

## KUTANÖZ SARKOİDOZ CUTANEOUS SARCOIDOSIS

Bahar Sevimli Dikicier

Yrd.Doç. Dr. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
**Yazışma Adresi:** Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sakarya.  
**e-posta:** bsevimidikicier@sakarya.edu.tr  
**Çıkar çatışması:** Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### ABSTRACT

Sarcoidosis is a chronic, inflammatory, multisystemic disease emerging with granuloma formation. Skin is the second most involved organ after lungs. Cutaneous sarcoidosis may present with various clinical pictures. The current epidemiological, clinical and histopathological data and treatment options are described in this review.

**Key words:** skin, cutaneous, sarcoidosis

### ÖZET

Sarkoidoz kronik, inflamatuvar, multisistemik, granülom oluşumuyla karakterize bir hastalıktır. Akciğerlerden sonra en sık etkilenen organ deridir. Deride sarkoidoz çok çeşitli klinik görünümümlerle ortaya çıkabilir. Bu derlemede sarkoidozun deri tutulumuna ait güncel epidemiyolojik, klinik, histopatolojik bilgiler ve tedavi seçenekleri anlatılmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** deri, kutanöz, sarkoidoz

## GİRİŞ

Sarkoidoz terimi 1899'da Caesar Boeck tarafından benign olmasına rağmen sarkoma benzediğini düşündüğü bir olgu bildirisinde kullandığı 'derinin multiple benign sarkoidi' tanımlamasından köken almaktadır.

Sarkoidoz kazeifiye olmayan granülomlarla karakterize, kronik inflamatuvar multisistemik bir hastalıktır. Deri, akciğerlerden sonra en sık etkilenen organdır. Deri tutulumu hastaların yaklaşık %30 unda ortaya çıkar ve sıklıkla ilk ortaya çıkan bulgudur.<sup>1,2</sup> Deri sarkoidozunun klinik görünümüleri çok çeşitlidir. Tedavi klinik tablonun şiddetine göre planlanır. Sık görülmemesi nedeniyle henüz kanıta dayalı tedavi rehberi yoktur.

## EPİDEMİYOLOJİ

Kadın ve erkeklerde eşit oranlarda ve tüm ırklarda görülür. En sık 3. ve 4. dekadlarda ortaya çıkar. Deri tutulumu sistemik hastalıktan önce veya eş zamanlı görülebilir.<sup>1</sup> Amerik Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan bir araştırmada 1,9/100000 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir. ABD'de Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre 3 kat daha fazla insidansı vardır. Afrika kökenli Amerikalılarda akciğer dışı tutulum görülme oranı, tedavi ihtiyacı ve yeni organ tutulumu gelişme riski daha fazladır. Hiç sigara içmemişlerde daha sık görülmektedir. Üç yüz kırkbeş sarkoidoz hastasının %18'inde deri tutulumu bildirilmiş, bunların %65'ini kadın olguların oluşturduğu saptanmıştır.<sup>3</sup> Diğer epidemiyolojik çalışmalarda da deri sarkoidozunun çoğunlukla kadınlarda ve 31-52 yaşlar arasında görüldüğü bildirilmiştir.<sup>4-8</sup> Kırk bir hastayla yapılan bir çalışmada deri bulgularının hastaların %87'sinde sarkoidozun ilk belirtisi olduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup>

## ETİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Sarkoidoz gelişiminde günümüzde üç majör faktör üzerinde durulmaktadır:

- 1) Antijen maruziyeti.
- 2) Antijene karşı antijen-sunucu hücreler ve antijen-spesifik T lenfositler aracılığıyla çalışan kazanılmış hücrel immünite.
- 3) Spesifik olmayan inflamatuvar yanıt başlatan immün hücrelerin ortaya çıkması.

Tüm bunlara neden olan antijen veya antijenler bilinmemektedir. Makrofajlar gibi antijen sunucu hücreler (ASH) antijeni tanıyıp ve CD4 (+) T helper 1 (Th1) hücrelere sunar. Aktive makrofajlar interlekin -2 (IL-2) üreterek lenfositleri Th1'e dönüştürür ve interferon gama (IFN gama) salgılatır. Bu aktive T lenfositler IL-2 ve kemotaktik faktörler salgılayarak monosit ve makrofajların bölgeye toplanmasına ve T lenfosit gruplarının çoğalmasına neden olur. Ardından IFN gama makrofajları aktive ederek dev hücrelere dönüşmesini sağlar; tümör nekrotizan faktör (TNF), IL-2 ve başka sitokinlerin de makrofajları uyarıyor olabileceği düşünülmektedir.

Sarkoidozda antijenik uyarıyı yapan ajanların enfeksiyöz ajanlar (*Propionibacterium acnes*, mikobakteriler, klamidya), mineral tozları (silika, demir, titanyum) ve ağaç ürünleri olabileceği düşünülmektedir. İtfaiye çalışanları da sarkoidoz için riskli bulunmuştur. Genetik yatkınlığa neden olan çeşitli çok sayıda human (insan) lökosit antijen-II (HLA-II) grupları saptanmıştır.<sup>9</sup>

## DERİ LEZYONLARI

Sarkoidoza bağlı deri lezyonları spesifik ve spesifik olmayanlar olarak ikiye ayrılır. Spesifik lezyonlarda histopatolojik olarak granülom yapısı görülürken spesifik olmayanlar sarkoidal granülomların izlenmediği lezyonlardır.

