



Sarcoïdose: een grote imitator

T.A. Kouwenhoven¹, R.M. Thurlings², A.L. Amir³, R. van Crevel⁴, E.M.G.J de Jong⁵

Er is een grote variatie in klinische presentatie van huidafwijkingen bij sarcoïdose. Hierbij is er een aantal zeldzame uitingsvormen, zoals ulceratieve sarcoïdose. Ook de mucosa kan betrokken zijn, wat soms een extra aanwijzing kan zijn in het stellen van de diagnose.

CASUS

Een 73-jarige patiënt werd verwezen naar ons gecombineerde reumatologie en dermatologie spreekuur in verband met sinds één jaar bestaande uitbreidende huidafwijkingen op de armen, benen en de neus. De voorgeschiedenis van de patiënt bestond uit hartfalen en een sinds 10 jaar bestaande polyarthritis, die eerder werd geduid als reumatoïde artritis. Acht jaar tevoren had hij een positieve Mantoux-test waarvoor hij was behandeld met rifampicine en pyridoxine onder verdenking van een latente tuberculose. In datzelfde jaar had hij een sepsis doorgemaakt bij een periaanaal abces onder immunosuppressieve medicatie (prednison in combinatie met etanercept 50mg/week bij zijn reumatoïde artritis), waarop de etanercept was gestaakt. Op het moment van verwijzing gebruikte hij prednison 5mg/dag in combinatie met methotrexaat 25mg/week, echter met onvoldoende effect op zowel huidafwijkingen als op de polyarthritis.

De huidafwijkingen begonnen als erythemateuze en livide papels en plaques met desquamatie en deels crusteus aspect, met later ook ontstaan van uitgebreide 'uitgeponste' ulceratieve huidafwijkingen (figuur 1a-b). Laboratoriumonderzoek toonde behalve een lymfopenie geen bijzonderheden, met onder andere normaal Angiotensine Convertering Enzyme (ACE) en Soluble Interleukine-2 receptor, ANA, ENA en ANCA negatief, geen cryoglobulines en geen aanwijzingen voor lues of HIV. Bij herhaaldelijk histopathologisch onderzoek werd een opvallend histologisch beeld gezien, met een oppervlakkige lymfohistiocytair ontsteking en een op de voorgrond staande granulomateuze component (figuur 2). Doordat er bijmenging was van relatief veel lymfocyten leek op basis van dit beeld een infectieuze oorzaak het meest waarschijnlijk, mede ook gezien zijn voorgeschiedenis en chronisch gebruik van immunosuppressiva. Echter, bij herhaaldelijk microbiologisch onderzoek op huidbiopten en een diagnostische wigexcisie werd geen oorzakelijke verwekker aangetroffen, ook niet



Figuur 1. Klinisch beeld. Uitgeponste ulceraties ter plaatse van het rechterbeen voor (a en b) en na behandeling (c).

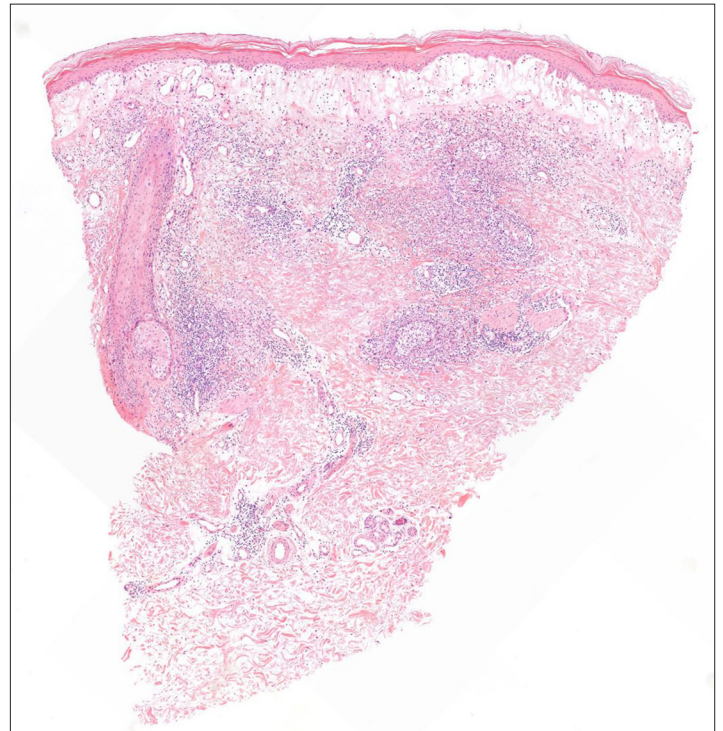
- ¹ Aios dermatologie, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ² Reumatoloog, afdeling Reumatologie, Radboudumc, Nijmegen
- ³ Patholoog, afdeling Pathologie, Radboudumc, Nijmegen
- ⁴ Internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Radboudumc, Nijmegen
- ⁵ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Radboudumc, Nijmegen

