σε μαύρες γυναίκες που πάσχουν μακροχρόνια από σαρκοείδωση.^{20,21} Εμφανίζεται ως ανώδυνες, ερυθροϊώδεις, διηθημένες, μικρές βλατίδες στη μύτη, στις παρειές, στα χείλη και στο μέτωπο.^{20,21,27} Η διήθηση των λοβών των αυτιών αποτελεί κλασικό σημείο της σαρκοείδωσης και της λέπρας.²⁸ Ο χειμετλώδης λύκος ακολουθεί συνήθως χρόνια πορεία της νόσου και συνδέεται με συμμετοχή του ανώτερου αναπνευστικού (ακόμα και έλκν-παραμόρφωση της ρινός), χρόνια ινωτική νόσο (για την οποία αποτελεί την κύρια παθολογική εκδήλωση) και οστικές κύστεις στις φάλαγγες των δακτύλων.^{6,28} Στη διαφορική διάγνωση περιλαμβάνονται ο ερυθρηματώδης λύκος, καλοήθεις ή κακοήθεις λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, ρινόφυμα (όταν αφορά τη μύτη), τριτογόνος σύφιλη.²⁸

Η **διήθηση παλιών ουλών** ανεξαρτήτου αιτιολογίας καθώς και η διήθηση τατουάζ αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα της σαρκοείδωσης και συνδυάζεται με εξωθωρακική συμμετοχή. Οι ουλές εμφανίζονται διηθημένες και ερυθρές, καφεοειδείς ή ιώδεις για λίγες μέρες ή εβδομάδες.^{20,21} Είναι άκνησμες και συνιστούν έξαρση της χρόνιας νόσου.²⁰ Όσον αφορά τα τατουάζ, είναι σημαντικό να διακρίνουμε τις κοκ-

κιωματώδεις αντιδράσεις λόγω σαρκοείδωσης και τις σαρκοειδικές αντιδράσεις που συμβαίνουν δευτερογενώς λόγω του χρώματος που χρησιμοποιήθηκε στο τατουάζ. Όταν η αντίδραση αφορά περισσότερα του ενός χρώματα, είναι πιθανότερο να οφείλεται σε συστηματική σαρκοείδωση.²⁰ Ακόμη, είναι σημαντικό να διαφοροδιαγνώσουμε κλινικά τη διηθημένη ουλή από ένα κηλοειδές.¹⁶

Η **αλωπεκία του τριχωτού της κεφαλής** αποτελεί σπάνια εκδήλωση δερματικής σαρκοείδωσης. Εμφανίζεται κυρίως σε Αφροαμερικανούς ασθενείς με τη μορφή ουλωτικής ή μη ουλωτικής αλωπεκίας, εντοπισμένης ή διάχυτης.²⁹ Η προοδευτική αλωπεκία που προκαλείται από τη σαρκοείδωση πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τον δισκοειδή ερυθρηματώδη λύκο, τον θυλακικό λειχήνα, τη ψευδογυροειδή αλωπεκία, και τη παρανεοπλασματική αλωπεκία.²⁴ Οι περιοχές με ουλωτική αλωπεκία μπορεί να είναι διάχυτα διηθημένες ή να έχουν ένα διηθημένο όχθο. Πολλαπλές βιοψίες μπορεί να χρειαστούν για να τεθεί η διάγνωση της σαρκοείδωσης.²⁹

Οι **έλκωτικές βλάβες** είναι άλλη μια σπάνια εκδήλωση δερματικής σαρκοείδωσης κυρίως σε νέες γυναίκες.³⁰ Εμφανίζονται de novo ή πάνω σε ήδη υπάρχουσες ειδικές βλάβες σαρκοείδωσης. Κλινικά έχουν την εικόνα νεκρωτικού έλκους με ιώδη, επηρμένο όχθο, ατροφική βάση, που περιβάλλεται από υπερμελαγχρωματικές, κίτρινες πλάκες με τηλεαγγειεκτασίες.³⁰ Συχνότερα βρίσκονται στην προκνημιαία περιοχή, αν και έχουν αναφερθεί και σε άλλες περιοχές του σώματος. Αποτελούν αρχική εκδήλωση συστηματικής νόσου, και δεν επουλώνονται εύκολα.³⁰

Η **ιχθυασιόμορφη σαρκοείδωση** είναι σπάνια, και εμφανίζεται συνήθως στα κάτω άκρα.³¹ Κάτω από τις ασυμπτωματικές υπερκερατωσικές πλάκες μπορεί να βρεθούν σαρκοειδικές βλατίδες και οζίδια. Συνήθως προηγούνται της διάγνωσης συστηματικής νόσου. Κλινικά πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από την κοινή επίκτητη ιχθύαση, την παρανεοπλασματική ιχθύαση καθώς και την ιχθύαση σε νόσους του συνδετικού ιστού.³¹

Οι **υπομελαγχρωματικές βλάβες** που αποτελούνται από κηλίδες, βλατίδες ή οζίδια είναι μια συχνή μορφή δερματικής σαρκοείδωσης κυρίως στα άκρα ασθενών με σκουρόχρωμο δέρμα.³² Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει την μεταφλεγμονώδη υπομελάγχρωση, την pityriasis alba, τη χρόνια λειχνοειδή πιτυρίαση, την ποικιλόχρουν πιτυρίαση, την σπογγοειδή μυκητίαση, τη σύφιλη, τη λείσμανίαση, τη λέπρα, και τη λεύκη.³²

Άλλες σπανιότερες μορφές δερματικής σαρκοείδωσης είναι η **σαρκοείδωση τύπου εντοπισμένης σκληροδερμίας (morphaea-like)** που απαντάται σε Αφροαμερικανούς και μοιάζει με γραμμοειδή εντοπισμένη σκληροδερμία,³³ η σαρκοείδωση τύπου **παλαμπελματιαίου ερυθήματος**,³⁴ η σαρκοείδωση με μορφή **δακτυλοειδούς φυγόκεντρου ερυθήματος**³⁵ κλπ.

Η **σαρκοείδωση των ονύχων** είναι σπάνια και αποτελεί δείκτη χρόνιας νόσου.^{36,37} Οι περισσότερες περιπτώσεις συνδυάζονται με οστικές κύστεις των δακτύλων, σαρκοειδική δακτυλίτιδα, και χειμετώδη λύκο.³⁷ Η κλινική εικόνα παρουσιάζει έντονη ποικιλομορφία. Περιλαμβάνει πάχυνση των ονύχων, επιμήκεις ακρολοφίες, αποχρωματισμό, σχισμοειδείς αιμορραγίες, ονυχόρρηξη, ονυχόλυση, περύγιο, υπονύχια υπερκεράτωση, ονυχοδυστροφία, βοθρία ακόμα και πληκτροδακτυλία.^{36,37} Σύμφωνα με τον Losada -Campra και συν., οι αλλαγές στα νύχια οφείλονται σε συμπίεση των εξαρτημάτων από κοκκιώματα.³⁷ Η διαφορική διάγνωση ανάλογα με την κλινική εικόνα κάθε φορά περιλαμβάνει την ονυχομυκητίαση, την ψωρίαση, τον ομαλό λειχήνα, την τραυματική ονυχία, τη φαρμακευτική αντίδραση ακόμα και τις υπονύχιας μυρμηγκιές.^{20,36,37}