## SPESİFİK LEZYONLAR

### DERİ

Sarkoidoza bağlı deri lezyonları makül, papül, yama, plak ve nodüller şeklinde ortaya çıkabilir. Lezyonlar skuamli, telenjektatik veya atrofik olabilirler ve genellikle baş ve boyun bölgesinde yerleşme eğilimindedirler.

Papüler form en sık görülendir. 2-5 mm çaplarında kırmızı-sarı-kahverengimsi şeffaf görünümlü papüller, diyaskopiyle 'elma jölesi' görüntüsü verirler. Bu bulgu patognomonik olmayıp lupus vulgaris gibi başka granülomatöz durumlarda da izlenebilir. Lezyonlarda mumsu bir görüntü olabilir ki bu epidermal atrofi belirtisidir. Bu tip lezyonlar en sık yüz ve boyunda, periorbital bölgede yerleşir. Papüler lezyonlar anüler ya da anüler olmayan plaklar veya nodüller oluşturabilirler, bu lezyonlarda şeffaf görüntü kaybolabilir.<sup>9</sup> Plak ve papüller en sık görülen lezyonlardır.<sup>3,4-6,10</sup> Japonya'dan yayınlanan 12 olguluk seride yüzde çok sayıda plak lezyonu olan hastalarda semptomatik miyokardiyal sarkoidoz varlığı saptanmıştır.<sup>11</sup> Dizlerde papüler sarkoidoz daha çok akut sarkoidozla birlikte görülmekte ve iyi prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir.<sup>12</sup>

Lupus pernio simetrik, viyolese, sert plak ve nodüllerdir; burun, kulak memeleri, yanaklar ve parmaklarda görülür. Deri tutulumu olanların %9-11'inde lupus pernio izlenir.<sup>3,6</sup> Ayırıcı bir klinik tablodur, genellikle sistemik sarkoidoz ile birlikte. Üst solunum yolu hastalığıyla birlikteliği sıktır. Nasal sinüse ilerleyip epistaksis, krutlanma ve sinüs kemik tulumuna yol açabilir.

Anjiyolupoid lezyonlar yüzde ortaya çıkan telenjektatik pembe papül ve plaklardır. Bunların lupus pernio'nun bir varyantı da olabileceği düşünülmektedir. Anjiyolupoid lezyonlar daha az sayıda olma eğilimindedir.<sup>9</sup>

Sarkoidoz nadiren cilt altı nodüllerle de ortaya çıkabilir (Darier-Roussy sarkoidi). Bu lezyonlar daha çok ekstremitelerde

yerleşip, ağrılı veya ağrısız olabilir. Daha eski yayınlarda deri altı sarkoidozunun daha çok kadınlarda görüldüğü ve genellikle ileri dönem hastalıkla birlikte olduğu bildirilmekteyken<sup>13</sup> Japonya'da yapılan yeni bir araştırmada deri sarkoidozu olan hastaların hepsinde deri altı lezyonları cinsiyet farkı gözetmeksizin başlangıç lezyonu olarak görüldüğü bildirilmiştir.<sup>14</sup>

## SKARLAR

Deri sarkoidozunun cerrahi skarlar dahil skar dokusunda, enjeksiyon bölgelerinde,<sup>15,17</sup> hiyalünirik asit enjeksiyon yerinde,<sup>18</sup> Botulinum toksin enjeksiyon yerlerinde<sup>19</sup> ve aksiller elektroliz bölgesinde<sup>20</sup> görüldüğü de bildirilmiştir. Silisyum gibi yabancı madde gömülü bölgelerde, dövmelemin içinde veya yabancı cisim reaksiyonu olarak ortaya çıktığı da bilinmektedir. Danimarka'da bir merkezde sarkoidozun dövme reaksiyonlarının içinde %5 sıklıkta, siyah mürekkeple olduğu saptanmıştır.<sup>21</sup> Skar sarkoidozunda skarlar sarkoidal granülomlarla infiltre olur. Skar sarkoidozu sistemik sarkoidozlu bir hastanın tek kutanöz belirtisi bile olabilir.<sup>9</sup>

## SAÇLI DERİ

Saçlı deri tutulumunda skatrisyel veya skatrisyel olmayan alopesi oluşabilir. Kalıcı alopesi kıl folikülü yıkım derecesine bağlıdır.<sup>9</sup>

## TIRNAKLAR

Sarkoidoz çok nadir de olsa tırnak plağı deformasyonu ve diskolorasyonu yapabilir. Çomak parmak, subungual hiperkeratoz ve tırnak yatağı yıkımı görülebilir. Tırnak bulguları matriskesteki granülomlara ya da komşu kemikteki tutulumla bağlı oluşabilir.<sup>9</sup>

## MUKOZALAR

Mukoza yüzeylerinde ve dilde papül ve plak şeklinde sarkoidal granülomlar ortaya çıkabilir. Sarkoidoz lakrimal, parotis, sublingual ve submandibular bezlerde

bilateral büyümeyle karakterize Mikulicz Sendromu nedenlerinden birisidir.<sup>9</sup>