via PCR en kweek op *Mycobacterium tuberculosis* en non-tuberculeuze mycobacteriën. Tevens werd de mogelijkheid van een granulomateuze medicamenteuze reactie overwogen, maar het staken van een hiervoor verdacht medicament (famotidine) gaf geen verbetering. Analyse door de longarts, oogarts en internist-infectioloog toonde geen aanvullende aanknopingspunten. Bij beoordeling door de KNO-arts werd een neusseptumdefect vastgesteld met een macroscopisch rustige wondrand en rustig neusslijmvlies, zonder aanwijzing voor rhinosinusitis of vasculitis. Er werd een biopt van het neusslijmvlies afgenomen. Dit toonde behalve granulatie-weefsel en reactieve atypie geen bijzonderheden, met name geen vasculitis.

Uiteindelijk werd op basis van het klinisch beeld in combinatie met de granulomateuze ontsteking bij histopathologisch onderzoek de werkdiagnose ulceratieve sarcoïdose gesteld, waarbij het neusseptumdefect werd gediuid als 'sarcoïdosis of the upper respiratory tract' (SURT). Een echogeleid synoviumbiopsie van een aangedane knie toonde een chronisch ontstekingsinfiltraat zonder granulomen. Dit maakte een artritis ten gevolge van sarcoïdose minder waarschijnlijk, waardoor er rekening werd gehouden met een gelijktijdige aanwezigheid van sarcoïdose en reumatoïde artritis. Er werd gestart met het ophogen van prednison tot 60mg per dag in combinatie met eenmalige toediening van rituximab. Hierop vond initieel enige verbetering plaats van het klinisch beeld, echter bemerkte patiënt binnen 3 maanden opnieuw recidief van de huidafwijkingen. Om die reden werd de behandeling middels methotrexaat omgezet naar mycofenolaat mofetil 2dd 1000mg, met nadien snelle verbetering van de ulceratieve afwijkingen (figuur 1c) en de artritis, en ook volledige genezing van het neusseptumdefect. Tot op heden is het huidbeeld geheel in remissie onder behandeling met mycofenolaat mofetil 2dd 1000mg in combinatie met prednison 5mg per dag.

BESPREKING

Sarcoïdose is een chronische, inflammatoire ziekte die wordt gekenmerkt door de aanwezigheid van niet-verkazende granulomen. [1] Er is een grote diversiteit in de klinische presentatie door variatie in ernst, lokalisatie en uitgebreidheid van de ziekte. In de meeste gevallen is er sprake van longbetrokkenheid, maar daarnaast kunnen vele andere organen en weefsels aangedaan zijn, zoals de lymfeklieren, gewrichten, ogen en de huid. Ook niet-specifieke klachten kunnen aanwezig zijn, zoals vermoeidheid en algehele malaise. De pathogenese van sarcoïdose is nog grotendeels onbekend, maar er wordt aangenomen dat er sprake is van een deregulatie in antigeenrespons, waardoor er lokaal een immuunreactie in gang wordt gezet met activatie van macrofagen en T-lymfocyten, waarbij granulomen worden gevormd. Deze granulomen bestaan uit epithelioïde macrofagen. Ze zijn compact, bevatten geen necrose, en worden meestal omgeven door weinig lymfocyten. De diagnose sarcoïdose kan worden vastgesteld bij een passend klinisch beeld, een histologisch beeld van niet-necrotiserende granulomen en uitsluiting van andere oorzaken van een soortgelijk klinisch dan wel histopathologisch beeld, zoals vreemd-lichaam reacties, ANCA-



