

Sarkoidoza – przegląd literatury i opis trzech przypadków

Sarcoidosis – review of literature and three clinical cases

TOMASZ WOŹNIAK, BARBARA RASZEJA-KOTELBA, BOGUMIŁA STĘPIEŃ,
MONIKA BOWSZYC-DMOCHOWSKA, INGRID DADEJ, EWA MACHOWIAK-SĘK

Katedra i Klinika Dermatologii Akademii Medycznej w Poznaniu,
kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Wojciech Silny

Abstract

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disorder including lymphatic adenopathy and lung, hepatic, cardiac, ocular, skin, neurological and musculoskeletal manifestations. The disease occurs in all ages. The origin of sarcoidosis remains unknown. The development of noncaseating granulomas is thought to be the result of the characteristic immune response. The diagnosis of sarcoidosis is based on the clinical presentation, radiographic examination and histological confirmation of noncaseating granulomas. We presented three of our patients with skin manifestation of sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, etiopathogenesis, examination, sarcoidosis circinata, treatment.

Streszczenie

Sarkoidoza jest układową, ziarniniakową chorobą, dotyczącą płuc, narządów limfatycznych, skóry, narządu wzroku, wątroby, serca, układu nerwowego, mięśni, kości oraz innych narządów. Choroba pojawia się w każdym wieku. Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobnie charakterystyczna odpowiedź immunologiczna powoduje tworzenie w różnych narządach ziarniniaków nieserowaciejących. Sarkoidozę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych oraz obecności ziarniniaków w badaniu histopatologicznym zajętych narządów. Przedstawiono 3 przypadki sarkoidozy z zajęciem skóry w postaci zmian drobnoguzkowych o układzie obrączkowatym.

Słowa kluczowe: sarkoidoza, etiopatogeneza, diagnostyka, sarcoidosis circinata, leczenie.

(PDiA 2005; XXII, 1:51–58)

Wprowadzenie

Sarkoidoza jest układową ziarniniakową chorobą dotyczącą płuc, narządów limfatycznych, skóry, narządu wzroku, wątroby, serca, układu nerwowego, mięśni, kości oraz innych narządów. W 1877 r. Hutchinson po raz pierwszy opisał zmiany skórne, następnie Boesnier (1889) i Boeck (1899) opisywali dermatologiczne cechy tej choroby. Schaumann (1917) wzbogacił wiedzę o tej chorobie, opisując jej wielonarządowy charakter i szczególne zajęcie płuc oraz układu limfatycznego [1, 2].

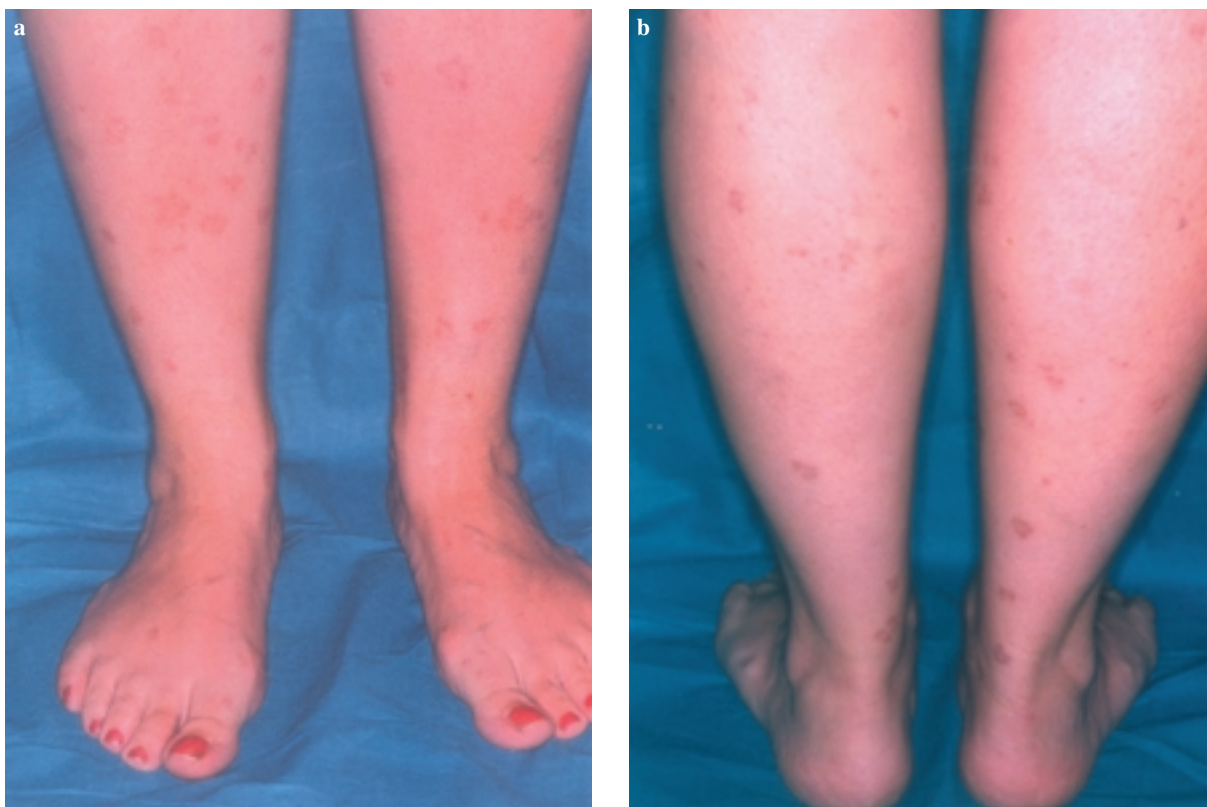
Choroba pojawia się u osób młodych i w średnim wieku, nieco częściej u kobiet, niekiedy rodzinnie jako