## DİĞER

Literatürde histopatolojik bulguları sarkoidoz ile uyumlu iktiyozis, eritrodermi, ülserasyonlar, morfea benzeri plaklar, liken nitidus benzeri papüller, folikülit benzeri lezyonlar, hipopigmente alanlar, girat eritem, verrüköz lezyonlar, soluk eritem, penil ve vulvar lezyonlar, alt ekstremitte ödemi, polimorf ışık erüpsiyonunu taklit eden sarkoidoz olguları da bildirilmiştir.<sup>9</sup>

Vulvar ve perianal ülserler, ekstremitelerde alopesi, artraljiyle birlikte el ve ayaklarda mor renk değişikliği de deri sarkoidozu tutulumları olarak bildirilen durumlardır.<sup>22-24</sup> Herpes zoster, kronik kutanöz lupus eritematozus, psoriasis lezyonlarını ve bacak ülserlerini taklit eden deri sarkoidozu olguları da bildirilmiştir.<sup>25-30</sup>

## SPESİFİK OLMAYAN DERİ LEZYONLARI

Eritema nodosum (EN) en sık görülen spesifik olmayan sarkoidoz lezyonudur. EN ile birlikte bilateral hilar lenfadenopati, artralji ve ateş sarkoidozun başlangıç semptomları olup Löfgren Sendromu olarak bilinir. Bu hastalarda hastalık daha akut bir seyir izlese de genellikle iyileşme ile sonuçlanır.

Çok nadiren viral ekzantem ya da ilaç erüpsiyonu benzeri eritematöz erüpsiyonlar akut sarkoidozda görülebilecek döküntülerdir. Granulomatöz infiltrasyon olmaksızın sarkoidoz hastalarında prurigo nodularise yol açan pruritus görülebilir. Eritrodermi ve alt ekstremitte şişlik spesifik lezyonlar arasında da spesifik olmayan lezyonlar arasında da tanımlanmıştır.<sup>9</sup>

## BİRLİKTELİK GÖSTEREN DURUMLAR

Literatürde onkolojik tedavide giderek artan sıklıkla kullanıma giren immün modülatör

ilaçlarla indüklenen deri sarkoidozu olgularının sayısı artmaktadır. T lenfositlerin üretimini ve aktivasyonunu artıran bir ilaç olan ipilimumab teknik olarak sarkoidozu tetikleyebilmektedir. İpilimumab kullanımı sonrası ortaya çıkan 9 sarkoidoz vakası bildirilmiş olup bunların 4'ünde deri sarkoidozu da gelişmiştir.<sup>31</sup> Pembrolizumabın [programlı hücre ölümü (programmed cell death-1) (PD-1) reseptör antikoru] da multisistemik sarkoidoz alevlenmesine yol açtığı bildirilmiştir.<sup>32</sup> Sarkoidozu tetikleme mekanizması açıklanamamıştır ancak PD-1 inhibisyonunun diğer otoimmün hastalıkları alevlendirdiği gösterilmiştir.<sup>33,34</sup> Melanom tedavisi için verilen vemurafenib (BRA enzim inhibitörü) ile birlikte ortaya çıkan bir sarkoidoz olgusu bildirilmiş ve BRAF inhibisyonu yapan ilaçlarla ortaya çıkan TNF alfa ve IFN gama artışının granülom oluşumuna yol açabileceği ileri sürülmüştür. Vemurafenib tedavisi sırasında sarkoidoz gelişen 5 melanom olgusunun 4'ünde tam ya da kısmi remisyon görülmesi de dikkate değer bulunmuştur.<sup>35</sup>

TNF inhibitörü (etanersept ve infliksimab) kullanan hastalarda deri sarkoidozu olguları bildirilmektedir<sup>36,37</sup> hatta bir olguda eritrodermik sarkoidoz bildirilmiştir.<sup>38</sup> Ancak TNF inhibitörlerinin sarkoidoz tedavisi için kullanılabilmesi de bildirilmektedir. IFN tedavisi sonrası ortaya çıkan olgular da yayınlanmıştır.<sup>39</sup>

Primer kutanöz büyük hücreli lenfoma,<sup>40</sup> yassı epitel hücreli karsinoma<sup>41,42</sup> ve maküler amiloidoz ile de birliktelik gösteren sarkoidoz olguları bildirilmiştir.<sup>43</sup>

## TANISAL YAKLAŞIM

Tanı klinik görünüm, patolojik inceleme ve destekleyici laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile konulmaktadır. Objektif araçlar olmadığı için hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı belirlemek de zor olmaktadır. Sarkoidoz aktivite ve şiddet indeksi yüzde görülen kronik sarkoidoz için kullanılan bir skor sistemidir.<sup>44</sup> Kutanöz

sarkoidoz aktivite ve morfoloji aracı (KSAMA) da deri sarkoidozu için güvenilir ve geçerli kabul edilen ve yaşam kalite indeksiyle de uyumlu bir ölçektir.<sup>45</sup>

Dermoskopi ile deri sarkoidozu lezyonlarının nekrobiyotik granülomlardan ayrılabilceği, bu ayrımın steroid tedavisi sonrasında bile yapılabileceği gösterilmiştir.<sup>46</sup> Ultrasonla hem tanı hem takip yapılabileceği önerilmektedir; deri altı sarkoidoz granülomlarının düzensiz hipoekoik görünümde, heterojen ekojenitede, perilezyonel hiperekoik değişiklikler ve anormal Doppler bulgularına sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>47</sup> Bir olguda tedavi sonrası değişiklikler de ultrasonla izlenebilmiştir.<sup>48</sup>