Η **σαρκοείδωση των βλεννογόνων** είναι άλλη μια σπάνια εκδήλωση της νόσου που συνίσταται σε κοκκιωματώδεις βλάβες του στοματικού, ρινικού και βλεννογόνου των γεννητικών οργάνων. Τα άτομα που ανήκουν στην Καυκάσια φυλή παρουσιάζουν συχνότερα βλάβες στην **στοματική κοιλότητα**.³⁸ Η ποικιλομορφία στην κλινική εικόνα είναι και εδώ μεγάλη. Συχνότερα παρουσιάζεται σαν εντοπισμένο οίδημα και οζίδια στο βλεννογόνο των παρειών ή πιο σπάνια στα ούλα, στα χείλη, στη βάση του στόματος, στη γλώσσα, στην υπερώα, και στους υπογνάθιους σιελογόνους αδένες.³⁸ Εξαιτίας της ποικιλομορφίας, η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει πληθώρα νόσων όπως η νόσος Crohn, το σύνδρομο Melkerssohn-Rosenthal, η χειλίτιδα του Miescher, κοκκίωμα ξένου σώματος, και λοιμώξεις που χαρακτηρίζονται από δημιουργία κοκκιοματίων στο στόμα.³⁸ Η **σαρκοείδωση των γεννητικών οργάνων** εμφανίζεται και στα δύο φύλα κυρίως με τη μορφή ελκών, αλλά και σαν υπομελαγχρωματικές πλάκες του κόλπου στις γυναίκες,³⁹ ή σαν διόγκωση του πέους χωρίς σύστοιχη λεμφαδενοπάθεια στους άνδρες.⁴⁰ Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη σύφιλη, τη φυματίωση των γεννητικών οργάνων, το καρκίνωμα των γεννητικών οργάνων, κλπ.^{39,40}

Η **παιδική σαρκοείδωση** είναι σπάνια. Εμφανίζε-

ται κυρίως σε παιδιά 9 με 15 ετών και σπανιότατα πριν την ηλικία των 6 ετών.⁴¹ Η σαρκοείδωση **στους εφήβους** είναι πολυσυστηματική νόσος και η κλινική της εικόνα είναι παρόμοια αυτής των ενηλίκων με την εξαίρεση του οζώδους ερυθήματος και του χειμετώδους λύκου, που είναι σπάνια στα παιδιά.⁴¹ Η διαφορική διάγνωση της σαρκοείδωσης σε αυτές τις ηλικίες είναι παρόμοια με αυτή της σαρκοείδωσης των ενηλίκων. Αντίθετα, η σαρκοείδωση **στα παιδιά προσχολικής ηλικίας** εμφανίζεται με τη χαρακτηριστική τριάδα που περιλαμβάνει δερματικό εξάνθημα, ραγοειδίτιδα και αρθρίτιδα χωρίς πνευμονική συμμετοχή.⁴¹ Το δερματικό εξάνθημα προηγείται και ακολουθείται μετά από αρκετούς μήνες από την ραγοειδίτιδα και την αρθρίτιδα. Συνίσταται σε ερυθματώδεις κνησμώδεις κηλιδοβλατιδώδεις εξάνθημα που ξεκινά από την περιφέρεια και στη συνέχεια γενικεύεται.⁴¹ Η δερματική σαρκοείδωση της προσχολικής ηλικίας πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από τη νεανική πολυαρθρική ρευματοειδή αρθρίτιδα και από το σύνδρομο Blau. Η νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα εκτός από τη διαφορετική ιστολογική εικόνα, χαρακτηρίζεται από τυπικό δερματικό εξάνθημα (διακριτές ροζ κηλίδες), από επώδυνες αρθρώσεις με περιορισμό των κινήσεων τους και παραμορφώσεις στις ακτινογραφίες. Αντίθετα, η δερματική σαρκοείδωση εμφανίζεται με δερματικό εξάνθημα που ποικίλλει και αρθρίτιδα που είναι ανώδυνη, με μικρή μείωση κινητικότητας των αρθρώσεων.⁴¹ Το σύνδρομο Blau⁴² είναι ένα σπάνιο σύνδρομο με αυτοσωμική επικρατούσα κληρονομικότητα που χαρακτηρίζεται από μη τυροειδοποιημένη κοκκιωματώδη ραγοειδίτιδα, αρθρίτιδα και δερματικό εξάνθημα χωρίς πνευμονική συμμετοχή. Επίσης κάποιοι έχουν προτείνει να συμπεριληφθεί και η καμψυλοδακτυλία, ως μέρος αυτού του συνδρόμου.⁴² Η διαφορική διάγνωση από τη νεανική σαρκοείδωση είναι ως εκ τούτου δύσκολη και στηρίζεται στην απουσία πνευμονικής συμμετοχής, την ύπαρξη καμψυλοδακτυλίας καθώς και στη σαφή αυτοσωμική κυρίαρχουσα κληρονομικότητα στο εν λόγω σύνδρομο.

ΜΗ ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η πιο συχνή μη ειδική βλάβη είναι το **οζώδες ερυθήμα** που είναι σχεδόν παθογνωμονικό για την οξεία καλοήγη μορφή σαρκοείδωσης. Εμφανίζεται συνήθως στην πρόσθια επιφάνεια των κνημών νέων γυναικών.^{14,21} Είναι πολύ συχνό στους Βορειοευρωπαίους (π.χ. Σκανδιναβία) ενώ είναι πολύ σπάνιο

στους μαύρους.⁶ Συνήθως συνδυάζεται με υψηλή ΤΚΕ (>50).⁶ Κλινικά, υφίσταται συνήθως σε λίγους μήνες.²² Η σαρκοείδωση μπορεί να εμφανιστεί με πυρετό, πολυαρθραλγίες, ραγοειδίτιδα, αμφοτερόπλευρη πυλαία λεμφαδενοπάθεια, κακοухία και οζώδες ερύθημα. Ο παραπάνω συνδυασμός αποτελεί το **σύνδρομο Lofgren**^{6,18} και παρατηρείται συχνά σε λευκούς ασθενείς από τη Σκανδιναβία και σπανιότατα σε μαύρους.⁵ Το οζώδες ερύθημα σχετίζεται με καλή πρόγνωση. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που παρουσιάζουν οζώδες ερύθημα, η σαρκοείδωση υφίσταται εντός 2 ετών στο 80% των περιπτώσεων. Αντίστροφα, η απουσία οζώδους ερυθρήματος είναι παράγοντας κινδύνου για πιο επίμονη νόσο.^{5,6} Άλλες πιο σπάνιες μη ειδικές εκδηλώσεις είναι οι ασβετώσεις, η κνήφη, το πολύμορφο ερύθημα και η πλκτροδακτυλία.²²

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ

Τα σαρκοειδικά κοκκιώματα μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε όργανο, αλλά στο 90% των ασθενών κλινικά η σαρκοείδωση εμφανίζεται ως διόγκωση λεμφαδένων του μεσοθωρακίου, πνευμονική συμμετοχή, συμπτώματα από το δέρμα ή τους οφθαλμούς, ή κάποιο συνδυασμό των παραπάνω ευρημάτων.¹⁵

Η συμμετοχή των πνευμόνων ή/και των λεμφαδένων του μεσοθωρακίου απαντάται στο 90% των περιπτώσεων σαρκοείδωσης. Η πνευμονική σαρκοείδωση διακρίνεται ακτινολογικά στα εξής στάδια: στάδιο 0, φυσιολογικό - στάδιο 1, αμφοτερόπλευρη πυλαία ή/και παρατραχειακή λεμφαδενοπάθεια-στάδιο 2, λεμφαδενοπάθεια χωρίς πνευμονικές διπθήσεις-στάδιο 3, πνευμονικές διπθήσεις μόνο-στάδιο 4, πνευμονική ίνωση.^{6,43}

