ODOS PAŽEIDIMAI SERGANT SARKOIDOZE: GENETINIAI IR IMUNINIAI DETERMINANTAI

Agnė Bartkevičiūtė¹, Danielius Serapinas^{2,3}

¹Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, ²Lietuvos sveikatos mokslų universiteto
Medicinos akademijos Šeimos medicinos klinika, ³Mykolo Romerio universitetas

Raktažodžiai: odos sarkoidozė, granulomos, genetinė rizika.

Santrauka

Dažniausias sarkoidozės klinikinis požymis - plaučių pažeidimas, tačiau netgi 25 proc. ligos atvejų būna pažeista oda. Odos pažeidimai būna heterogeniniai. Jų pobūdis įvairus: tai ir mazginė eritema, žiedinė eritema, žvyninis, angiolutoidinis pažeidimai. Tai reikalauja kruopščios diferenciacijos nuo kitų odos ligų: žvynelinės, atopinio dermatito, odos pokyčių sergant reumatu. Jau yra nustatyti genai, susiję su sarkoidozės atsiradimu, taip pat pastebėta, kad skirtingos genų variacijos lemia skirtingą ligos išraišką. Apie 10 proc. visų sarkoidozės atvejų yra šeiminiai. Tyrimai rodo HLA antigenų ryšį su sarkoidoze bei kandidatai SERPINB1, FABP4, S100A8, HBEGF, IL7R, LRIG1, PTPN23, DPM2, NUP214BTNL2, CCR2 ir ACE genų vaidmenį, kurie svarbūs antigeno pateikime, citokinų atsakui bei ląstelių tarpusavio sąveikai.

Svarbu, kad ateityje būtų toliau plėtojami tyrimai, ypač siekiant išsiaiškinti genų-aplinkos ir genų tarpusavio sąveikas, kurios gali turėti įtakos sarkoidozės klinikai.

Išvadas

Sarkoidozė – tai lėtinė granuliozinė nežinomos kilmės liga, kuri pasireiškia granulomų be kazeozinės nekrozės formavimusi paveiktuose organuose. Iš pradžių sarkoidozė buvo apibūdinama kaip odos liga, tačiau dabar žinoma, kad ji gali paveikti praktiškai bet kurį organą, o plautinis pažeidimas būna visada [1-3]. Manoma, kad esminė patofiziologijos priežastis - nenormalus imuninis atsakas į aplinkos ar mikroorganizmų antigenus esant genetinei predispozicijai. Sarkoidozė gali turėti gerybinę asimptomatinę eigą ar sunkią, kai prarandamos pažeistų organų funkcijos. Staigiai prasi-

dėjęs karščiavimas, abipusė plaučių vartų limfadenopatija ir mazginė eritema su ar be kulkšnies sąnario uždegimu leidžia manyti esant geresnės prognozės eigą.

Genų svarbą ligai išsivystyti rodo dažnesnis tarp monozigotinių dvynių ligos konkordantiškumas nei tarp dizigotinių, 5-16% pacientų turi sergančių šeimos narių [4-5], yra esminių skirtumų tarp ligos pasireiškimo ir klinikinių ypatybių skirtingose geografinėse zonose ir rasėse. Sarkoidozę lemia ne vienas genas ar imuninio atsako defektas. Egzistuoja daugybė genų, kurių pavienė įtaka gana maža, ir tik turimi keli genai, būtini ligai pasireikšti [6-7]. Genai tikriausiai apsprendžia ligos eigą ir prognozę.

Paprastai genetinės studijos, tiriančios sarkoidozę, remiasi kandidatinio geno atvejo kontrolės tyrimais. Kandidatinis genas nustatomas remiantis esamomis biologinėmis hipotezėmis, tada tiriamas jo pasireiškimas tarp sergančiųjų ir sveikųjų. Jei neaišku, kokie pagrindiniai defektai lemia ligą, minėtas tyrimo metodas gali iš dalies paaiškinti genetinę ligos prigimtį. Vis dėlto šiuo metodu yra atrasta nemažai asociacijų, daugiausia su aleliais, esančiais HLA regione [8-9].