genetycznie uwarunkowana, opisywana jest zarówno u chorych rasy białej, jak i czarnej [1, 3].

Etiologia choroby nie jest znana. Prawdopodobnie nieznanne antygeny powodują charakterystyczną odpowiedź immunologiczną w postaci osłabienia reakcji nadwrażliwości skórnej typu opóźnionego oraz nadmiernej odpowiedzi immunologicznej limfocytów T pomocniczych typu Th w zajętych tkankach. Dochodzi do wydzielania cytokin i do nadmiernej aktywności limfocytów B, nadprodukcji immunoglobulin, a także krążących kompleksów immunologicznych [2, 4, 5].

Powyższe zaburzenia prowadzą do tworzenia w różnych narządach ziarniniaków nieserowaciejących, zło-

Adres do korespondencji: lek. med. Tomasz Woźniak, Katedra i Klinika Dermatologii, Akademia Medyczna, ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań



Ryc. 1. Przypadek I. Ogniska obrączkowate składające się z czerwono-brunatnych guzków: a) na przedniej powierzchni podudzi; b) na tylnej powierzchni podudzi

żonych z komórek olbrzymich, które mogą zawierać wtręty cytoplazmatyczne, takie jak ciała gwiazdkowate Schaumanna. Ziarniniaki ulegają z czasem włóknieniu postępującemu od obwodu ku środkowi i/lub zeszkliwieniu. Niekiedy w obrębie ziarniniaków dochodzi do ogniskowej martwicy skrzepowej [6, 7].

U 60% chorych z czynnymi, układowymi zmianami stwierdza się wzrost poziomu konwertazy angiotensyny (AGE), co jednak nie wykazuje korelacji z nasileniem procesu chorobowego w skórze. Enzym ten produkowany jest głównie przez komórki endotelialne i nabłonkowe płuc, komórki śródbłonka naczyń włosowatych, ale także przez komórki nabłonkowe ziarniniaków [2, 8].

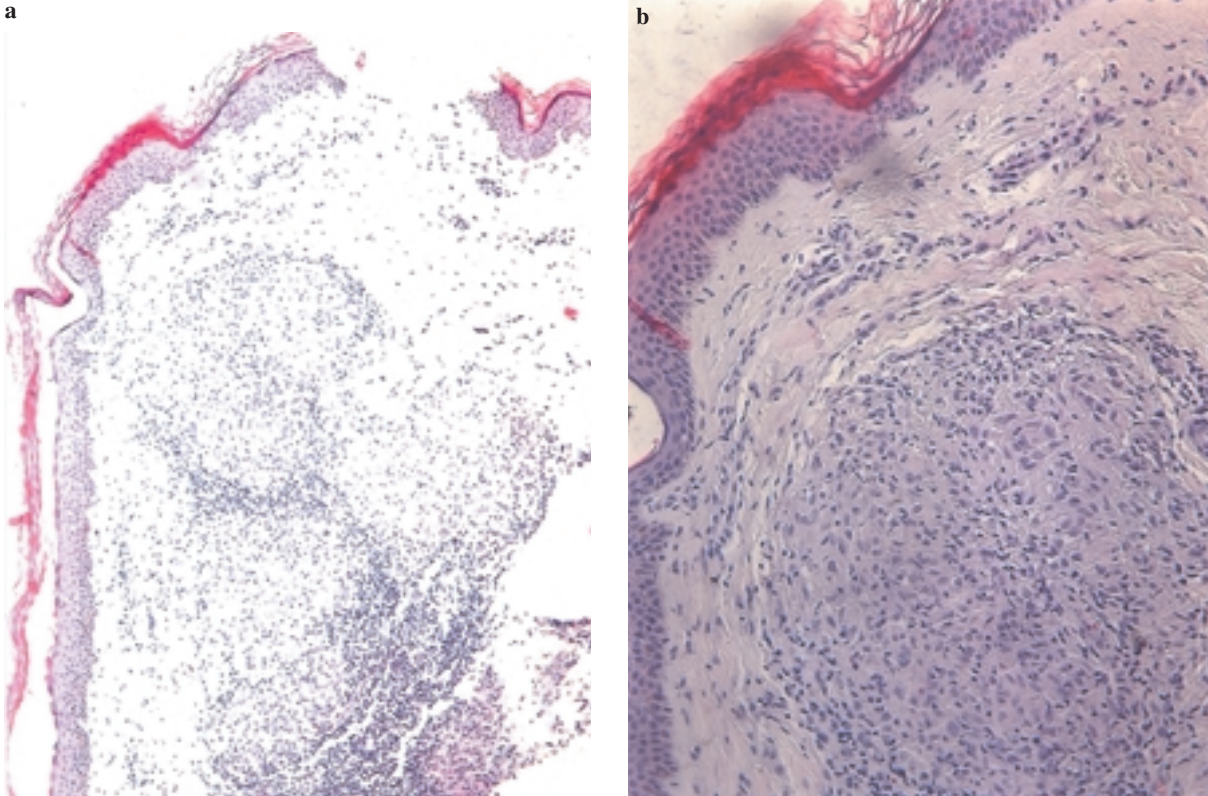
Sarkoidozę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych oraz obecności ziarniniaków w badaniu histopatologicznym zajętych narządów [9, 10].