Η λεμφαδενοπάθεια, ειδικά στους λεμφαδένες του μεσοθωρακίου και της πύλης των πνευμόνων καθώς και η γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια ή η λεμφαδενοπάθεια των τραχηλικών ή μασχαλιαίων λεμφαδένων μπορεί να αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα της νόσου ή να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της νόσου.⁴³

Πολυαρθραλγίες μπορεί να παρατηρηθούν σε οξεία νόσο αλλά και σε χρόνια. Οστική συμμετοχή είναι συνήθης στη χρόνια νόσο. Οι οστικές κύστεις των φαλάγγων των δακτύλων χεριών και ποδιών συνδυάζονται συνήθως με lupus pernio. Αντιπροσωπεύουν κοκκιώματα από επιθηλιοειδή κύτταρα.⁶

Οφθαλμολογική συμμετοχή παρατηρείται στο 30-

50% των ασθενών. Συνδυάζεται συχνά με συστηματική μορφή της νόσου και όλοι οι ασθενείς με σαρκοείδωση, ακόμα και αν δεν παρουσιάζουν συμπτώματα από τους οφθαλμούς, πρέπει να ελέγχονται τακτικά από οφθαλμίατρο. Η συχνότερη εκδήλωση της σαρκοείδωσης από τους οφθαλμούς είναι η κοκκιωματώδης ραγοειδίτιδα.⁴⁴

Η διόγκωση της παρωτίδας και του δακρυϊκού αδένου σε συνδυασμό με ραγοειδίτιδα και πυρετό αποτελεί το **σύνδρομο Heerfordt** και συνήθως διαρκεί 2-6 μήνες αν μείνει χωρίς θεραπεία. Η πάρεση του προσωπικού νεύρου και νόσος του ΚΝΣ παρατηρούνται συχνά σε ασθενείς με το παραπάνω σύνδρομο.^{6,18}

Η ηπατική συμμετοχή κλινικά εμφανίζεται στο 20% των ασθενών, αλλά μια τυχαία βιοψία ήπατος αποκαλύπτει κοκκιώματα στο ήπαρ στο 60% ασθενών με σαρκοείδωση. Η ηπατομεγαλία με αύξηση της ALP του ορού, η χολική κίρρωση με υπερχοληστερολαιμία, και η πυλαία υπέρταση με κίρρους οισοφάγου είναι μερικές από τις συχνότερες εκδηλώσεις της σαρκοείδωσης ήπατος.⁶

Νεφρική νόσος μπορεί να εμφανιστεί είτε λόγω κοκκιωμάτων στους νεφρούς, είτε δευτερογενώς λόγω της υπερασβεστιαϊμίας. Η υπερασβεστιαϊμία οφείλεται στην έκκριση βιταμίνης D από τα κυψελιδικά μακροφάγα των πνευμόνων που οδηγεί σε αυξημένη απορρόφηση ασβεστίου από το έντερο. Μπορεί να δημιουργηθεί και νεφρολιθίαση.⁴⁵

Καρδιακή συμμετοχή είναι σπάνια (εμφανίζεται στο 5% των ασθενών)⁶ ενώ η νευροσαρκοείδωση εμφανίζεται σε 5-10% των ασθενών.⁴⁶ Οι εκδηλώσεις της ποικίλλουν από προσβολή κρανιακών νεύρων με συχνότερη την προσβολή του προσωπικού νεύρου μέχρι άσπτη μηνιγγίτιδα και επιληπτικές κρίσεις. Τείνει να είναι χρόνια, με πολλές υποτροπές και συνοδεύεται από αυξημένη θνησιμότητα.⁴⁶

Πολλοί ασθενείς έχουν αυξημένη ΤΚΕ. Ακόμη μπορεί να παρατηρηθεί λευκοπενία, λεμφοπενία, νωσινοφιλία, αναιμία και θρομβοκυτοπενία. Η αλκαλική φωσφατάση του ορού μπορεί να είναι αυξημένη όταν υπάρχουν βλάβες των οστών ή του ήπατος. Η υπερασβεστιαϊμία είναι αναμενόμενη και όταν υπάρχει μπορεί να εμφανιστούν ανορεξία, έμετοι, μυϊκή αδυναμία και πολυουρία.⁶ Τέλος, τα επίπεδα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης του ορού (ΜΕΑ) είναι αυξημένα στη σαρκοείδωση αλλά όχι παθογνωμονικά καθώς αυξάνουν σε όλες τις κοκκιωματώδεις νόσους.¹⁸ Η αύξηση του ΜΕΑ είναι ενδεικτική αλλά όχι διαγνωστική για την ύπαρξη κοκκιωματώδους φλεγμονής. Ακόμη, η παρουσία φυσιολο-

γικών τιμών ΜΕΑ δεν αποκλείει την πιθανότητα σαρκοειδωσης, ενώ η αυξημένη τιμή δεν είναι οπωσδήποτε ενδεικτική πολυσυστηματικής νόσου. **Πάντως, εάν ένας ασθενής παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα ΜΕΑ, μπορούν οι τιμές αυτές να αποτελέσουν δείκτη της δραστηριότητας της νόσου.**⁶

ΣΑΡΚΟΕΙΔΩΣΗ ΚΑΙ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Η ανάπτυξη νεοπλασιών σε ασθενείς με σαρκοειδωση χωρίζεται σε 3 υποκατηγορίες. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται οι ασθενείς με σαρκοειδωση και αιματολογικές κακοήθειες, ασθενείς με το σύνδρομο σαρκοειδωσης-λεμφώματος καθώς και ασθενείς με καρκίνο και αιματολογικές κακοήθειες που αναπτύσσουν στην συνέχεια σαρκοειδωση. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει ασθενείς με σαρκοειδωση που αναπτύσσουν συμπαγείς όγκους καθώς και ογκολογικούς ασθενείς που αναπτύσσουν στη συνέχεια σαρκοειδωση. Η τρίτη ομάδα αφορά ασθενείς στους οποίους η σαρκοειδωση εμφανίζεται ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο, δηλαδή η ανακάλυψη του καρκίνου γίνεται ταυτόχρονα, ή μέσα σε ένα χρόνο από την εμφάνιση της σαρκοειδωσης ή και το αντίστροφο.⁴⁷

Σύμφωνα με έρευνα του Brincker και συν. στη Δανία, οι ασθενείς με σαρκοειδωση αναπτύσσουν συχνότερα νεοπλασίες.⁴⁸ Συγκεκριμένα βρέθηκε ανάπτυξη λεμφώματος 11 φορές συχνότερα και ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα 3 φορές συχνότερα από το γενικό πληθυσμό. Αν και η παραπάνω έρευνα αμφισβητήθηκε από κατοπινούς ερευνητές, και άλλοι ερευνητές αναφέρουν ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη non-Hodgkin λεμφώματος, λευχαιμίας και καρκίνου πνευμόνων, στομάχου, λεπτού εντέρου και δέρματος σε ασθενείς με σαρκοειδωση. Η χρόνια φλεγμονή θεωρήθηκε η πιθανότερη αιτία για τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και μάλιστα ο καρκίνος εμφανιζόταν συνήθως στο όργανο όπου είχε αναπτυχθεί η σαρκοειδωση.