Darbo tikslas – aptarti retos ligos – sarkoidozės manifestacijos odoje ypatumus bei ligos genetinius ir imuninius aspektus.

Tyrimo metodika

Mokslinių straipsnių PubMed duomenų bazėje apžvalga su raktiniais žodžiais sarkoidozė, odos forma, patogenezė, genetika.

Rezultatai ir jų aptarimas

4 dažniausios odos sarkoidozės formos. Nors sarkoidozė dažniausiai pasireiškia plaučių pažeidimu, yra bent 4 odos pažeidimo formos, aptinkamas 25 proc. sergančiųjų sarkoidoze. Odoje sarkoidozė gali pasireikšti mazgine eritema (1 pav.), angiolutoidiniais (2 pav.), žvyniniais (3 pav.) odos pažeidimais bei žiedine eritema (4 pav.) [1,10]. Nustatant diagnozę be galo svarbi ligos anamnezė, genealogija bei klinikinis ištyrimas. Odos sarkoidozės formos diagnozei

patvirtinti svarbi diferencinė diagnostika su žvyneline, reumatinėmis ligomis, rože bei egzema (1-4 pav.).

HLA klasės antigenai. Pastaraisiais metais daug sąsajų aptikta tarp odos sarkoidozės ir HLA sistemos genų (5 pav.), ypač DRB1 ir DQB1. Tokie genai kaip BTNL2, CCR2 ir ACE yra svarbūs pateikiant antigeną, citokinų atsakui bei ląstelių tarpusavio signalams [9,11-13].

Yra studijų, aptikusių padidėjusią sarkoidoze sergančių pacientų onkogeno Gli-1 ekspresiją. Svarbūs genai kandidatai SERPINB1, FABP4, S100A8, HBEGF, IL7R, LRIG1, PTPN23, DPM2 ir NUP214 buvo aptikti atskirose studijose, tačiau atliekant viso genomo palyginamąsias studijas patvirtinta HLA ir BTNL2 genų įtaka odos sarkoidozei. O ANXA11 ir RAB23 genai taip pat buvo reikšmingi, nes susiję su priešbakterine apsauga [1, 14-15].

Stipriausias ryšys šiuo metu nustatytas su HLA II klasės

tipo DRB1 aleliais [9, 16-18]. Tačiau stipriai varijuojanti sankibos pusiausvyros stoka trukdo nusakyti, kurie genai svarbiausi lemiant ligą, nes tame pačiame regione yra ne HLA genų, kurie atsakingi už imuninį atsaką. Pastebėta, kad tarp skirtingų etninių grupių yra tam tikras DRB1 alelių šabloniškumas: DRB1*01,04 mažina sarkoidozės riziką, o DRB*03,11,12,14,15 didina. Įdomu, kad tarp afroamerikiečių stipriausias ryšys nustatomas su HLA-DQB1, o ne DRB1 [17-18].

Eilė vėlesnių tyrimų, naudojančių labiau specifiskus HLA tyrimo metodus ir griežtesnius sarkoidozės ligos kriterijus, patvirtino esant ryšius su Lofgren'o sindromu, kuris, nors ir kliniškai panašus, tačiau genetiškai skirtinga sarkoidozės išraiška. Suskirstyti sergančius sarkoidoze su Lofgren'o sindromu galima ne tik pagal ligos skirtingas išraiškas, bet ir

1 pav. Mazginė eritema. Šaltinis - Medscape.

2 pav. Angiolupoidiniai pažeidimai (Lupus pernio). Šaltinis - Medscape.

3 pav. Žvyniniai pažeidimai sergant sarkoidoze. Šaltinis - Medscape.

4 pav. Žiedinė eritema. Šaltinis - Medscape.