Zmiany skórne w sarkoidozie są guzkowe, guzowate oraz typu płaskich nacieków barwy brunatno-czerwonej. Po ucisku szkiełkiem podstawowym stwierdza się dodatni objaw diaskopii. Zmiany szerzą się obwodowo, pełzakowato. Klinicznie wyróżnia się postać sarkoidozy drobnoguzkową rozsianą lub obrączkowatą, odmianę nacyniową – tzw. angiolupoid, odmrozinową (*lupus*

pernio) oraz podskórną w postaci podskórnych guzów niezapalnych (odmiany Darier-Roussy) lub typu rumienia guzowatego (*erythema nodosum*). Opisywano także przypadki sarkoidalnych bliznowców powstających w miejscach urazów, wnikięcia ciał obcych lub w starych bliznach; łysienie; zmiany hipo- i hiperpigmentacyjne i inne. Przewlekłe zmiany skórne w sarkoidozie nie powodują dolegliwości bólowych, świądu ani nie ulegają owrzodzeniu [1, 2, 11–13].

Objawy układowe w sarkoidozie skórnej mogą dotyczyć różnych narządów. Najczęściej występują zmiany w płucach z obustronnym powiększeniem węzłów chłonnych wnek i przytchawiczych. Na podstawie radiogramów wyróżnia się 4 stadia zaawansowania zmian w klatce piersiowej. W stadium 0 i 1, mimo że pola płucne są jeszcze wolne od zmian naciekowych, w wycinkach miąższu płucnego często spotyka się ziarniniaki [14].

U 1/3 chorych na sarkoidozę występuje powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, które są ruchome i niebolesne. W narządzie wzroku zmiany dotyczą całego oka, ale najczęściej spotyka się zapalenie błony naczyniowej i tęczówki [15]. W układzie kostnym stwierdza się charakterystyczne torbielowate rozszerzenia w paliczkach rąk i stóp oraz zmiany zapalne stawów.



Ryc. 2. Przypadek I. Badanie histopatologiczne wycinka skóry: w skórze właściwej dobrze odgraniczone skupiska komórek nabłonkowych otoczone naciekiem z komórek limfoidalnych (H + E): a) powiększenie 100 razy; b) powiększenie 200 razy

Do innych objawów należą zmiany w sercu, wątrobie i śledzionie, w ośrodkowym układzie nerwowym, polineuropatie, zaburzenia hematologiczne, endokrynologiczne, w narządach rozrodczych i sporadycznie w nerkach.

Cel pracy

Celem pracy było przedstawienie 3 przypadków skórnej postaci sarkoidozy (*sarcoidosis circinata*) leczonych w ostatnim czasie w Klinice Dermatologii AM w Poznaniu.

Opis przypadków

Przypadek I

Chora, lat 44, przyjęta została na oddział z powodu rozszianych zmian skórnych, które pojawiły się 3 mies. przed hospitalizacją. Początkowo zmiany pojawiły się na podudziach, następnie na udach, kończynach górnych i tułowiu. W 6. roku życia przeżyła wirusowe zapalenie wątroby. Od roku leczy się z powodu choroby refluksowej przełyku z zapaleniem błony śluzowej żołądka oraz polipowatości dwunastnicy.