## HİSTOPATOLOJİ

Sarkoidozdaki epitelooid granülomlar yoğun miktarda mononükleer fagositler içerir. Granülomlar tipik olarak az sayıda lenfositlerle çevrilidir (çıplak granülom) ancak değişik derecelerde lenfositik infiltrasyon da saptanabilir. Monositlere dönüşmüş olan epitelooid hücreler sarkoidal granülomlarda sıklıkla görülürler. Epitelooid hücrelerin birleşmesiyle Langhans tipi multinükleer dev hücreler oluşur. Santral fibrinoid nekroz görülebilen bir bulgu olsa da belirgin nekroz varsa tüberküloz, mantar enfeksiyonu veya vaskülit gibi sarkoidoz dışı diğer tanılara yaklaşılr. Mikrobakteri ya da mantar enfeksiyonları ayırıcı tanı seçenekleri arasında mutlaka yer almalıdır ve biyopsi materyalinden bunlara yönelik kültür ve boyamalar yapılmalıdır. Sarkoidozun klinik olarak önemli histopatolojik bulgusu da fibrozis gelişimidir. Granülomlarda yoğun fibroblast bantları izlenebilir. Bu fibrotik yanıt doku yıkımına ve organ disfonksiyonuna yol açabilir. Güncel tedaviler inflamatuvar granüloamatöz yanıtı düzeltebilirse de fibrotik yanıt üzerine etkili değildir.<sup>9</sup>

## SARKOİDOZ TANISI DURUMUNDA YAPILACAKLAR

1. Öykü: Mesleki ve çevresel maruziyetler, semptomlar
2. Fizik muayene
3. Posteroanterior akciğer grafisi (PAAG)
4. Akciğer fonksiyon testleri: Spirometre, akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLco)
5. Kan sayımı
6. Biyokimyasal parametreler: Kalsiyum, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri
7. Tam idrar incelemesi
8. Elektrokardiyogram
9. Rutin göz muayenesi
10. Tüberkülin deri testi (PPD)

Bu tetkiklerin hepsi rutin olarak önerilmeyebilir; bu konuda tam bir fikir birliği yoktur.<sup>9</sup>

## DİĞER LABORATUVAR BULGULARI

### ANJİYOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ADE)

Sarkoidal granülomlardaki epitelooid hücreler ADE salgılar bu yüzden serum ADE düzeyi sarkoidozda granülom yükünü gösterir. Tanısal olarak yeterince spesifik ve ekarte etmek için yeterince sensitif değildir, ancak yardımcı test olarak tanıda kullanılabilir. Serum ADE düzeyi granülom yükünü yansıttığı için hastalığın seyrini takip etmekte işe yarar. İyileşen ya da kötüleşen hastaların başlangıç serum ADE düzeyleri arasında fark bulunamamıştır, bu yüzden tedavi kararı ADE düzeyine göre verilmemelidir.<sup>9</sup>

### GALYUM TARAMA

Galyum sarkoidozda ana rolü oynayan makrofajlarda ve daha az miktarlarda da T lenfositlerde birikir. Sarkoidozda galyum tipik olarak deri lezyonlarında değil torasik ve ekstra-torasik alanlarda birikir. Galyum taraması hastalık seyrinin takibinde değil, sarkoidoza ait organ tutulumlarını saptamak amacıyla kullanıma uygundur.<sup>9</sup>

### TANI

Sarkoidoz tanısı uygun klinik tablo ile birlikte histojik olarak kazeifikasyon nekrozu göstermeyen granülomların gösterilmesi ve aynı zamanda benzer histoloji ve klinik özellikleri olan diğer hastalıkların dışlanması ile koyulur. Sarkoidoz bir dışlama tanısıdır, tanıyı %100 doğrulukla koyduran bir bulgusu yoktur.<sup>9</sup>

Tek bir organda kazeifikasyonsuz granülom varlığı sarkoidoz tanısı için yeterli değildir çünkü tanım olarak sarkoidoz sistemik bir hastalıktır. Diğer olası tanıların dışlanması gerekir. Tanıyı teyit etmek için en az iki organda granümatöz tutulum gösterilmelidir, ikinci organda histolojik doğrulama her zaman gerekli değildir. Löfgren Sendromu, Heerfordt Sendromu ve semptomatik bilateral hilar lenfoadenopati gibi sarkoidoz için oldukça spesifik olan durumlarda doku biyopsisi olmadan tanı kabul edilebilir.<sup>9</sup>

## TEDAVİ

Deri sarkoidozunda tedavi tutulumun yaygınlığı ve şiddetine göre planlanır. Sarkoidoz sıklıkla spontan gerilediği ve tedavinin önemli yan etkileri olabileceği için her zaman tedavi etmek gerekmez. İlerleyici organ yıkımı bulguları varsa tedavi endikedir. Çok yaygın görülmediği için günümüzde kanıta dayalı tedavi rehberleri oluşturulamamıştır.<sup>9</sup>

Lokalize tutulumlarda ilk seçenek topikal ve intralezyonel uygulamalardır. Daha şiddetli ya da tedaviye dirençli olgularda antimalaryaller ve tetrasiklin sınıfı antibiyotikler (özellikle minosiklin) gibi immünmodülatör ajanlara geçilir.<sup>49-52</sup>