5 pav. Sarkoidozės patogenezė. Paveikslą aprašymas: sarkoidozė atsiranda daugiausia kaip Th1 ląsčių imuninis atsakas. Th1 ląstelės po antigeno pateikimo aktyvuojamos kaip makrofagai ar dendritinės ląstelės. Prieš tai antigenas endosomose/lizosomose suvirškinamas iki mažesnių fragmentų, ir tai transportuojama ant MHC molekulių (pagrindinio audinio suderinamumo komplekso). MHC molekulė tuomet prisijungia prie TCR (T ląsčių receptorių) ir inicijuoja signalą 1. Kad įvyktų T ląsčių aktyvacija taip pat būtinos kostimuliacinės molekulės (pvz., CD28), kurios jungiasi su CD80 ir CD86, esančių ant APC (2 signalas). T ląstelės toliau koordinuoja imuninį atsaką, siekia pašalinti antigeną ar jį izoliuoti formuodamos granulomas. Įvairūs veiksniai kaip HLA ir ne HLA aleliai, gali alteruoti šį procesą. HLA-DRB1*0301 ir DRB3*0101 tikriausiai lemia, kad imuninis atsakas visiškai pašalina antigenus ir pasiekama ligos remisija. Esant HLA-DQB1*0602, -DRB1*12, -DRB1*14 skatina per didelį T ląsčių atsaką (didėja IFN- γ , TNF- α ir mažėja TGF- β). Tuomet prasideda nuolatinis granulomų formavimasis, sintetiniai profibrotiniai citokinai, liga tampa chronine. Ar granuloma išnyks, persistuos ar didės, priklauso taip pat nuo eilės faktorių: apoptozės reguliacijos, Th17 ląsčių atsako ir kitų veiksnių.

pagal alelio DRB1*01 turėjimą. Pastebėta, kad ligos rezoliucijos stadija (kai sergama ne ilgiau kaip 2 m.) pasiekama 95%, kai pacientas turi DRB1*03, o neturintiems – 49%. Įdomu, kad ligos paūmėjimai sausio, balandžio ir gegužės mėnesiais pastebėti tik pacientams, turintiems DRB1*03. Tad gali būti, kad Lofgren'o sindromui įtakos turi sezoniški antigenai. Mechanizmas, kaip DRB1*03 veikia sarkoidozę, nėra žinomas, tačiau pastebėta, kad šie pacientai turi mažiau išryškėjusį ląsčių TH1 atsaką ir mažesnius kiekius IFN gama ir TNF alfa [19-20].

Kiti genų aleliai (ne HLA) taip pat turi didelės reikšmės Lofgren'o sindromui išsivystyti. Tam tikros polimorfizmo kombinacijos gene CCR2 (CC chemokino receptorių 2) didina Lofgren'o sindromo riziką nepaisant, ar yra DRB1*03. Tai buvo patvirtinta dviejose nepriklausomose populiacijose, tačiau Vokietijoje atliktoje atvejo-kontrolės studijoje negautas toks rezultatas. Jų duomenimis, imlumą sindromui didina genas esantis toje pačioje chromosomoje netoli CCR2. Išlieka neaišku, kodėl atsiranda tokie prieštaringi rezultatai: tai galėjo atsitikti dėl nevienodų (netikslų) atvejų aprašymų,

variacijų, esančių dėl etniškumo, ar kitų priežasčių.

Dar vienas stiprus ryšys rastas Lofgren'o sindromo su audinių suderinamumo komplekso (MHC2TA) geno polimorfizmu (lemiančiu MHC molekulės ekspresiją). Šis mutacijos ryšys taip pat randamas nepaisant, ar yra randama DRB1*03. Dėl to manoma, kad Lofgren'o sindromas yra kitos kilmės nei pati sarkoidozė [21,22].

Siekiant išsiaiškinti, ar esantys nesuderinami studijų duomenys yra dėl tarptautinių ypatybių, buvo ištirtos trys nepriklausomos pacientų imtys (iš Jungtinės Karalystės, Nyderlandų ir Japonijos). Kaip ir tikėtasi, populiacijose sarkoidozės išraiškos labai skyrėsi, tačiau ir nepaisant to, išsiaiškinta, kad HLA ryšiai su liga buvo panašūs, kaip ir studijose su specifine etnine grupe: DRB1*01 susijęs su mažesne rizika, DRB1*12 ir DRB1*1401/2 su didesne rizika (dominuojant plaučių pažeidimui), o DRB1*0803 lemia didesnę riziką tik Japonijos populiacijai (ypač esant sarkoidozės kilmės uveitui). DRB1*0301 ir DQB1*0201 veikia kaip apsauga nuo ligos britų populiacijoje, bet atvirkščiai veikia japonų populiaciją. Kitoje studijoje rastas ryšys tarp HLA-DRB1*04 kaukazių kilmės populiacijoje ir sarkoidozės su Herfordt'o sindromu (kombinacija uveito, galvinių nervų paralyžiaus, seilių liaukų padidėjimo ir karščiavimo) [9, 23].