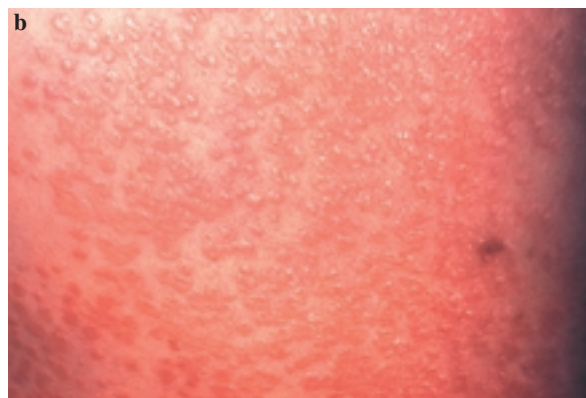
Przed rokiem u chorej rozpoznano również *Scoliosis et spondyloarthritis deformans regionis cervicalis*.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie gruczołu tarczowego oraz żyłki podudzi. Na skórze kończyn górnych, dolnych i tułowia rozsiane liczne czerwono-brunatne guzki układające się w obrączkowate ogniska o średnicy 1–2 cm (ryc. 1a. i b.).

Objaw diaskopii był dodatni.

Badania dodatkowe: OB 37 mm/godz., morfologia krwi, rozmaz krwi, badanie ogólne moczu w normie. Poziom wapnia w surowicy krwi i w moczu prawidłowy. Pozostałe badania biochemiczne krwi i moczu, USG jamy brzusznej, RTG klatki piersiowej, spirometria i gazometria były prawidłowe. Z odchyień od normy stwierdzono podwyższony poziom IgG 1 710 mg%, obniżony poziom IgA poniżej 33 mg% i IgM 5,4 mg%.

W badaniu histopatologicznym wycinka ze zmian skórnych stwierdzono w skórze właściwej dobrze odgraniczone skupiska komórek nabłonkowych otoczone naciekiem z komórek limfoidalnych (ryc. 2a. i b.).



Ryc. 3. Przypadek II: a) na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych gęsto rozsiane obrączkowate ogniska czerwono-brunatnych guzków; b) zmiany skórne w zbliżeniu

Badanie radiologiczne wykazało znaczne powiększenie serca w lewo, a badanie elektrokardiograficzne rytm zatokowy, miarowy 90 min, ujemne T w II, zespół ST w V 1, lewogram. Badanie radiologiczne kości rąk i stóp bez zmian.

W badaniu echokardiograficznym zastawki nieprawidłowe: mitralna – płatek przedni pogrubiły od brzegu, trójdzielna – śladowa fala zwrotna, kurczliwość mięśnia sercowego i komory w normie.

Badaniem endokrynologicznym stwierdzono *Struma nodosa*. Poziom TSH, T-3, T-4 w normie, podwyższony poziom anty Tg 132 U/ml (norma do 60 U/ml) i anty TPO powyżej 3 000 (norma do 60 U/ml). Zalecono leczenie Eltroxin 1 tabl. dziennie, kontrola po 3 mies.

Próba tuberkulinowa (8 mm) ujemna.

Badanie laryngologiczne wykazało powiększenie migdałków podniebiennych i ślinianek.

Badanie okulistyczne nie wykazało cech sarkoidozy. U chorej zastosowano leczenie arechiną w dawce 2 razy 250 mg/dz. oraz maści kortykosteroidowe z poprawą.

Przypadek II

Chory, lat 66, przyjęty został do Kliniki Dermatologii AM w Poznaniu z powodu rozsianych zmian skórnych, które pojawiły się 2 mies. wcześniej. Od 10 lat leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego. Od 5 lat cierpi na bóle stawów i leczy się w poradni reumatologicznej bez poprawy. W dzieciństwie przeżył operację migdałków.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono rzężenia drobnobańkowe w górnym płacie prawego płuca. Na skórze tułowia, kończyn górnych i dolnych stwierdzono gęsto usiane guzki barwy czerwono-brunatnej, w niektórych miejscach układające się obrączkowato (ryc. 3a. i b.).

Próba diaskopii była dodatnia.

Badania dodatkowe: OB 34 mm/godz., morfologia i rozmaz krwi obwodowej oraz badanie ogólne moczu prawidłowe. Poziom wapnia w surowicy krwi i w moczu w normie. Poziom aminotransferazy alaninowej podwyższony 119 U/l, asparaginianowej również wysoki – 109 U/l, poziom bilirubiny w surowicy krwi 1,29 mg%. Antygen HbS i HCV ujemny. Pozostałe badania biochemiczne krwi i moczu w granicach normy.