Οι **σαρκοειδικές αντιδράσεις** συνίστανται στην ανάπτυξη μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων από επιθηλιοειδή κύτταρα σε ασθενείς που δεν πληρούν τα κριτήρια για συστηματική σαρκοειδωση. Σε ογκολογικούς ασθενείς, οι σαρκοειδικές αντιδράσεις εμφανίζονται συχνότερα στους λεμφαδένες που αρδεύουν τον όγκο. Ακόμη, μπορεί να εμφανιστούν στο στρώμα, στο όργανο προέλευσης του καρκίνου αλλά και σε απομακρυσμένους ιστούς όπως ο σπλήνας, ο μυελός των οστών και το δέρμα. Οι σαρκοειδικές α-

ντιδράσεις εμφανίζονται συχνότερα σε ασθενείς με νόσο Hodgkin και πιο σπάνια σε ασθενείς με άλλες αιματολογικές διαταραχές και συμπαγείς όγκους. Η εμφάνιση σαρκοειδικών αντιδράσεων σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin ή γαστρικό καρκίνωμα έχει θετική προγνωστική αξία. Οι σαρκοειδικές αντιδράσεις που σχετίζονται με καρκίνο πιθανολογείται ότι αναπτύσσονται δευτερογενώς σε μία T- κυτταρική αντίδραση ανοσίας του ξενιστή προς διαλυτά αντιγόνα από καρκινικά κύτταρα.⁴⁷

Το **σύνδρομο σαρκοειδωσης-λεμφώματος** αναφέρεται σε ασθενείς με χρόνια ενεργό σαρκοειδωση που αναπτύσσουν στη συνέχεια λέμφωμα. Τα χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου είναι τα παρακάτω:

1. η διάγνωση της σαρκοειδωσης πρέπει να προηγείται της διάγνωσης του λεμφώματος κατά αρκετά χρόνια (τουλάχιστον 1-2 χρόνια)
2. η μέση ηλικία έναρξης της σαρκοειδωσης σε ασθενείς που αναπτύσσουν λέμφωμα είναι μεγαλύτερη από 40 ετών (δηλαδή περίπου 10 χρόνια αργότερα από την ηλικία εμφάνισης σαρκοειδωσης σε ασθενείς χωρίς καρκίνο)
3. το σχετιζόμενο λέμφωμα είναι συχνότερα Hodgkin λέμφωμα και ακολουθούν τα non-Hodgkin λεμφώματα και άλλες λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές.

Επίμονη ενεργός σαρκοειδωση, ανεργία και λεμφοπενία έχουν συσχετιστεί με το σύνδρομο. Η αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων στη σαρκοειδωση εξαιτίας της ανοσολογικής φλεγμονώδους απάντησης στους εμπλεκόμενους ιστούς πιθανολογείται ότι αυξάνει τον κίνδυνο μεταλλάξεων στα λεμφοκύτταρα και τελικά μπορεί να οδηγήσει σε κακοήγη εξαλλαγή τους.⁴⁹

Υπάρχει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συμπαγών όγκων σε ασθενείς με σαρκοειδωση αλλά και ανάπτυξης σαρκοειδωσης σε ογκολογικούς ασθενείς με διάφορους σπλαγχνικούς καρκίνους. Συγκεκριμένα, το μελάνωμα και οι καρκίνοι του δέρματος που δεν προέρχονται από μελανοκύτταρα, νεοπλασμάτα του τραχήλου, των πνευμόνων, του ήπατος, των όρχεων και της μήτρας, είναι τα πιο συχνά σχετιζόμενα.⁴⁷

Η ανάπτυξη **παρανεοπλασματικής σαρκοειδωσης** αφορά κυρίως αιματολογικές κακοήθειες όπως Hodgkin και non-Hodgkin λεμφώματα, μυέλωμα, λευχαιμία, κλπ. Σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους αναπτύσσεται σπανιότερα.⁴⁷

Τέλος, έχει παρατηρηθεί αναζωπύρωση σαρκοειδωσης σε ογκολογικούς ασθενείς που λαμβάνουν ανανεοπλασματική αγωγή. Το συχνότερα εμπλεκόμενο φάρμακο είναι η IFN-α που χρησιμοποιείται στη

θεραπεία του μελανώματος, αλλά και της ΧΛΛ, ΧΜΛ, πολλαπλού μυελώματος και καρκινώματος νεφρού. Άλλα λιγότερο συχνά εμπλεκόμενα φάρμακα είναι η *cis* πλατίνη και η IL2.⁴⁷

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Η χαρακτηριστική εικόνα της σαρκοείδωσης περιλαμβάνει μη τυροειδοποιημένα κοκκίωματα περιβαλλόμενα από ελάχιστα ή καθόλου λεμφοκύτταρα/πλάσματοκύτταρα (γυμνά φυμάτια). Η ιστολογική διαφοροδιάγνωση περιλαμβάνει λοιμώδεις νόσους, ανοσολογικά/κοκκίωματα ξένου σώματος, νεοπλασίες, ανοσολογικές διαταραχές, φαρμακευτικά εξανθήματα και άλλες κοκκιωματώδεις αντιδράσεις. Στις λοιμώξεις συγκαταλέγονται μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις (φυματίωση, λέπρα, λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια), η σύφιλη, η λειψμανίαση, οι εν τω βάθει μυκητιάσεις, οι λοιμώξεις από πρωτόζωα και σπειροχαίτες. Στα ανοσολογικά κοκκίωματα συγκαταλέγονται τα κοκκίωματα ως αντίδραση στο βηρύλλιο, στη σιλικόνη αλλά και σε τατουάζ. Νεοπλάσματα με περιοχές που περιλαμβάνουν κοκκίωματα σαν αυτά της σαρκοείδωσης είναι το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, τα καρκινώματα μαστού και πνεύμονα αλλά και τα λεμφώματα. Τέλος, άλλες μη λοιμώδεις, κοκκιωματώδεις νόσοι που περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση της σαρκοείδωσης είναι η κοκκιωματώδης χειλίτιδα, το ακτινικό ελαστολυτικό κοκκίωμα, η διαβητική λιποειδική νεκροβίωση, η κοκκιωματώδης ροδόχρους νόσος και η νόσος του Crohn.^{6,16}

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συστηματική θεραπεία επιβάλλεται σε ασθενείς με καρδιακή, νευρολογική, οφθαλμολογική συμμετοχή καθώς και σε ασθενείς με υπερασβεσταιμία.^{50,18} Ακόμη, ασθενείς με χρόνια σαρκοείδωση, δηλαδή εκείνοι οι ασθενείς των οποίων οι βλάβες δεν λύνονται εντός 2-5 ετών από την εμφάνισή τους, συχνά απαιτούν επιθετική αντιμετώπιση.⁵⁰ Παρακάτω αναφέρονται οι κυριότερες θεραπευτικές επιλογές για τη δερματική αλλά και τη συστηματική σαρκοείδωση.