## TOPIKAL/İNTRALEZYONEL TEDAVİ

Sarkoidozda topikal tedavi seçenekleri steroidler, takrolimus ve retinoidlerdir. Lupus pernio dahil deri sarkoidozunda 8 haftadan daha uzun sürelere kadar günde bir veya iki kez uygulanan klobetazol, halobetazol, betamethazon<sup>53,54</sup> iyileşme

sağlar ancak intralezyonel enjekte edilen triamsinolon daha etkilidir.<sup>9,55</sup> Topikal takrolimus da olgu raporlarında etkili olarak bildirilmiştir.<sup>56</sup> İntralezyonel 5-Florourasil ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş bir olgu yayınlanmıştır.<sup>57</sup>

## İMMÜNMODÜLATÖR AJANLAR

### Hidroksikolorokin / Klorokin

Deri tutulumu durumunda lokal tedaviden sonraki basamak için antimalaryal ajanlar önerilmektedir. Yanıt alınması 3 ay kadar bir süreyi bulsa da kutanöz sarkoidoz olgularının yaklaşık 2/3 ünde etkili oldukları bildirilmektedir.<sup>49-52</sup> Antimalaryal ilaçlar deri ve eklem sarkoidozu ile hiperkalsemiye etkilidir. Glukoz-6 fosfat dehidrogenaz eksiliğinde kullanılmaz. Retinal hasara neden olabilecekleri için düzenli görme alanı muayenesi yapılmalıdır.<sup>9</sup>

### Tetrasiklin türevleri

Olgu serilerinde doksisisiklin ve minosiklinin deri sarkoidozunda etkili olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların etkinliği enfeksiyöz ajan ilişkisi düşündürse de tetrasiklinlerin makrofaj ve T lenfositleri baskılayarak immünmodülasyon etkileri vardır. Metalloproteinazları inhibe edici etkisi de olan minosiklinin, enjeksiyon bölgesinde oluşan sarkoidoz olgularında 2-5 ayda etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>58</sup> Bu seçenekte de antimalaryallerde olduğu gibi etkinin ortaya çıkması üç ayı bulabilir. İmmünmodülatör amaçlı önerilen pentoksifilin, apremilast ve sistemik retinoidlerin de kutanöz sarkoidoz olgularında etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>59-61</sup>

## SİSTEMİK KORTİKOSTEROİDLER

Pulmoner sarkoidozda 20-40 mg/gün prednizon veya eşdeğerleri önerilen başlangıç dozudur. Deri tutulumunda hızlı ilerleyen ve kozmetik sorun yaratan olgularda hızlı kontrol amacıyla genellikle 20-40 mg/gün prednizonun zamanla

azaltılacak şekilde verilmesi önerilmektedir.<sup>1, 9, 56</sup>

## İMMÜNSUPRESİF AJANLAR

### Metotreksat

Kortikosteroidlerden sonra sarkoidozda en çok çalışma yapılan ajan metotreksattır. Deri sarkoidozu için 10-25 mg/hafta dozlarında düşük doz metotreksat kullanılmaktadır. Yanıt alınan hastalarda iyileşme genellikle bir ayda görülür hale gelir ancak tam etki 6 aydan önce tamamlanmaz.<sup>9,62-65</sup>

### Siklofosfamid

Siklofosfamid sarkoidozun birçok formu için etkilidir, ancak yan etkilerinin çokluğu ve karsinojenik potansiyeli nedeniyle çok şiddetli veya hayatı tehdit eden hastalık durumunda seçilebilir.<sup>9</sup>

### Tümör nekroz faktör (TNF) inhibitörleri

Adalimumab ve infliksimab lupus pernio, ülseratif sarkoidoz ve sistemik steroide yanıtız lezyonların da dahil olduğu kronik, şiddetli ve dirençli olgularda iyileşme sağladığı bildirilen ajanlardır.<sup>66-75</sup>

Etanerseptin pulmoner sarkoidozda da , kutanöz sarkoidozda da etkili olmadığını bildiren yayınlar vardır.<sup>66,76,77</sup>

TNF inhibitörleri ile deri sarkoidozu tedavisi tam anlaşılamamıştır, çünkü başka nedenlerle TNF inhibitörü kullanırken sarkoidoz gelişen ya da deri tutulumunda kötüleşme bildirilen olgular vardır.<sup>77-81</sup>

## DİĞER İLAÇLAR

Azotiyopurin, mikofenolat mofetil, leflunomid, ve siklosporin, allopurinol, fumarik asit esterleri kutanöz sarkoidoz olgularında etkili bulunmuştur.