Figuur 2. Histopathologisch beeld.

geassocieerde vasculitis of mycobacteriële infecties. Bij een patiënt met sarcoïdose kan sprake zijn van forse lymfopenie, zelfs met opportunistische infecties tot gevolg, evenals een verhoogd serum calcium, serum ACE, sIL-2R en CRP, al sluiten normale waarden een sarcoïdose niet uit. [2] Naar schatting is het serum ACE, de meest bekende biomarker bij sarcoïdose, verhoogd bij 50-60% van de patiënten met sarcoïdose. [3]

Bij circa 20-35% van de patiënten met sarcoïdose is sprake van cutane betrokkenheid, waarbij dit ook de enige uiting van sarcoïdose kan zijn. [4] Meestal bestaan deze huidafwijkingen uit roodbruine tot livide papels en plaques met een symmetrische distributie, meest voorkomend in het gelaat, strekzijde van de extremiteiten en romp, en ter plaatse van eerdere littekens of tatoeages. Door middel van diascopie kan hierbij ook de voor granulomateuze ontstekingen kenmerkende 'apple-jelly' kleur worden waargenomen. Andere veel voorkomende uitingsvormen van sarcoïdose in de huid zijn lupus pernio en erythema nodosum. Lupus pernio kenmerkt zich door rood-paarse maculae, noduli en plaques in het gelaat, meestal op de neus, wangen en oren, maar ook op vingers, handen en tenen. Erythema nodosum wordt gezien als een niet-specifieke (reactieve) huidreactie bij sarcoïdose, waarbij pijnlijke rode zwellingen ontstaan op de onderbenen, die in de meeste gevallen binnen enkele weken spontaan weer verdwijnen. Er zijn echter ook zeldzame uitingsvormen van sarcoïdose, die erg kunnen lijken op andere huidziekten, waardoor het stellen van de diagnose lastig kan zijn en vertraging kan worden opgelopen in het starten van een effectieve behandeling. In dit artikel zullen we een aantal van deze zeldzame uitingsvormen van sarcoïdose bespreken, waaronder de ulceratieve variant van sarcoïdose.

ANGIOLUPOID (BROCQ-PAUTRIER) SARCOÏDOSE

Dit subtype van sarcoïdose wordt gekenmerkt door een erythemateuze papel of plaque met prominente teleangiëctasieën, en komt meestal paranasaal of dicht bij de mediale ooghoek voor. [5] Gezien het klinische beeld en lokalisatie kan het daarom lijken op een basaalcelcarcinoom. In een retrospectieve studie waarin 37 patiënten met sarcoïdose werden beschreven, bleek bij patiënten met de angiolupoid variant (N=14) opvallend vaak sprake van oculaire betrokkenheid. [6]

ICHTYOSIFORME SARCOÏDOSE

Bij deze vorm van sarcoïdose worden vlakke papels of plaques gezien met ichtyosiforme desquamatie en vaak bijkomende xerosis cutis, meest voorkomend op de benen. [7] Differentiaal diagnostisch kan daarom ook aan andere vormen van ichthyosis worden gedacht.

MORFEA-LIKE SARCOÏDOSE

Deze variant van sarcoïdose kan gezien het sclerodermiforme aspect voor morfea worden aangezien. Er kan een heterogeen beeld gezien worden met variatie in hoeveelheid en distributie van huidafwijkingen, waarbij ook lineaire varianten zijn beschreven. [8]

PSORIATIFORME SARCOÏDOSE

Hoewel psoriasis en sarcoïdose naast elkaar voor komen, kan sarcoïdose ook sterk lijken op psoriasis. In de tot op heden beschreven casuïstiek zitten deze psoriatische huidafwijkingen in het gelaat, armen en benen, zonder andere psoriasis stigmata zoals scalp betrokkenheid of nagelafwijkingen. [9] Bij histopathologisch onderzoek kunnen in de epidermis psoriatische veranderingen worden gezien zoals hyperkeratose en parakeratose, in combinatie met niet-verkazende granulomen in de dermis.