Κορτικοστεροειδή

Έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία εκλογής για τη συστηματική σαρκοείδωση.⁵⁰ Για την αντιμετώπι-

ση της δερματικής σαρκοείδωσης, έχουν δοθεί υπό μορφή τοπικής θεραπείας, ενδοβλαβικών διηθήσεων ή ακόμα και συστηματικά.^{18,51} Η αποτελεσματικότητά τους πιθανόν να οφείλεται στην καταστολή της παραγωγής TNF-α και άλλων κυτοκινών, χωρίς όμως να μπορούν πάντα να μπλοκάρουν τον TNF-α.⁵²

Τοπική χρήση ισχυρών φθοριωμένων κορτικοστεροειδών αποτελεί συχνή επιλογή στην εντοπισμένη δερματική νόσο.^{18,51} Η κλειστή περίδεση έχει αποδειχθεί βοηθητική σε ανθεκτικές βλάβες καθώς αυξάνει την τοπική απορρόφηση.⁵³ Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι η χρήση υψηλών δόσεων τοπικών κορτικοστεροειδών έχει προκαλέσει σπάνια την εμφάνιση σαρκοειδικών αντιδράσεων από μόνη της.⁵⁴

Η ενδοβλαβική διήθηση με κορτικοστεροειδή έχει καλά αποτελέσματα σε ορισμένες περιπτώσεις.⁵⁵ Ωστόσο πρέπει να δίνεται προσοχή ώστε να αποφευχθεί τοπική ατροφία οφειλόμενη στην υψηλή συγκέντρωση του φαρμάκου. Για να αποφευχθεί ο παραπάνω κίνδυνος, προτείνεται η χρήση πολλών εγχύσεων μικρών δόσεων του φαρμάκου ώστε να λυθεί η βλάβη χωρίς όμως απώλεια του υποκείμενου υποδόριου ιστού.⁵¹

Η συστηματική λήψη κορτικοστεροειδών έχει χρησιμοποιηθεί για τη χρόνια ή τη συστηματική μορφή της νόσου.⁵⁰ Ενώ για την πνευμονική σαρκοείδωση υπάρχουν σαφείς οδηγίες,⁵⁰ η δόση και η διάρκεια της αγωγής στην δερματική μορφή δεν έχει καλά μελετηθεί.⁵¹ Η αρχική δόση στην πνευμονική σαρκοείδωση είναι 20-40 mg ημερησίως με σταδιακή μείωση της δόσης μετά από 1-2 μήνες, μέχρι την ελάχιστη δόση συντήρησης που εξασφαλίζει τον έλεγχο της νόσου, αλλά αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες.⁵¹ Για δερματικές βλάβες, η συνιστώμενη δόση είναι 5-20 mg ημερησίως. Η διάρκεια της θεραπείας εξατομικεύεται σε κάθε περίπτωση. Κατά συνέπεια, η ύπαρξη οζώδους ερυθήματος, αν αντιμετωπιστεί φαρμακευτικά, θα απαιτήσει τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών για διάστημα μικρότερο των 6 μηνών, ενώ η παρουσία χειμελιώδους λύκου (lupus pernio) απαιτεί θεραπεία για 2 χρόνια.⁵¹ Πάντως ανάγκη για μακρόχρονη θεραπεία της σαρκοείδωσης παρατηρείται μόνο στο 25% των ασθενών.⁵¹

Οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη, αρτηριακής υπέρτασης, αύξησης σωματικού βάρους αλλά και την παρουσία γαστρεντερικών διαταραχών, απνίας και ψυχικών διαταραχών.^{18,51} Η οστεοπόρωση είναι μια άλλη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια της χρόνιας λήψης κορτικοστεροειδών που εμφανίζεται στο

70% ασθενών με σαρκοειδωση. Γι' αυτό το λόγο, συστήνεται έλεγχος για οστεοπόρωση μέσω της μέτρησης οστικής πυκνότητας πριν την έναρξη της θεραπείας με κορτικοστεροειδή.⁵¹ Ακόμη, για ασθενείς χωρίς ιστορικό υπερασβεσταιμίας ή νεφρολιθίασης, συστήνεται η χορήγηση συμπληρώματος ασβεστίου από το στόμα 1000-1200 mg ημερησίως.⁵¹ Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε μέτρηση ασβεστίου ορού ιδίως κατά τους καλοκαιρινούς μήνες (οπότε η παραγωγή της βιταμίνης D₃ από τον οργανισμό είναι μεγαλύτερη) για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο ανάπτυξης υπερασβεσταιμίας κατά τη διάρκεια της χορήγησης του συμπληρώματος ασβεστίου.⁵¹ Ταυτόχρονα, θα πρέπει να αναφέρεται τυχόν ιστορικό νεφρολιθίασης, και σε αυτήν την περίπτωση να ζητείται έλεγχος ασβεστίου ούρων 24ώρου προκειμένου να ανιχνευθεί έγκαιρα τυχόν υπερασβεσταιουρία κατά τη διάρκεια χορήγησης του συμπληρώματος. Η χορήγηση διφωσφονικών έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης που προκαλείται από τα κορτικοστεροειδή.⁵¹

Εκτός από τα κορτικοστεροειδή, έχουν χρησιμοποιηθεί με ποικίλη αποτελεσματικότητα άλλοι παράγοντες. Ο στόχος της χρήσης τους είναι η αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών από τη μακροχρόνια χρήση των κορτικοστεροειδών αλλά και η πιθανή ανταπόκριση σε αυτούς στις περιπτώσεις όπου δεν ήταν επιτυχής η θεραπεία με τα κορτικοστεροειδή.

Ανθελονοσιακά

Τα ανθελονοσιακά χλωροκίνη και υδροξυχλωροκίνη έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως για τη θεραπεία ρευματικών παθήσεων όπως ο ερυθριματώδης λύκος. Στη θεραπεία της δερματικής σαρκοειδωσης έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία.⁵⁶ Ο ρυθμός ανταπόκρισης στη θεραπεία με ανθελονοσιακά είναι μεγαλύτερος στη δερματική σαρκοειδωση σε σχέση με την πνευμονική. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες τους είναι η ναυτία και η οφθαλμοτοξικότητα. Από αυτές η ναυτία είναι δόσοεξαρτώμενη και οι περισσότεροι ασθενείς την εμφανίζουν σε ημερήσιες δόσεις υδροξυχλωροκίνης >400 mg. Όσον αφορά την οφθαλμοτοξικότητα, συστήνεται έλεγχος από οφθαλμίατρο 6 και 12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας τόσο με υδροξυχλωροκίνη όσο και με χλωροκίνη.⁵⁶

Μεθοτρεξάτη

Η θεραπεία της σαρκοειδωσης με μεθοτρεξάτη α-

ποτελεί την πιο καλά μελετημένη θεραπεία της σαρκοειδωσης πέρα από τα κορτικοστεροειδή. Θεωρείται από πολλούς ικανοποιητική θεραπεία για τη χρόνια πνευμονική, οφθαλμολογική και νευρολογική μορφή σαρκοειδωσης.⁵⁷ Το ποσοστό ανταπόκρισης των δερματικών βλαβών σε αυτή είναι μεγαλύτερο από 80%. Έχει βρεθεί ότι καταστέλλει τη δράση των μακροφάγων αλλά και την παραγωγή TNF-α από τα κυψελιδικά μακροφάγα σε ασθενείς με πνευμονική σαρκοειδωση.⁵² Η δόση της μεθοτρεξάτης εξατομικεύεται ανά ασθενή. Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 10-15 mg την εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, χρειάζεται επαγρύπνηση για τυχόν εμφάνιση ουδετεροπενίας (δεδομένου ότι η μεθοτρεξάτη είναι κυτταροτοξικό φάρμακο) και αναπροσαρμογή της δόσης σε περίπτωση που παρουσιαστεί ουδετεροπενία. Επιπλέον, λόγω της κάθαρσης του φαρμάκου από τους νεφρούς απαιτείται τακτικός έλεγχος της κρεατινίνης ορού ενώ σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού μεγαλύτερης από 3 mg, καλό είναι να αποφεύγεται η χρήση του συγκεκριμένου φαρμάκου.⁵⁷

Συνήθεις δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν η ναυτία και η εμφάνιση στοματικών βλαβών. Αυτές μπορούν να διορθωθούν με τη χορήγηση 1mg φιλικού οξέος ημερησίως (τις υπόλοιπες μέρες). Με αυτό τον τρόπο, μειώνεται η τοξικότητα του φαρμάκου χωρίς να μειώνεται η δραστηριότητα του.⁵⁷