Per pastaruosius metus, viso genomo asociacijos tyrimai (GWAS – *genome wide association study*) sukėlė revoliuciją žmogaus genetikoje ir atrado daug genomo vietų, kurios lemia sudėtingų ligų imlumą. Vienoje senesnėje studijoje tarp 55 sergančių sibsų šeimų buvo ieškoma polimorfizmo MHC koduojamame regione ir šalia jo. Neparametriniu kriterijumi rastas patikimas ryšys su 3 klasės genų grupės lokusu D6S1666. Studijos autoriai pakartojo panašius rezultatus naudodami mikrosatelitinius markerius. Kiti autoriai afroamerikiečių populiacijoje rado ryšį su D5S2500. Apibendrinus nustatyta, kad aleliai chromosomoje 5p15.2 didina ligos riziką, 5q11.2 mažina [8, 10].

Išsamesnis sekvanavimas MHC regione nustatė naujo tipo patologiją sukeliantį variantą: ydingas splaisingas penktame egzone, gene, koduojančiame panašų į butirofiliną baltymą (BTNL2). Manoma, kad šis baltymas veikia neigiamai kostimuliacinius receptorius. Jo struktūra turi panašumų į CD80 ir CD86 molekules. Defektyvus BTNL2 gali lemti per didelį T limfocitų aktyvumą, o tai tikėtų sarkoidozės patofiziologijai. Įdomu, kad šis pakitimas randamas nepasaint HLA II klasės alelių, nors esama ryškos sankibos pusiausvyros stokos su HLA-DRB1. Tačiau tiriant ligas, tokias kaip opinis kolitas, išsėtinė sklerozė, pirmo tipo cukrinis diabetas, reumatoidinis artritas ir kitos, vienas BTNL2 variantas rs2076530 A yra priklausomas nuo HTL-DRB1 alelių buvimo. Sunku nusakyti priežastingumo ryšius, kai svarbūs genai yra šalia vienas kito, tad išsamesni HLA tyrimai reikalingi.

Viename pirmųjų GWAS tyrimų atlikta pilna genomo paieška naudojant 440000 vieno nukleotido polimorfizmus (angl. *Single nucleotide polymorphism SNP*). Tiriant vokiečių populiaciją (499 sergančiųjų ir 490 sveikų), stipriausią ryšį rado su aneksino 1 genu (ANXA11) chromosomoje 10q22.3. Tokie rezultatai buvo ir kitose nepriklausome studijose, kuriose imtys sudarytos iš kitų Europos šalių, Afrikos, ir Amerikos segančiųjų. ANXA11 genas atsakingas už kalcio kanalų reguliavimą, ląstelių vezikulių judėjimą, apoptozę [9, 16]. Patvirtinta, kad jis dalyvauja kai kurių autoimuninių ligų patogenezėje (kaip reumatoidinis artritas), lemdamas padidėjusį antikūnių skaičių. Koks jo vaidmuo sarkoidozėje nėra tiksliai žinoma, manoma, kad nenormalus ANXA11 veikimas gali lemti pakitusią apoptozės pusiausvyrą tarp imuninių ląstelių.

Ieškant lemiamų ryšių genome su sarkoidoze su SNP markeriais, rastas ne vienas stiprus ryšys įvairiose studijose. Tokie ryšiai rasti chromosomose 8p12, 5p13, 5q31, 12p13.31, 9q33.1, 6p12.1 [9,24]. Viena GWAS studija naudojo 1,3 mln markerių ir rado naują lokusą 11q13.1 chromosomoje. Šis ryšys buvo rastas trijose skirtingose Europos populiacijose. Išsamesnė analizė rodo, kad tai galėtų būti genas CCDC88B, nors jo vaidmuo dar nežinomas. Taip pat nėra žinoma, ar kitose, ne Europos, populiacijose būtų irgi rastas ryšys. Tačiau jau žinoma, kad jis predisponuoja kitas ligas, tokias kaip Krono liga, pirminė biliarinė cirozė, psoriazė. Kita nauja studija naudojo 6 mln markerių, ir be jau minėtų atradimų, nustatė naują lokusą NOTCH4. NOTCH baltymų šeima koduoja baltymus, kurie kontroliuoja ląstelės diferenciaciją ir T ląstelių atsaką [9]. Toje pačioje studijoje nustatyta, kad šie ryšiai irgi skiriasi tarp įvairių šalių populiacijų.