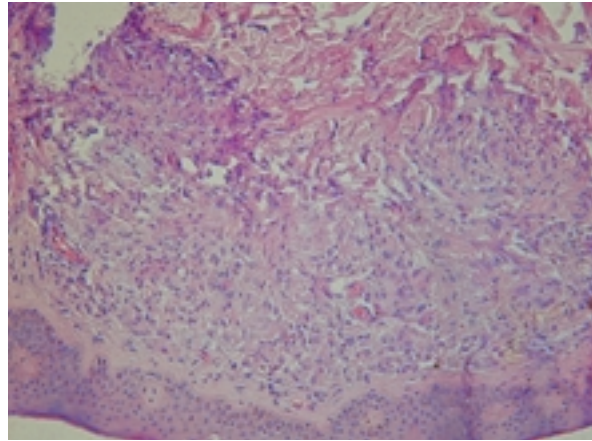
Badanie histopatologiczne wycinka ze zmian skórnych wykazało w górnych i środkowych warstwach skó-

ry właściwej skupiska komórek nabłonkowych z domieszką nielicznych komórek limfoidalnych (ryc. 4.). W badaniu histopatologicznym wycinka z migdałka znaleziono niewielki fragment utkania limfoidalnego pokryty nabłonkiem paraepidermoidalnym. Nie stwierdzono wykładników morfologicznych sarkoidozy.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej: płuca wolne od zmian, sylwetka serca w normie, aorta poszerzona sklerotycznie. Badanie radiologiczne kości rąk wykazało przebudowę kostną w obrębie nadgarstka i śródreżcza ze zmianami zwyrodnieniowymi szczególnie w kciukach i zaznaczoną osteoporozę. Badanie RTG kości stóp wykazało osteoporozę i przebudowę w kościach stępu i palucha. Obecności zmian torbielowatych nie stwierdzono.

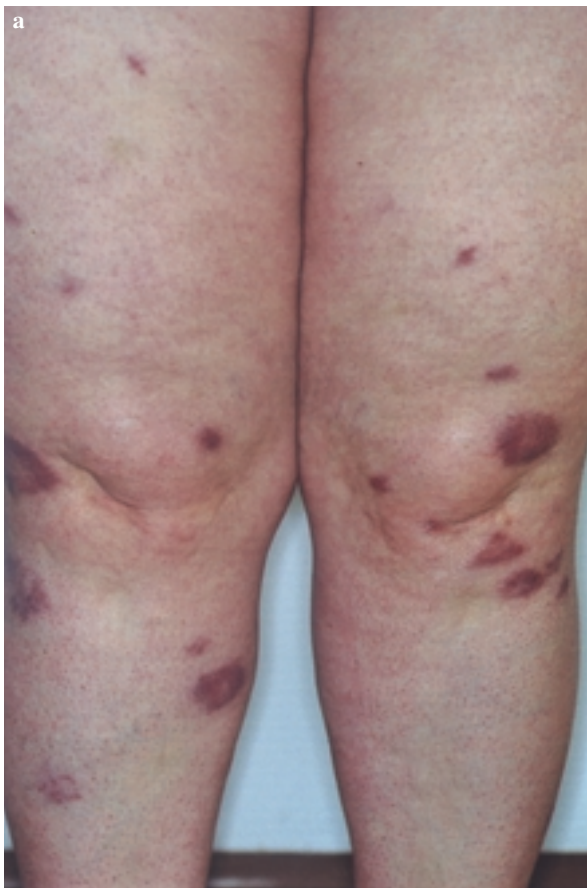
Spirometria: opory w dolnych oskrzelach dużego stopnia, podwyższony opór oskrzelowy. Konsultacja pulmonologiczna: nie stwierdza się wykładników sarkoidozy płuc.

Próba tuberkulinowa (4 mm) ujemna.



Ryc. 4. Przypadek II. Badanie histopatologiczne wycinka skóry: widoczne skupiska komórek nabłonkowych z domieszką nielicznych komórek limfoidalnych w górnych warstwach skóry właściwej (H+E), powiększenie 200 razy

Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej: wątroba o podwyższonej echogenności. Drogi żółciowe nieposzerzone. Pęcherzyk żółciowy, pole trzustkowe, nerki, przestrzeń zaotrzewnowa, duże naczynia sonograficznie



Ryc. 5. Przypadek III. Ogniska naciekowe i drobnoguzkowe barwy ciemnoczerwonej o układzie obrączkowatym: a) na kończynach dolnych; b) na ramieniu

nie prawidłowe. Śledziona powiększona – 13,9 cm. Węzły chłonne niepowiększone.

Konsultacje neurologiczna i okulistyczna nie wykazały odchyłeń od stanu prawidłowego.

Konsultacja laryngologiczna: stan po tonsillektomii, resztkowe odrosty migdałków, pobrano wycinek do badania histopatologicznego.

Chorego leczono enkortonem w dawce 40 mg/dobę, wolno obniżając dawkę do 10 mg/dobę i uzyskano dużą poprawę. Miejscowo stosowano maści z kortykosteroidami. Podawano również Heparegen.