VERRUCEUZE SARCOÏDOSE

Bij dit zeldzame subtype van sarcoïdose ontstaan verruceuze papels en plaques, meest voorkomend op de benen, maar ook in het gelaat, romp en armen. [10] Bij histopathologisch onderzoek wordt verruceuze hyperplasie van de epidermis gezien, in combinatie met niet-verkazende granulomen in de dermis. Differentiaal diagnostisch kan aan een hypertrofe lichen planus, verrucae vulgares, een infectieuze oorzaak of plaveiselcelcarcinoom worden gedacht.

ULCERATIEVE SARCOÏDOSE

Ulceratieve sarcoïdose is een zeldzame uitingsvorm van sarcoïdose, en komt naar schatting voor bij 1-5% van de patiënten met cutane sarcoïdose. [11] Op basis van eerder beschreven casuïstiek lijkt ulceratieve sarcoïdose het meest voor te komen aan de benen, maar kan ook worden gezien op de hoofdhuid, gelaat, armen en romp, met vaak het beeld van 'uitgeponste' ulcera. Naast het voor sarcoïdose specifieke beeld met niet-verkazende granulomen, kan bij histopathologisch onderzoek ook een specifiek beeld worden gezien.

MUCOSALE BETROKKENHEID

Aan de slijmvliezen van de ogen, neus en mond en anogeni-

taal kunnen papels, noduli en ulcera ontstaan. [12] In de mond kan daarnaast ook sprake zijn van gingivale hyperplasie of een gingivitis. Bij de patiënt in onze casus kwam tevens een neusseptum defect voor, geduid bij 'sarcoïdosis of the upper respiratory tract' (SURT). Hoewel pulmonale betrokkenheid het meeste voorkomt, kan door sarcoïdose de gehele luchtweg zijn aangedaan, inclusief de bovenste luchtwegen. Geschat wordt dat bij 1-4% van de patiënten met sarcoïdose er sprake is van sinonasale betrokkenheid. [13] Doordat de gehele luchtwegen aangedaan kunnen zijn, is de klachtenpresentatie divers, zoals een verstopte neus, crustae in de neus en neusbloedingen, maar ook een veranderde stem bij larynxbetrokkenheid. Bij langdurige sarcoïdose kan destructie ontstaan, zoals een neusseptumdefect of een zadeneus. Naast de hierboven beschreven huidbeelden kunnen ook nog diverse andere klinische varianten voorkomen, zoals subcutane noduli, gehypopigmenteerde of lichenoïde huidafwijkingen, erythrodermie, alopecie en nagelafwijkingen. [12]

De behandeling van sarcoïdose is afhankelijk van de uitgebreidheid, klinische presentatie en de klachten die patiënten ervaren. Bij beperkte cutane lokalisatie kan worden behandeld met topicale of intralesionale corticosteroiden. Bij indicatie voor systemische behandeling wordt vaak initieel gestart met orale corticosteroiden, eventueel met toevoeging van hydroxychloroquine, mycofenolaat mofetil of methotrexaat. Tevens lijken TNF- α remmers erg effectief bij zowel pulmonale als extra-pulmonale sarcoïdose. [14] De patiënt in onze casus had onder eerdere etanercept behandeling (gestart bij actieve artritis) een sepsis opgelopen ten gevolge van een periaanaal abces, waardoor werd gekozen voor behandeling met rituximab. Ook hierover komt steeds meer bewijs voor effectiviteit beschikbaar bij sarcoïdose, maar is nu nog voor-

LEERPUNTEN

- Sarcoïdose is een chronische inflammatoire ziekte waarbij er sprake is van grote variatie in klinische presentatie, ernst en uitgebreidheid van de ziekte.
- Er is een aantal zeldzame uitingsvormen van sarcoïdose die erg kunnen lijken op andere dermatologische ziektebeelden, uiteenlopend van (mycobacteriële) infecties, tot inflammatoire huidziekten zoals psoriasis en morfea, en huidmaligniteiten.
- Ook de mucosa kan zijn aangedaan bij sarcoïdose, evenals de bovenste luchtwegen. Bij langdurige ziekte kan destructie ontstaan, waardoor een neusseptum defect kan ontstaan.
- Door deze zeldzame varianten te herkennen kan sneller met een effectieve behandeling worden gestart.