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες της μεθοτρεξάτης είναι η ηπατοτοξικότητα και η πνευμονική τοξικότητα. Για την πιθανότητα εμφάνισης ηπατικής βλάβης, απαιτείται τακτικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας. Η συχνότητα εμφάνισης ηπατικών βλαβών είναι μεγαλύτερη από 10% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ηπατική βιοψία. Ωστόσο, κανένας από αυτούς δεν παρουσίαζε σοβαρές ηπατικές βλάβες ούτε αποδείχτηκε συσχέτιση της αθροιστικής δόσης του φαρμάκου και της εμφάνισης ηπατοτοξικότητας.⁵⁷ Τέλος, η πνευμονική τοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί ως ανεξήγητος βήχας σε ασθενείς με σαρκοειδωση υπό μεθοτρεξάτη και αντιμετωπίζεται με την χορήγηση Λεφλουνομίδης.⁵⁷

Θαλιδομίδη

Η θαλιδομίδη έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν σαν υπνωτικό αλλά αποσύρθηκε λόγω της τερατογόνου δράσης της. Ωστόσο, βρέθηκε ότι μεταξύ των υπολοίπων δράσεων της, μπλοκάρει τον TNF με αποτέλεσμα να επαναξιολογηθεί ως φάρμακο για τη σαρκοειδωση.⁵² Οι περισσότερες μελέτες συγκλίνουν

ότι η ανταπόκριση στη θαλιδομίδη είναι συνήθως μερική και κυμαίνεται από ασθενή σε ασθενή.⁵¹

Η θαλιδομίδη είναι τερατογόνος. Ως εκτούτου, πρέπει οι έγκυες να μην το λαμβάνουν και οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες να παίρνουν αντισυλληπτικά μέτρα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η υπνηλία, η ζάλη, η εμφάνιση εξανθήματος, η δυσκοιλιότητα και η περιφερική νευροπάθεια. Ακόμη, η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή έχουν συσχετιστεί με τη χρήση θαλιδομίδης κυρίως σε ασθενείς με υποκείμενη κακοήθεια. Οι περισσότερες από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δοσοεξαρτώμενες (συνήθως εμφανίζονται με δόσεις >200 mg την ημέρα) και απλή μείωση της δόσης αποτρέπει την εμφάνισή τους.⁵⁸

Μινοκυκλίνη

Αναφέρεται ως αποτελεσματική θεραπεία για τη δερματική σαρκοείδωση. Ο μηχανισμός δράσης της είναι ασαφής. Ίσως να είναι αποτελεσματική λόγω της ανυβακτηριδιακής της δράσης, κυρίως ενάντια στο *Propionibacterium acnes* -πιθανό αίτιο της σαρκοείδωσης αλλά πιθανότατα λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης της. Η συνήθης δόση είναι 200 mg ημερησίως. Η κυριότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της μινοκυκλίνης είναι η ναυτία. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι η εμφάνιση εξανθημάτων, αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας, και αυτοάνοσης ηπατίτιδας.⁵¹

ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΠΟΥ ΜΠΛΟΚΑΡΟΥΝ ΤΟΝ TNF-A

Ο TNF-a αποτελεί προφλεγμονώδη κυτοκίνη που παράγεται βασικά από μονοκύτταρα και μακροφάγα. Στην περίπτωση της σαρκοείδωσης, TNF-a και IL1 απελευθερώνονται από κυψελιδικά μακροφάγα σε ασθενείς με ενεργό πνευμονική νόσο. Ο TNF-a συνδέεται με δύο υποδοχείς. Η ενεργοποίηση του πρώτου (75 kd) σχετίζεται με πολλαπλασιασμό των T λεμφοκυττάρων, νέκρωση του υποδορίου ιστού και ινσουλινοαντοχή ενώ η σύνδεση με τον δεύτερο υποδοχέα (55 kd) σχετίζεται με απόπτωση των κυττάρων και λύση των νεοπλασματικών κυττάρων. Η ενεργοποίηση οποιουδήποτε από τους δύο υποδοχείς οδηγεί σε απορρόφηση οστού, εμφάνιση καταπληξίας, ιστική καταστροφή και πυρετό. Ο TNF-a στη συνέχεια εισέρχεται μέσα στο κύτταρο και θα εξέλθει αφού υποστεί κατατμηθεί από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες. Μόλις εξέλθει από το κύτταρο, μεταναστεύει στα κύτταρα

στόχους όπου συνδέεται με υποδοχείς που βρίσκονται στην κυτταρική επιφάνεια αυτών των κυττάρων. Μόλις ο υποδοχέας του TNF-a στα κύτταρα στόχους ενεργοποιηθεί, λαμβάνουν χώρα μια σειρά από ενδοκυττάρια γεγονότα που καταλήγουν στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα του πυρηνικού παράγοντα κΒ που διεγείρει προφλεγμονώδη γονίδια.⁶⁹ **Με αυτό τον τρόπο, μπορούμε να τροποποιήσουμε την επίδραση του TNF-a στη σαρκοείδωση είτε επιδρώντας πάνω στη σύνθεση του TNF-a, στη διάσπασή του από τις μεταλλοπρωτεϊνάσες, είτε στη σύνδεσή του με τους υποδοχείς.**⁵²

Η ετανεροσέπτη (Enbrel) αποτελεί πρωτεϊνή σύντηξης που δεσμεύει το διαλυτό TNF-a κι έτσι αναστέλλει τη σύνδεση του TNF-a στον κυτταρικό υποδοχέα. Η ινφλιξιμάμπη (Remicade) είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον TNF-a, και συνδέεται τόσο με διαλυτό όσο και με συνδεδεμένο σε κυτταρικό υποδοχέα TNF-a. Η Ανταλιμουμάμπη (Humira) είναι ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον TNF-a (διαλυτό και συνδεδεμένο).⁵²

Η ετανεροσέπτη και η ινφλιξιμάμπη έχουν διαφορετική επίδραση στις κοκκιωματώδεις νόσους αλλά και διαφορετικό τρόπο σύνδεσης με τον TNF-a. Αυτή η διαφορά μπορεί να έχει διαφορετική επίδραση στην ενεργοποίηση του συμπληρώματος και στην απόπτωση.⁵²

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν σημαντική αύξηση της IL12, του πιο σημαντικού ρυθμιστή της Th1 ανοσολογικής αντίδρασης, στις περιοχές φλεγμονής της σαρκοείδωσης. Συγκεκριμένα, αυξημένη έκφραση του IL12 έχει βρεθεί σε πνεύμονες και λεμφαδένες ασθενών με σαρκοείδωση, και αρρυθμιστη παραγωγή της από τα κυψελιδικά μακροφάγα.⁵⁹ Στα σαρκοειδικά κοκκιώματα, η απόπτωση είναι μειωμένη.⁵² Η ανταλιμουμάμπη και η ινφλιξιμάμπη έχει δειχθεί ότι προκαλούν την απόπτωση σε ενεργοποιημένα περιφερικά μονοκύτταρα in vitro ενώ η ετανεροσέπτη όχι. Ακόμη, η παραγωγή IL 10 και IL 12 από τα μονοκύτταρα μειώθηκε σημαντικά από την ανταλιμουμάμπη και την ινφλιξιμάμπη αλλά όχι από την ετανεροσέπτη.⁶⁰