Išvados

1. Šiuolaikinės žinios apie odos sarkoidozę leidžia manyti, kad esama ne vieno genetinio trigerio.
2. Antigenus CD4 T ląstelėms perduoda tam tikros HLA klasės molekulės.
3. Trigerinių aplinkos veiksnių paieška gali lemti geresnį ligos supratimą ir geresnį gydymo metodų suradimą. Ligos gydymas turėtų būti personalizuotas dėl daugybės esančių pasireišimo formų.

Literatūra

1. Sepideh Shahkarami1 and Nima Rezaei1,2. Genetic predisposition to cutaneous sarcoidosis. *Acta Medica Iranica* 2012; 50:721-722.
2. Spagnolo P, Grunewald J. Recent advances in the genetics of sarcoidosis. *J Med Genet* 2013;50:290–297
<https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2013-101532>

3. Spagnolo P, Luppi F, Roversi P, Cerri S, Fabbri LM, Richeldi L. Sarcoidosis: challenging diagnostic aspects of an old disease. *Am J Med* 2012;125:118–25.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.06.003>
4. Grunewald J. HLA associations and Löfgren's syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:55–62.
<https://doi.org/10.1586/eci.11.76>
5. Sverrild A, Backer V, Kyvik KO, Kaprio J, Milman N, Svendsen CB, Thomsen SF. Heredity in sarcoidosis: a registry-based twin study. *Thorax* 2008;63:894–6.
<https://doi.org/10.1136/thx.2007.094060>
6. Hosoda Y, Yamaguchi M, Hiraga Y. Global epidemiology of sarcoidosis. What story do prevalence and incidence tell us? *Clin Chest Med* 1997;18:681–94.
[https://doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70412-3](https://doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70412-3)
7. Grunewald J. Role of genetics in susceptibility and outcome of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31:380–9.
<https://doi.org/10.1055/s-0030-1262206>
8. Spagnolo P, du Bois RM. Genetics of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:242–9.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.001>
9. Grunewald J, Eklund A, Olerup O. Human leukocyte antigen class I alleles and the disease course in sarcoidosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:696–702.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200303-459OC>
10. Spagnolo P, Richeldi L, du Bois RM. Environmental triggers and susceptibility factors in idiopathic granulomatous diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:610–19.
<https://doi.org/10.1055/s-0028-1101271>
11. Moller DR, Chen ES. Genetic basis of remitting sarcoidosis: triumph of the trimolecular complex? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;27:391–5.
<https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0164PS>
12. Noor A, Knox KS. Immunopathogenesis of sarcoidosis. *Clin Dermatol* 2007;25:250–8.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2007.03.002>
13. Ziegenhagen MW, Benner UK, Zissel G, Zabel P, Schlaak M, Müller-Quernheim J. Sarcoidosis: TNF-alpha release from alveolar macrophages and serum level of sIL-2R are prognostic markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1586–92.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.5.97-02050>
14. Iannuzzi MC, Rybicki BA. Genetics of sarcoidosis: candidate genes and genome scans. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:108–16.
<https://doi.org/10.1513/pats.200607-141JG>
15. Müller-Quernheim J, Schürmann M, Hofmann S, Gaede KI, Fischer A, Prasse A, Zissel G, Schreiber S. *Clin Chest Med* 2008;29:391–414.
<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2008.03.007>
16. Grunewald J, Eklund A. Löfgren's syndrome. Human leukocyte antigen strongly influences the disease course. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:307–12.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1082OC>
17. Idali F, Wikén M, Wahlström J, Mellstedt H, Eklund A, Rabbani H, Grunewald J. Reduced Th1 response in the lungs of HLA-DRB1*0301 patients with pulmonary sarcoidosis. *Eur Respir J* 2006;27:451–9.