Przypadek III

Chora, lat 54, została przyjęta na oddział Kliniki Dermatologii z powodu wysiewu zmian skórnych na tułowiu i w okolicach kolanowych. Zmiany skórne pojawiły się po raz pierwszy 8 lat temu na lewym ramieniu. Od 2 lat występują na tułowiu i kończynach. Leczona środkami przeciwhistaminowymi bez poprawy.

Z chorób przebytych podaje zapalenie wyrostka robaczkowego i appendektomię w 1964 r. W 1975 r. *nephrectomia dex proper hydronephritis*. Od kilku lat chora leczy się z powodu nadciśnienia tętniczego krwi oraz przewlekłego zapalenia śluzówki żołądka. Stwierdzono również u pacjentki dnę moczanową.

W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaostroszony szmer pęcherzykowy nad polami płucnymi. Na skórze tułowia oraz kończyn górnych i dolnych stwierdzono liczne płaskowyniosłe nacieki oraz obrączkowato układające się guzki barwy czerwono-brunatnej (ryc. 5a. i b.).

Próba diaskopii tych zmian była dodatnia.

Badania dodatkowe: OB 13 mm/godz., morfologia i rozmaz krwi obwodowej oraz badanie ogólne moczu bez odchyłeń od stanu prawidłowego. Poziom wapnia w surowicy krwi w normie, poziom bilirubiny w surowicy podwyższony – 1,42 mg%, poziom kwasu moczowego w surowicy krwi podwyższony – 7,4 mg/dl, również podwyższony poziom cholesterolu całkowitego – 308 mg/dl. Pozostałe badania biochemiczne krwi i moczu prawidłowe.

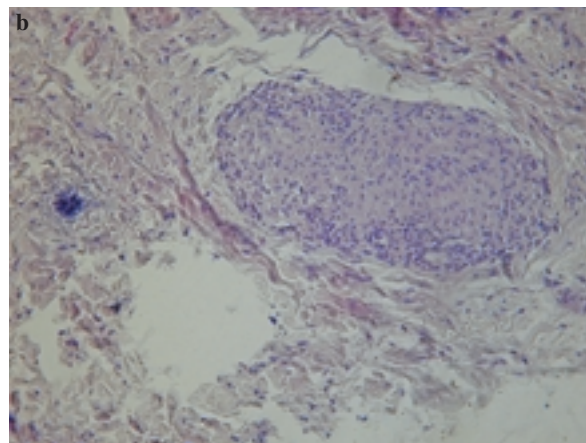
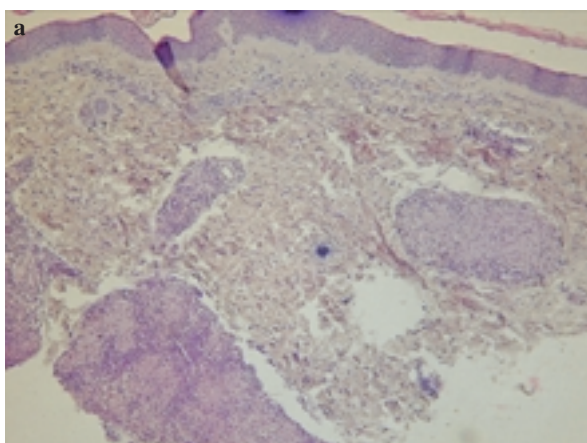
Badanie histopatologiczne wycinka ze zmian skórnych: w skórze właściwej dobrze odgraniczone skupiska ziarniny gruczołopodobnej, głównie komórek nabłonkowych z domieszką komórek limfoidalnych na obwodzie (ryc. 6a. i b.).

Badanie EKG: rytm zatokowy, miarowy 80/min. Zapis w granicach normy.

Badanie echokardiograficzne serca wykazało nieco pogrubiałe płatki zastawki mitralnej i jej niedomykalność I stopnia oraz niedomykalność zastawki trójdzielnej także I stopnia. Brak cech płynu w worku osierdziowym.

Badanie radiologiczne klatki piersiowej bez zmian ogniskowych. Badanie RTG kości rąk wykazało ognisko osteolityczne w główce paliczka środkowego palca I ręki lewej. W paliczkach środkowych palców I, II i III ręki prawej delikatne rozrzedzenia struktury kostnej. Obraz może odpowiadać sarkoidozie.

W badaniu spirometrycznym wykazano zmniejszone przepływy w dużych i średnich oskrzelach,



Ryc. 6. Przypadek III. Badanie histopatologiczne wycinka skóry: w skórze właściwej dobrze odgraniczone skupiska ziarniny gruczołopodobnej złożonej głównie z komórek nabłonkowych z domieszką komórek limfoidalnych na obwodzie (H+E): a) powiększenie 100 razy; b) powiększenie 200 razy

zmniejszony przepływ szczytowy. Podwyższony opór oskrzelowy. Zaburzenia wentylacji o typie obturacji.