Ακόμη, σύμφωνα με έρευνα του Sweiss και συν.,⁵² η ινφλιξιμάμπη μπορεί να είναι αποτελεσματική και ασφαλής θεραπεία ασθενών με δερματική συμμετοχή, στους οποίους τα κορτικοστεροειδή και άλλες συμβατικές θεραπείες απέτυχαν. Ωστόσο, μπορεί να χρειαστούν πολλαπλές συνεδρίες ή ακόμα και αύξηση της δόσης με την πάροδο του χρόνου καθώς αναπτύσσονται αντεξουδετερωτικά αντισώματα ενάντια στην ινφλιξιμάμπη. Η ταυτόχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων.⁵²

Η ανταλιμουμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν σε άλλες θεραπείες της σαρκοείδωσης. Προοπτικές μελέτες είναι σε εξέλιξη προκειμένου να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της στη θεραπεία της πνευμονικής σαρκοείδωσης.⁶¹

Τόσο η ινφλιξιμάμπη όσο και η ανταλιμουμάμπη, πρέπει να δίδονται με προσοχή στους ασθενείς με σαρκοείδωση. Ενδεχόμενη κατάρρευση της κυτταρικής ανοσίας με την ινφλιξιμάμπη μπορεί να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση φυματίωσης. Ακόμη, δεν πρέπει να παραβλέπεται ο κίνδυνος εμφάνιση λεμφώματος και συμπαγών όγκων σε αυτούς τους ασθενείς και να υπάρχει επαγρύπνηση από το γιατρό για αυτές τις καταστάσεις.⁵²

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η σαρκοείδωση είναι μια πολυσυστηματική κοκκιωματώδης νόσος που αναπτύσσεται συχνότερα σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών, με συμμετοχή του δέρματος στο 20-35% των περιπτώσεων. Η μεγάλη ποικιλομορφία των δερματικών βλαβών της έχει χαρίσει το προσωνύμιο "μεγάλος μίμος". Οι δερματικές εκδηλώσεις διακρίνονται σε ειδικές και μη ειδικές ανάλογα με την παρουσία ή όχι σε αυτές των χαρακτηριστικών μη τυροειδοποιημένων κοκκιωμάτων. Γνωστότερος εκπρόσωπος των ειδικών βλαβών είναι ο χειμελώδης λύκος ενώ η συχνότερη μη ειδική βλάβη είναι το οζώδες ερύθημα. Η παρουσία του οζώδους ερυθήματος θεωρείται ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας οξείας καλοήθους νόσου και απαντάται συχνότερα σε λευκές, νέες γυναίκες. Αντίθετα, η παρουσία ειδικών βλαβών όπως του χειμελώδους λύκου συνδέεται με χρονιότητα και παρατηρείται συχνότερα στους μαύρους. Για τη διάγνωση της σαρκοείδωσης απαιτείται η ιστολογική ανεύρεση των χαρακτηριστικών κοκκιωμάτων σε δύο τουλάχιστον όργανα. Η σαρκοείδωση παρουσιάζει αυξημένη συσχέτιση με την εμφάνιση κακοηθικών ιδίως του αιμοποιητικού ιστού αλλά και με καρκίνους του δέρματος (συμπεριλαμβανομένου του μελανώματος), του ήπατος, του τραχήλου, των πνευμόνων, των όρχεων και της μήτρας. Ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία της σαρκοείδωσης εξακολουθούν να είναι τα κορτικοστεροειδή σε τοπική και συστηματική χρήση. Ωστόσο, σήμερα γνωρίζουμε ότι η σαρκοείδωση είναι μία Th1 εξαρτώμενη νόσος, στην οποία βασικό ρόλο διαδραματίζουν τα ενεργοποιημένα T κύτταρα που εκκρίνουν κυτοκίνες και TNF-α. Δεδομένου λοιπόν του

κεντρικού ρόλου του TNF-α στην ανοσοπαθογένεια της σαρκοείδωσης, βιολογικοί αντι-TNF-α παράγοντες (κυρίως η ινφλιξιμάμπη και η ανταλιμουμάμπη) αποτελούν νέα, πολλά υποσχόμενα φάρμακα για τη θεραπεία της σαρκοείδωσης στο μέλλον. Απαραίτητη ωστόσο είναι η συνεχής επαγρύπνηση για τον κίνδυνο κατάρρευσης της κυτταρικής ανοσίας του ασθενούς και την επανενεργοποίηση φυματίωσης (κυρίως με την ινφλιξιμάμπη), αλλά και τον κίνδυνο εμφάνισης λεμφώματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Boeck C. Multiple benign sarcoid of the skin. *J Cutan Genitourin Dis* 1899; 17:543-50.
2. Rybicki BA, Major M, Popovich J Jr, et al. Racial differences in sarcoidosis incidence: a 5-year study in a health maintenance organization. *Am J Epidemiol* 1997; 145:234-41.
3. Piatinalho A, Hiraga Y, Hosoda Y, et al. The frequency of sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan: a comparative epidemiologic study. *Sarcoidosis* 1995; 12:61-7.
4. Milman M, Selroos O. Pulmonary sarcoidosis in the Nordic countries 1950-1982: epidemiology and clinical picture. *Sarcoidosis* 1990; 7: 50-7.
5. Baughman RP, Teirstein AS, Judson. MA, et al. Clinical characteristics of patients in a case control study of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1885-9.
6. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrew's diseases of the skin. Clinical dermatology.* Canada: Saunders Elsevier; 2009:708-713.
7. Hernandez -Pando R, Bornstein QL, Aguilar Leon D, et al. Inflammatory cytokine production by immunological and foreign body multinucleated giant cells. *Immunology* 2000; 100:352-8.
8. Agostini C, Adami F, Semenzato G. New pathogenetic insights into the sarvoid granuloma. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:71-6.
9. Zissel G, Prasse A, Muller -Quernheim J. Sarcoidosis - immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:3-14.
10. Wahlstrom J, Katchar K, Wigzell H, et al. Analysis of intracellular cytokines in CD4+ and CD8+ lung and blood cells in sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:115-21.
11. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. A vicious circle of alveolar macrophages and fibroblasts perpetuates pulmonary fibrosis via CCL18. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:781-92.
12. Lecossier D, Valeyre D, Loiseau A, et al. Antigen - induced proliferative response of lavage and blood T lymphocytes. Comparison of cells from normal subjects and patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:861-8.
13. Miyara M, Amoura Z, Parizot C, et al. The immune para-