Aminolevulinik asit ve metil aminolevulinat ile mavi ve kırmızı ışığın birlikte kullanımıyla fotodinamik tedaviden

fayda sağlandığı ancak tedavi sonrası tekrarlama görüldüğü bildirilmiştir.<sup>82-84</sup>

Ultraviyole A tedavisinin de 30-50 seansta iyileşme sağladığı bildirilmiştir.<sup>85</sup> Kök hücre transplantasyonu yapılan akut myeloid lösemili hastanın sistemik ve deri sarkoidozunda gerileme gözlemlendiği bildirilmiştir ancak başka bir yayında da kök hücre transplantasyonu sonrasında ortaya çıkan pulmoner ve kutanöz sarkoidoz olgusu sunulmuştur.<sup>86,87</sup>

## Cerrahi tedavi

Elektrodesikasyon, pulse boya lazer, karbondioksit lazer, potasyum titanil fosfat lazer ve rekonstrüktif cerrahi yaklaşımlar kozmetik kaygı yaratan durumlarda deri sarkoidozunda uygulanabilir; ancak hastalık seyrine bir etkileri yoktur.<sup>88</sup> Lazer uygulamasıyla mevcut sarkoidoz lezyonlarında alevlenme bildirilen olgular da vardır, bu yüzden lazer seçeneği için dikkatli olmak gerekir.<sup>89</sup>

## KAYNAKLAR

1. Mañá J, Marcoval J, Rubio M, et al. Granulomatous cutaneous sarcoidosis: diagnosis, relationship to systemic disease, prognosis and treatment. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2013; 30: 268-81.
2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2153-65.
3. Ungprasert P, Wetter DA, Crowson CS, et al. Epidemiology of cutaneous sarcoidosis 1976-2013: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30: 1799-1804.
4. TongC, ZhangX, DongJ, et al. Comparison of cutaneous sarcoidosis with systemic sarcoidosis: a retrospective analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 372-77.
5. Ishak R, Kurban M, Kibbi AG, et al. Cutaneous sarcoidosis: clinicopathologic study of 76 patients from Lebanon. *Int J Dermatol* 2015; 54: 33-41.

6. Esteves TC, Aparicio G, Ferrer B, et al. Prognostic value of skin lesions in sarcoidosis: clinical and histopathological clues. *Eur J Dermatol* 2015; 25: 556-62.
7. Brito-Zeron P, Sellares J, Bosch X, et al. Epidemiologic patterns of disease expression in sarcoidosis: age, gender and ethnicity-related differences. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34: 380-8.
8. Carrillo-Perez DL, Apodaca-Chavez EI, Carrillo-Maravilla E, et al. Sarcoidosis: a single hospital-based study in a 24-year period. *Revista de Investigacion Clinica* 2015; 67: 33-8.
9. Marchell MR, Thiers B, Judson MA. Sarcoidosis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller AS, Leffell D, Amy Paller, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th Edition. New York: McGraw-Hill, 2008; p. 1485-1492.
10. Nakamura S, Hashimoto Y, Nishi K, et al. High rate of cardiac sarcoidosis presenting with cutaneous plaque type sarcoidosis in 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography: a case series. *J Med Case Rep* 2014; 8: 17.
11. Marcoval J, Mana J, Moreno A, Peyri J. Subcutaneous sarcoidosis: clinico pathological study of 10 cases. *Br J Dermatol* 2005; 153: 790-94.
12. Marcoval J, Mana J. Papular sarcoidosis of the knees. A frequent form of presentation of systemic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2016; 33: 59-65.
13. Judson MACU, Drent M, Wells A, et al. The WASOG sarcoidosis organ assessment instrument: an update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31: 19-27.
14. Ando M, Miyazaki E, Hatano Y, et al. Subcutaneous sarcoidosis: a clinical analysis of nine patients. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 2277-81.
15. Dulguerov N, Vankatova L, Landis BN. Subcutaneous sarcoidosis in a rhinoplasty scar. *BMJ Case Rep* 2015.
16. Zargham H, O'Brien E. Cutaneous sarcoidosis at insulin injection sites. *CMAJ* 2016; 188: 674.
17. Marcoval J, Fanlo M, Penin RM, et al. Systemic sarcoidosis with specific cutaneous lesions located at insulin injection sites for diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1259-60.
18. Mermin D, Loustalan MP, Doutre MS. A case of hyaluronic acid injections triggering cutaneous sarcoidosis at previously treated sites. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31:e55 -7.
19. Herbert VG, Blodorn-Schlicht N, Boer-Auer A, et al. Cutaneous granulomatous reactions at botulinum neurotoxin A injection sites: first manifestation of systemic sarcoidosis. *Hautarzt* 2015; 66: 863-6.
20. Morand M, Beauregard S, Mathieu S. Systemic sarcoidosis revealed by axillary electrolysis. *J Cutan Med Surg* 2015; 19: 404-6.
21. Serup J, Sepehri M, Hutton Carlsen K. Classification of tattoo complications in a hospital material of 493 adverse events. *Dermatology* 2016; 232: 668-78.
22. Pereira IB, Khan A. Sarcoidosis rare cutaneous manifestations: vulval and perianal involvement. *J Obstetr Gynaecol* 2017; 37: 539-540.
23. Dan L, Relic J. Sarcoidosis presenting as nonscarring nonscalp alopecia. *Aust J Dermatol* 2016; 57: e112 -3.
24. Madureira P, Pimenta S, Cardoso H, et al. Sarcoidosis: an unusual presentation. *Reumatologia Clinica* 2017; 13: 227-9.
25. Infusino SD, Ismaili A, Passarini B. Cutaneous sarcoidosis with zosteriform distribution and pulmonary involvement. *Giornale Italiano di Dermatologia Venereologia* 2016; 151: 315-6.
26. Vatanchi M, Sobhani K, Fisher VT, et al. Cutaneous sarcoidosis masquerading as chronic cutaneous lupus erythematosus: case report. *BMC Dermatol* 2016; 16: 14.
27. Miura T, Kato Y, Yamamoto T. Ichthyosiform sarcoidosis: report of three cases from Japan and literature review.



- Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2016; 33: 392-7.
28. Vega ML, Abrahams J, Keller M. Psoriasiform sarcoidosis: collision of two entities or expression of one common pathogenesis? *J Clin Aesthet Dermatol* 2016; 9: 55-7.
29. Wollina U, Baunacke A, Hansel G. Multisystemic sarcoidosis presenting as pretibial leg ulcers. *Int J Low Extrem Wounds* 2016; 15: 263-6.
30. Barisani A, Negosanti M, La Placa M, et al. Erythematous patches and pretibial ulcers: an uncommon presentation of cutaneous sarcoidosis. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2016; 14: 295-7.
31. Martinez Leborans L, Esteve Martinez A, Victoria Martinez AM, et al. Cutaneous sarcoidosis in a melanoma patient under Ipilimumab therapy. *Dermatol Therapy* 2016; 29: 306-8.
32. Cotliar J, Querfeld C, Boswell WJ, et al. Pembrolizumab-associated sarcoidosis. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 290-93.
33. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C, et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016; 4: 383-89.
34. Lau KH, Kumar A, Yang IH, et al. Exacerbation of myasthenia gravis in a patient with melanoma treated with pembrolizumab. *Muscle Nerve* 2016; 54: 157-61.
35. Lheure C, Kramkimel N, Franck N, et al. Sarcoidosis in patients treated with vemurafenib for metastatic melanoma: a paradoxical autoimmune activation. *Dermatology* 2015; 231: 378 -84.
36. Vieira MA, Saraiva MI, Silva LK, et al. Development of exclusively cutaneous sarcoidosis in patient with rheumatoid arthritis during treatment with etanercept. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2016; 62: 718-20.
37. Numakura T, Tamada T, Nara M, et al. Simultaneous development of sarcoi- dosis and cutaneous vasculitis in a patient with refractory Crohn's disease during infliximab therapy. *BMC Pulm Med* 2016; 16: 30.
38. Park SK, Hwang PH, Yun SK, et al. Tumor necrosis factor alpha blocker-induced erythrodermic sarcoidosis in with juvenile rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Ann Dermatol* 2017; 29: 74 -8.
39. Waltschew A. Cutaneous sarcoidosis after treatment with interferon for hepatitis C: a not entirely rare but often overlooked reaction. *Der Pathologe* 2016; 37: 184-6.
40. Gargallo V, Ramos F G, Rodriguez-Peralto F L, et al. Sarcoidosis and cutaneous lymphoma: what is the relationship? *Ann Brasil Dermatol* 2017; 92: 158-9.
41. Berg SA, Novoa RA, Stewart C, et al. Sarcoidosis and squamous cell carcinoma: a connection documented in a case series of 3 patients. *Cutis* 2016; 98: 377-80.
42. Westers-Attema A, Abdul Hamid M, Haans E, et al. Multiple cutaneous squamous cell carcinoma in cutaneous sarcoidosis. *J Dermatol* 2015; 42: 845-46.
43. Karmakar S, Ramesh V. Cutaneous sarcoidosis and macular amyloidosis occurring at the same site. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2016; 82: 574-76.
44. Baughman RP, Judson MA, Teirstein A, et al. Chronic facial sarcoidosis including lupus pernio: clinical description and proposed scoring systems. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 155-61.
45. Yeung H, Farber S, Birnbaum BK, et al. Reliability and validity of cutaneous sarcoidosis outcome instruments among dermatologists, pulmonologists, and rheumatologists. *JAMA Dermatol* 2015; 151: 1317-22.
46. Ramadan S, Hossam D, Saleh MA. Dermoscopy could be useful in differentiating sarcoidosis from necrobiotic granulomas even after treatment with systemic steroids. *Dermatol Pract Concept* 2016; 6: 17-22.
47. Tada S, Watanabe T, Suzuki C, et al. Sonographic findings of subcutaneous sarcoidosis in 3 cases. *J Ultrasound Med* 2015; 34: 1485-88.