Próba tuberkulinowa (10 mm) ujemna.

Badanie laryngologiczne – stan po tonsillektomii. Poza tym bez zmian.

Badanie okulistyczne: dno oka wskazuje cechy nadciśnienia tętniczego I/II stopnia. Bez przeciwwskazań do leczenia arechiną.

Chorą poddano leczeniu arechiną w dawce początkowej 250 mg 2 razy dz., a następnie raz 250 mg/dz. oraz wówczas dołączono metotreksat doustnie w dawce 15 mg raz w tyg. Miejscowo zastosowano maści z kortykosteroidami. Chora kontynuuje powyższe leczenie ambulatoryjne z poprawą.

Omówienie

Prezentowane przypadki sarkoidozy skórnej stanowiły jej postać rozsianą, drobnoguzkową o układzie obciążeniowym. Na rozpoznanie sarkoidozy składały się: charakter zmian skórnych, dodatni objaw diaskopii, typowy obraz histopatologiczny i alergia na tuberkulinę. U prezentowanych chorych nie stwierdzono radiologicznych zmian płucnych, w 2 przypadkach stwierdzono natomiast zaburzenia wentylacji o typie obturacji w badaniu spirometrycznym.

Badania w kierunku innych zmian narządowych wykazały u opisywanej kobiety (przypadek I) nadczynność tarczycy. Według danych literaturowych [14], spośród opisywanych objawów endokrynologicznych, głównie hiperkalcemii i hiperkalcurii, w sarkoidozie może występować niedoczynność lub nadczynność tarczycy, jednak podobnie jak niedoczynność nadnerczy i zajęcie przedniego płata przysadki nie są to przypadki często spotyegane.

Wykryte u obydwu kobiet nieprawidłowości w badaniu elektro- i echokardiograficznym mogą być związane z sarkoidozą. Zajęcie serca procesem sarkoidalnym mogłoby potwierdzić dalsza diagnostyka poszerzona o scyntyografię talową, koronografię oraz biopsję endomiokardialną dla wykazania obecności ziarniniaków.

Również występujące u tych chorych dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego i brak poprawy po dotychczasowym leczeniu nasuwają konieczność podjęcia diagnostyki w celu wykluczenia ewentualnego procesu sarkoidalnego. Sarkoidoza przewodu pokarmowego naśladuje bowiem różne choroby gastroenterologiczne i najczęściej umiejscawia się w żołądku [14].

U opisywanego mężczyzny przy braku podmiotowych oraz klinicznych objawów stwierdzono zaburzenia czynności wątroby na podstawie badań pracowniowych. Wątroba chociaż często zajęta procesem sarko-

idalnym, rzadko bywa powiększona i jedynie u mniej niż 20% chorych można jej powiększenie stwierdzić badaniem palpacyjnym. Sarkoidalne ziarniniaki w wątrobie wykrywano u 50–80% chorych poddanych biopsji wątroby, nawet jeśli nie było żadnych objawów klinicznych ze strony tego narządu [14]. Powiększenie śledziony w sarkoidozie zwykle bywa niewielkie i klinicznie *nieme*. Czasem może współistnieć z niedokrwistością, obwodową leukopenią i małopłytkowością [14]. U przedstawianego chorego w badaniu ultrasonograficznym stwierdzono powiększenie tego narządu, nie stwierdzono natomiast odchyłań w badaniu morfologicznym krwi.

Przedstawiany chory od 5 lat ma dolegliwości bólowe i sztywność stawów rąk i stóp oraz zmiany radiologiczne bez obecności torbieli, natomiast prezentowana chora (przypadek II) nie zgłaszała dolegliwości stawowych, jednak w badaniu radiologicznym kości rąk stwierdzono zmiany mogące odpowiadać sarkoidozie układu kostnego.

Według różnych źródeł proces sarkoidalny w kościach może dotyczyć od 1 do 14% chorych, a bóle stawowe występują u 25–39% chorych [3, 14]. Objawy radiologiczne zajęcia kości bywają bardzo różnorodne i obejmują różnego rodzaju rozrzedzenia kości, ubytki, osteoporozę i torbiele kostne, które towarzyszą zazwyczaj przewlekłym zmianom skórnyim [14].

Te spostrzeżenia potwierdzają również nasze przypadki. Zmiany skórne u mężczyzny trwały zaledwie 2 mies., a u kobiety z objawami radiologicznymi w kościach rąk, zmiany skórne trwały 8 lat.

W leczeniu sarkoidozy znajdują zastosowanie kortykosteroidy, cytostatyki, leki immunosupresyjne i immunomodulujące, niesteroidowe środki przeciwzapalne i inne [1–3].