- dox of sarcoidosis and regulatory T- cells. *J Exp Med* 2006.
14. Κατσάμπας Α (επιμ.) Μαθήματα Δερματολογίας & Αφροδισιολογίας. Αθήνα; Εκδ. Πασχαλίδης 2001:42.
 15. Ianuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2153-65.
 16. Fernandez-Faith E, McDonell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis *Clin Dermatol* 2007; 25:276-87.
 17. Makkar R, Ramesh V. On the diagnosis of facial granulomatous dermatoses of obscure origin. *Int J Dermatol* 2005; 44:606-9.
 18. Katsambas AD, Lotti TM. Θεραπευτική των Δερματικών Νοσημάτων. Αθήνα; Εκδ. Πασχαλίδης 2005:541-5.
 19. Giuffrida TJ, Kerdel FA. Sarcoidosis. *Dermatol Clin* 2002; 20:435-47.
 20. Epstein WL. Cutaneous sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2002; 23:571-7.
 21. Mana J, Marcoval J, Graells J, et al. Cutaneous involvement in sarcoidosis. Relationship to systemic disease. *Arch Dermatol* 1997; 133:882-8.
 22. Elgart ML. Cutaneous sarcoidosis: definitions and types of lesions. *Clin Dermatol* 1986; 4:35-35.
 23. English III JC, Patel PR, Greer KE. Sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:725-43.
 24. Young III RJ, Gilson RT, Yanase D, et al. Cutaneous sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2001; 40:249-53.
 25. Mitsuishi T, Nogita T, Kawashima M. Psoriasiform sarcoidosis with ulceration. *Int J Dermatol* 1992; 31:339-40.
 26. Ahmed I, Harshad SR. Subcutaneous sarcoidosis. Is it a specific subset of cutaneous sarcoidosis frequently associated with systemic disease? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:55-60.
 27. Gibson LE, Winkelmann RK. The diagnosis and differential diagnosis of cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 1986; 4:62-74.
 28. Spiteri MA, Matthey F Gordon T, et al. Lupus pernio: a clinicoradiological study of thirty-five cases. *Br J Dermatol* 1985; 112: 315-22.
 29. Katta R, Nelson B, Chen D, et al. Sarcoidosis of the scalp: a case series and review of the literature.. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:690-2.
 30. Yoo SS, Mimouni D, Nikolskaia OV, et al. Clinicopathologic features of ulcerative-atrophic sarcoidosis. *Int J Dermatol* 2004; 43:108-12.
 31. Cather JC, Cohen PR. Ichthyosiform sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5Pt 2):862-5.
 32. Alexis JB. Sarcoidosis presenting as cutaneous hypopigmentation with repeatedly negative skin biopsies. *Int J Dermatol* 1994; 33:44-5.
 33. Burov EA, Kantor GR, Isaac M. Morpheaform sarcoidosis: report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (2Pt2):345-8.
 34. Morrison JG. Sarcoidosis in a child presenting as an erythroderma with keratotic spines and palmar pits. *Br J Dermatol* 1976; 95:93-7.
 35. Altomare GF, Capella GL, Friferio E. Sarcoidosis presenting as erythema annulare centrifugum. *Clin Exp Dermatol* 1995; 20:512-3.
 36. Wakelin SH, James MP. Sarcoidosis: nail dystrophy without underlying bone changes. *Cutis* 1995; 55:344-6.
 37. Losada-Campa A, De la Torre -Fraga C, Gomez de Liano A, et al. Histopathology of nail sarcoidosis. *Acta Derm Venereol* 1995; 75:404-5.
 38. Suresh L, Rafdar L. Oral sarcoidosis: a review of the literature. *Oral Dis* 2005; 11:138-45.
 39. Klein PA, Appel J, Callen JP. Sarcoidosis of the vulva: a rare cutaneous manifestation. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(2Pt1):281-3.
 40. Mahmood N, Afzal N, Joyce A. Sarcoidosis of the penis. *Br J Urol* 1997; 80:155.
 41. Pattishall EN, Kendig EL Jr. Sarcoidosis in children. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:195-203.
 42. Alonso D, Elgart GW, Schachner LA. Blau syndrome: a new kindred. *G Am Acad Dermatol* 2003; 49:299-302.
 43. Roberts SD et al. Sarcoidosis. Part 1:Pulmonary manifestations *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:448.
 44. Bonfioli AA, Orefice F. Sarcoidosis. *Semin Ophthalmol* 2005; 20:177-82.
 45. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48:856-70.
 46. Kellinghaus C, Schilling M, Ludermann P. Neurosarcoidosis: clinical experience and diagnostic pitfalls. *Eur Neurol* 2004; 51:84-8.
 47. Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol* 2007; 25:326-33.
 48. Brincker H, Wilbek E. The incidence of malignant tumours in patients with respiratory sarcoidosis. *Br J Cancer* 1974; 29:247-51.
 49. Brincker H. The sarcoidosis-lymphoma syndrome. *Br J Cancer* 1986; 54:467-73.
 50. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M, et al. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis..American thoracic society/European Respiratory Society/ World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis. Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:149-73.
 51. Baughman P, Lower E. Evidence-based therapy for cutaneous sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007; 25:332-40.
 52. Sweiss NJ, Curran J, Baughman RP. Sarcoidosis, role of tumor necrosis factor inhibitors and other biologic agents, past, present, and future concepts. *Clin Dermatol* 2007; 25:341-6.
 53. Volden G. Successful treatment of chronic skin diseases with clobetasol propionate and a hydrocolloid occlusive dressing. *Acta Derm Venereol* 1992; 72:69-71.
 54. Fischer AA. Sarcoid-like periocular dermatitis due to strong topical corticosteroids: prompt response to treatment with tetracycline. *Cutis* 1987; 40:95-6.
 55. Verbov J. The place of intralesional steroid therapy in dermatology. *Br J Dermatol* 1976; 94(Suppl 12):51-8.
 56. Zic J, Horowitz D, Arzubia C, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine: review of the literature. *Arch Dermatol* 1991; 127:1034-40.
 57. Rajendran R, Theertham M, Salgia R, et al. Methotrexate

- in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1994; 11:S335-8.
58. Baughman RP, Judson MA, Teirstein AS, et al. Thalidomide for chronic sarcoidosis. *Chest* 2002; 122: 227-32.
59. Moller DR. Cells and cytokines involved in the pathogenesis of sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 1999; 16:24-31.
60. Shen C, Assche GV, Colpaert S, et al. Adalimumab induces apoptosis of human monocytes: a comparative study with infliximab and etanercept. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:251-8.
61. Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006; 142:17-9.

Αλληλογραφία: Α. Κατσάμπας

Α΄ Πανεπιστημιακή Δερματολογική Κλινική,
Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",
Ι. Δραγούμη 5, 16121 Αθήνα
E-mail: katsabas1@ath.forthnet.gr

Η **BIANEX** αναλαμβάνει την επιστημονική ενημέρωση για τα ακόλουθα **δερματολογικά** προϊόντα της **Novartis**:

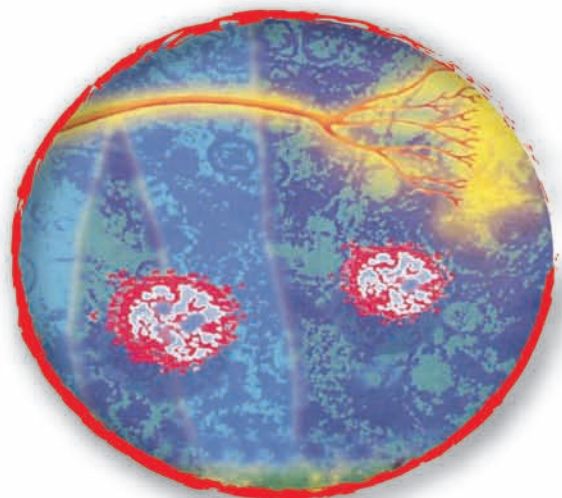

ELIDEL[®]
(pimecrolimus) Cream 1%




LAMISIL[®]
TERBINAFINE




FAMVIR[®]
famciclovir
250mg 500mg



 **NOVARTIS**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τ.Θ. 52001
144 10 Μεταμόρφωση
Τηλ.: 210 281 1712
www.novartis.gr
ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ : 210 282 8812

Γραφείο Θεσσαλονίκης:
Βασ. Όλγας 216
551 33 Καλαμαριά
Τηλ.: 2310 424 039



BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Γραφεία Επιστημονικής Ενημέρωσης
• ΑΘΗΝΑ: Οδός Τατσοπού 146 71 Ν. Ερυθραία,
Τηλ.: 210 8009111
• E-Mail: mailbox@vianex.gr
• INTERNET: <http://www.vianex.gr>
• ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β.Χατζή 2, Τηλ: 2310 840440
VE8060