TREFWOORDEN

Sarcoïdose – ulcera - granulomateuze ontsteking

BELANGENVERSTRENGELING

De auteurs hebben geen (financiële) belangenverstremgeling.

namelijk gebaseerd op kleine klinische trials, retrospectief onderzoek en case reports. [15]

CONCLUSIE

Sarcoïdose kan een scala aan verschillende huidafwijkingen geven, waarbij er sprake kan zijn van een uitgebreide differentiaaldiagnose, van inflammatoire huidafwijkingen tot infecties en huidmaligniteiten. Ook de mucosa en de bovenste luchtwegen kunnen betrokken zijn. Onze patiënt had ulceratieve sarcoïdose gecombineerd met een neusseptumdefect, passend bij SURT. De belangrijkste differentiaaldiagnose was een mycobacteriële infectie, bij een immuungecompromitteerde patiënt. Afhankelijk van de uitgebreidheid van de klachten, kan worden gestart met diverse lokale dan wel systemische behandelingen.

LITERATUUR

1. Drent M, Crouser ED, Grunewald J. Challenges of sarcoidosis and its management. *N Engl J Med.* 2021;385(11):1018-32.
2. Jamilloux Y, Valeyre D, Lortholary O, Bernard C, Kerever S, Lelievre L, et al. The spectrum of opportunistic diseases complicating sarcoidosis. *Autoimmun Rev.* 2015;14(1):64-74.
3. Ramos-Casals M, Retamozo S, Siso-Almirall A, Perez-Alvarez R, Pallares L, Brito-Zeron P. Clinically-useful serum biomarkers for diagnosis and prognosis of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(4):391-405.
4. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2153-65.
5. Tsai HJ KY, Wong WR, Chuang YH, Wu WM. Angiolupoid sarcoidosis: a clinicopathological study of a distinct variant of cutaneous sarcoidosis. *Dermatol Sinica.* 2003;21:113-8.
6. Wu MC, Lee JY. Cutaneous sarcoidosis in southern Taiwan: clinicopathologic study of a series with high proportions of lesions confined to the face and angiolupoid variant. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(4):499-505.
7. Chen HW, Vandergriff T. Ichthyosiform sarcoidosis: Report of a case and comprehensive review of the literature. *Int J Dermatol.* 2022;61(4):390-400.
8. Hashemi KB, Latos JC, Hant FN. Morpheaform sarcoidosis: A case presentation of an uncommon cutaneous manifestation of sarcoidosis. *JAAD Case Rep.* 2021;14:30-2.
9. Mazzeo M, Di Raimondo C, Vaccarini S, Ferlosio A, Orlandi A, Cantonetti M, et al. Psoriasiform sarcoidosis: an unusual variety. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154(4):492-3.
10. Sussman ME, Pousti BT, Grossman SK, Lee JB, Hsu S. Verrucous sarcoidosis: a rare clinical presentation of sarcoidosis. *Cureus.* 2021;13(5):e15175.
11. Bukiej A, Wu J, Sequeira W. Ulcerative cutaneous sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4349-54.
12. Fernandez-Faith E, McDonnell J. Cutaneous sarcoidosis: differential diagnosis. *Clin Dermatol.* 2007;25(3):276-87.
13. Cereceda-Monteoliva N, Rouhani MJ, Maughan EF, Rotman A, Orban N, Al Yaghchi C, et al. Sarcoidosis of the ear, nose and throat: A review of the literature. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(5):935-40.
14. Adler BL, Wang CJ, Bui TL, Schilperoort HM, Armstrong AW. Anti-tumor necrosis factor agents in sarcoidosis: A systematic review of efficacy and safety. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;48(6):1093-104.
15. Obi ON, Lower EE, Baughman RP. Biologic and advanced immunomodulating therapeutic options for sarcoidosis: a clinical update. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(2):179-210.

CORRESPONDENTIEADRES

Tessa Kouwenhoven

E-mail: tessa.kouwenhoven@radboudumc.nl