W niektórych łagodnych postaciach sarkoidozy dotyczących skóry, narządu wzroku lub przy utrzymującym się kaszlu wystarcza miejscowe stosowanie kortykosteroidów. Systemowa kortykoterapia wskazana jest u chorych z zajęciem serca, układu nerwowego, w zmianach ocznych niereagujących na leczenie miejscowe, w hiperkalcemii, a także w przewlekle utrzymujących się zmianach skórnych. Leczenie ogólne kortykosteroidami sarkoidozy płucnej oraz w innym umiejscowieniu jest kontrowersyjne, ze względu na samoistne remisje i – jak się wydaje – mały wpływ na nawrotowy przebieg choroby [15, 16].

Przewlekle zmiany skórne oraz przewlekle trwająca sarkoidoza układowa oporna na steroidoterapię wymagają wdrożenia metotreksatu, imuranu lub endoksanu w skojarzeniu ze steroidami lub bez nich [14, 17].

Szczególnie przydatne w leczeniu sarkoidozy skórnej są leki przeciwmalaryczne. Wprawdzie mechanizm ich działania w sarkoidozie nie jest dokładnie poznany, ale wykazano ich dużą skuteczność w leczeniu skórnej odmiany odmrozinowej (*lupus pernio*) oraz w ustępowaniu zmian sarkoidalnych w radiogramach klatki piersiowej [14].

Prezentowana przez nas chora (przypadek I) była leczona arechiną z zadowalającym wynikiem. Leku tego nie zastosowano u przedstawianego mężczyzny (przypadek II) ze względu na uszkodzenie i niewydolność wątroby. Chorego leczono enkortonem i uzyskano ustąpienie zmian skórnych. Kontrolne badanie pacjenta po 4 mies. od zakończenia terapii nie wykazało nawrotu choroby.

W przypadku III zastosowano leczenie arechiną i metotreksatem ze względu na 8-letni przebieg choroby. Nie zastosowano u chorej systemowej kortykosteroidoterapii z powodu możliwości zaostrzenia się objawów gastrycznych.

Piśmiennictwo

1. Braun Falco O, Plewig G, Wolf H, Winkelmann R: Granulomatous Diseases of unknow etiology in Dermatology. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1984, 937-41.
2. Jabłońska S, Chorzelski T: Sarkoidoza. W: Choroby skóry. PZWL, Warszawa 1994, 298-300.
3. Wiatr E: Sarkoidoza. *Przegl Dermatol* 2000, 4, 87: 289-300.
4. Zielonka T: Epidemiologia, genetyka, rodzinne występowanie sarkoidozy. *Pneumonol Alergol Pol* 1996, 64: 345-51.
5. Kantrow S, Mayer K, Kidal P, et al.: The GD4/GD8 ratio in BAL fluid is highly variable in sarcoidosis. *Eur Resp J* 1997, 10: 2716-21.
6. Grenier P, Brauner M, Valeyre D: Computed tomography in assessment of diffuse lung disease. Sarcoidosis. *Vasc Diffuse Lung Dis* 1999, 16: 47-56.
7. Hundeiker M: Zur Abstammung der Zellen des Sarkoidose Granulomas. *Hautarzt* 1969, 20: 164-7.
8. Thestrup-Pendersen K, Homer FK, Jensen JH, et al.: Serum angiotensin-converting enzyme in sarcoidosis and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1985, 27: 16-18.
9. Hanno R, Needelman A, Eiferman R, et al.: Cutaneous sarcoidal granulomas and the development of systemic sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1981, 117: 203-7.
10. Kerdel F, Moschella S: Sarcoidosis. An Update review. *J Amer Acad Dermatol* 1984, 11: 1-9.
11. Veunsencker D, Winkelmann R: Subcutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 1984, 120: 1028-32.
12. Saxe N, Benetar S, Bok L, et al.: Sarcoidosis with leg ulcers and annular facial lesion. *Arch Dermatol* 1984, 120: 93-6.
13. Dziańkowska-Bartkowiak B, Dadoush D, Sysa-Jędrzejewska A: Sarkoidoza układowa ze zmianami skórnymi w bliznach pourazowych – opis przypadku. *Przegl Dermatol* 2002, 5, 89: 391-3.
14. Hunningheke G, Costabel U, Ando M, et al.: Statement on Sarcoidosis. *Amer J Respiratory nad Critical Care Medicine* 1999, 160: 736-55.
15. Karma A: Ocular sarcoidosis. *Semin Respir Med* 1992, 13: 425-32.
16. Lynch JP III, Sharma OP, Baughman RP: Extra pulmonary sarcoidosis. *Semin Respir Infect* 1998, 13: 229-55.
17. Lower E, Baughman RP: Prolonged use of methotrexate for sarcoidosis. *Arch Intern Med* 1995; 155: 846-51.