<https://doi.org/10.1183/09031936.06.00067105>
18. Spagnolo P, Renzoni EA, Wells AU, Sato H, Grutters JC, Sestini P, Abdallah A, Gramiccioni E, Ruven HJ, du Bois RM, Welsh KI. C-C chemokine receptor 2 and sarcoidosis: association with Löfgren's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;68:1162–6.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200303-456OC>
19. Spagnolo P, Sato H, Grunewald J, Brynedal B, Hillert J, Ma-á J, Wells AU, Eklund A, Welsh KI, du Bois RM. A common haplotype of the C-C chemokine receptor 2 gene and HLA-DRB1*0301 are in dependent genetic risk factors for Löfgren's syndrome. *J Intern Med* 2008;264:433–41.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.01984.x>
20. Valentonyte R, Hampe J, Croucher PJ, Müller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S, Schürmann M. Study of C-C chemokine receptor 2 alleles in sarcoidosis, with emphasis on family-based analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1136–41.
<https://doi.org/10.1164/rccm.200405-658OC>
21. Grunewald J, Idali F, Kockum I, Seddighzadeh M, Nisell M, Eklund A, Padyukov L. MHC class II transactivator gene polymorphism in sarcoidosis: specific associations with Löfgren's syndrome. *Tissue Antigens* 2010;76:96–101.
22. Sato H, Woodhead FA, Ahmad T, Grutters JC, Spagnolo P, van den Bosch JM, Maier LA, Newman LS, Nagai S, Izumi T, Wells AU, du Bois RM, Welsh KI. Sarcoidosis HLA class II genotyping distinguishes differences of clinical phenotype across ethnic groups. *Hum Mol Genet* 2010;19:4100–11.
<https://doi.org/10.1093/hmg/ddq325>
23. Spagnolo P, Sato H, Marshall SE, Antoniou KM, Ahmad T, Wells AU, Ahad MA, Lightman S, du Bois RM, Welsh KI. Association between heat shock protein 70/ Hsp70 genetic polymorphisms and uveitis in patients with sarcoidosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3019–25.
<https://doi.org/10.1167/iovs.06-1485>
24. Darlington P, Tallstedt L, Padyukov L, Kockum I, Cederlund K, Eklund A, Grunewald J. 2011. HLA-DRB1* alleles and symptoms associated with Heerfordt's syndrome in Sarcoidosis. *Eur Respir J* 2011;38:1151–7.
<https://doi.org/10.1183/09031936.00025011>
25. Hindorff LA, Sethupathy P, Junkins HA, Ramos EM, Mehta JP, Collins FS, Manolio TA. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362–7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0903103106>

SKIN MANIFESTATIONS OF SARCOIDOSIS: GENETIC AND IMUNOLOGIC DETERMINANTS

A.Bartkevičiūtė, D.Serapinas

Key words: skin sarcoidosis, granulomas, genetic risk.

Summary

Sarcoidosis most commonly involves lungs, however, dermatologic manifestation are seen in 25% of affected patients. Skin lesions usually are heterogenic. Cutaneous lesions can present with a variety of morphologies: nodular erythema, plaque-like, psoriasisiform, angiolupoid lesions. Therefore, the thorough differential diagnosis with other diseases such as psoriasis, atopic dermatitis, rheumatic skin lesions, should be performed. There are already several genes defined that are responsible for the skin manifestations in sarcoidosis. Also, it has been reported that different gene variations lead to different disease manifestations. About 10% of all sarcoidosis cases are familial. Studies have shown that there is

significant connection between HLA antigens and sarcoidosis as well as with SERPINB1, FABP4, S100A8, HBEGF, IL7R, LRIG1, PTPN23, DPM2, NUP214BTNL2, CCR2 and ACE genes, which are important in antigen presentation, cytokine response and cell communication. It is important, to continue studies in this area, especially trying to define genetic and environmental factors and their interaction that may contribute to sarcoidosis manifestation.

Correspondence to: dserapinas@gmail.com

Gauta 2018-05-18