48. Dybiec E, Pietrzak A, Bartosinska J, et al. Ultrasound findings in cutaneous & sarcoidosis. *Postepy Dermatol Alergol* 2015; 32: 51-5.
49. Jones E, Callen JP. Hydroxychloroquine is effective therapy for control of cutaneous sarcoidal granulomas. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 487-89.
50. Marchetti M, Baker MG, Noland MM. Treatment of subcutaneous sarcoidosis with hydroxychloroquine: report of 2 cases. *Dermatol Online J* 2014; 20: 21250.
51. Modi S, Rosen T. Micropapular cutaneous sarcoidosis: case series successfully managed with hydroxychloroquine sulfate. *Cutis* 2008; 81: 351-54.
52. Zic JA, Horowitz DH, Arzubiaga C, et al. Treatment of cutaneous sarcoidosis with chloroquine. Review of the literature. *Arch Dermatol* 1991;127: 1034-40.
53. Khatri KA, Chotzen VA, Burrall BA. Lupus pernio: successful treatment with a potent topical corticosteroid. *Arch Dermatol* 1995;131: 617-18.
54. Wise RD. Clinical resolution of facial cutaneous sarcoidosis with systemic colchicine and a topical corticosteroid ointment. *Compr Ther* 2008; 34: 105–110.
55. Singh SK, Singh S, Pandey SS. Cutaneous sarcoidosis without systemic involvement: response to intralesional corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1996; 62: 273-74.
56. Wanat KA, Rosenbach M. Cutaneous Sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2015; 36: 685-702.
57. Gharavi N, Diehl J, Soriano T. Cutaneous sarcoidosis successfully treated with intralesional 5-fluorouracil. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1082-85.
58. Abbott J, Taylor LA, Wanat KA, et al. Isolated subcutaneous sarcoid-like granulomatous inflammation occurring at injection sites: 3 patients treated successfully with minocycline. *JAAD Case Rep* 2017; 3: 74 -77.
59. Zabel P, Entzian P, Dalhoff K, et al. Pentoxifylline in treatment of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1665-669.
60. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R, et al. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2012; 148: 262-64.
61. Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, et al. Cutaneous sarcoidosis: complete remission after oral isotretinoin therapy. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 457-59.
62. Veien NK, Brodthagen H. Cutaneous sarcoidosis treated with methotrexate. *Br J Dermatol* 1977; 97: 213-16.
63. Vorselaars AD, Wuyts WA, Vorselaars VM, et al. Methotrexate vs azathioprine in second-line therapy of sarcoidosis. *Chest* 2013;144: 805-12.
64. Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, et al. Weekly low-dose methotrexate therapy for cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 451-54.
65. Webster GF, Razsi LK, Sanchez M, et al. Methotrexate therapy in cutaneous sarcoidosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 538-39.
66. Field S, Regan AO, Sheahan K, et al. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab but not to etanercept. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 795-96.
67. Heffernan MP, Smith DI. Adalimumab for treatment of cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2006; 142: 17-19.
68. Pariser RJ, Paul J, Hirano S, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of adalimumab in the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 765-73.
69. Philips MA, Lynch J, Azmi FH. Ulcerative cutaneous sarcoidosis responding to adalimumab. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 917.
70. Heffernan MP, Anadkat MJ. Recalcitrant cutaneous sarcoidosis responding to infliximab. *Arch Derm tol* 2005; 141: 910-11.
71. Meyerle JH, Shorr A. The use of infliximab in cutaneous sarcoidosis. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 413-14.

72. Sene T, Juillard C, Rybojad M, et al. Infliximab as a steroid-sparing agent in refractory cutaneous sarcoidosis: single-center retrospective study of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 328-32.
73. Tu J, Chan J. Cutaneous sarcoidosis and infliximab: evidence for efficacy in refractory disease. *Australas J Dermatol* 2013; 55: 279-81.
74. Tuchinda P, Bremmer M, Gaspari AA. A case series of refractory cutaneous sarcoidosis successfully treated with infliximab. *Dermatol Ther* 2012; 2:11.
75. Wanat KA, Rosenbach M. Case series demonstrating improvement in chronic cutaneous sarcoidosis following treatment with TNF inhibitors. *Arch Dermatol* 2012; 148: 1097-2000.
76. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-85.
77. Thielen AM, Barde C, Saurat JH, et al. Refractory chronic cutaneous sarcoidosis responsive to dose escalation of TNF-alpha antagonists. *Dermatology* 2009; 219: 59-62.
78. Dhaille F, Viseux V, Caudron A, et al. Cutaneous sarcoidosis occurring during anti-TNF-alpha treatment: report of two cases. *Dermatology* 2010; 220: 234-37.
79. Tong D, Manolios N, Howe G, et al. New onset sarcoid-like granulomatosis developing during anti-TNF therapy: an underrecognised complication. *Intern Med J* 2012; 42: 89-94.
80. Santos G, Sousa LE, Joao AM. Exacerbation of recalcitrant cutaneous sarcoidosis with adalimumab - a paradoxical effect? A case report. *An Bras Dermatol* 2013; 88: 26-28.
81. Fok KC, Ng WW, Henderson CJ, et al. Cutaneous sarcoidosis in a patient with ulcerative colitis on infliximab. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 708-12.
82. Karrer S, Abels C, Wimmershoff MB, et al. Successful treatment of cutaneous sarcoidosis using topical photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 2002; 138: 581-84.
83. Penrose C, Mercer SE, Shim-Chang H. Photodynamic therapy for the treatment of cutaneous sarcoidosis. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65:e12-4.
84. Wilsmann-Theis D, Bieber T, Novak N. Photodynamic therapy as an alternative treatment for cutaneous sarcoidosis. *Dermatology* 2008; 217: 343-46.
85. Mahnke N, Medve-Koenigs K, Berneburg M, et al. Cutaneous sarcoidosis treated with medium-dose UVA1. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 978-79.
86. Ginoux E, Kottler D, Anglaret B, et al. Remission of a long-lasting sarcoidosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *JAAD Case Rep* 2016; 2: 408-10.
87. Kushima H, Ishii H, Ikewaki J, et al. Sarcoidosis in donor-derived tissues after haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2013; 41: 1452-53.
88. Emer J, Uslu U, Waldorf H. Improvement in lupus pernio with the successive use of pulsed dye laser and nonablative fractional resurfacing. *Dermatol Surg* 2014; 40: 201-02.
89. Noe MH, Rosenbach M. Cutaneous sarcoidosis. *Curr Opin Pulm Med* 2017; 23: 482-86.