

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2023;185:V04230230

# Tatoveringsassocieret sarkoidose fra et nuklearmedicinsk perspektiv

Carina Kirstine Klarskov<sup>1</sup>, Kamilla Danebod<sup>2</sup>, Louise-Schouborg Brinth<sup>1</sup> & Marianne Dreyer<sup>1</sup>

1) Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afsnit, Billeddiagnostisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Nordsjællands Hospital, Hillerød, 2) Afdeling for Rygkirurgi, Led- og Bindevævssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, Glostrup

Ugeskr Læger 2023;185:V04230230

### HOVEDBUDSKABER

- Ved papulonodulære tatoveringsreaktioner bør overvejes udredning for sarkoidose.
- Ved tilfældigt fund på PET/CT af forhøjet metabolisk aktivitet, dvs. <sup>18</sup>F-FDG-optagelse, i områder med tatoveringer må det overvejes, om øvrige fund skyldes sarkoidose.
- <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT kan i særlige tilfælde overvejes som primære billeddannende modalitet.

Sarkoidose er en immunmedieret systemisk sygdom med ukendt ætiologi karakteriseret ved et overaktivt immunrespons og dannelse af ikknekrotiserende granulomer i de afficerede organer samt ikkegranulomatøse reaktioner som arthritis, erythema nodosum og iritis [1]. Prædilektionssteder er lunger, øjne og hud, men mange andre organer kan også være involveret [2]. En hyppig klinisk manifestation er Löfgrens syndrom med erythema nodosum, arthritis i de store led, feber og forstørrede hilære lymfeknuder. Op mod 50% har imidlertid ingen symptomer, og sygdommen opdages ved et tilfælde [3].

I Danmark er gennemsnitsalderen for debut af sarkoidose 46 år, og prævalensen er blandt de højeste i verden med estimeret 60.000 i befolkningen, der har eller har haft sygdommen med lille overvægt af mænd [4, 5]. Den histologiske diagnose af sarkoidose er vanskelig grundet mange mulige årsager til granulomdannelse. Patologiske fund spænder fra lymfocytær inflammation i tidlig fase til granulomatøs inflammation senere og sarkoid granulom i fuldt udviklet stadium.

Diagnosen stilles på en kombination af det kliniske billede, histologi og resultater af udvalgte undersøgelser, der ofte vil involvere radiologiske og nuklearmedicinske modaliteter – herunder <sup>18</sup>F-mærket fluorodeoxyglukose-PET med CT (<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT).

Hensigten med denne artikel er at udbrede kendskabet til tatoveringsassocieret sarkoidose (TAS) og beskrive, hvornår <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT kan bruges til diagnostik og i vurderingen af behandlingsresponsen.

### TATOVERINGSASSOCIERET SARKOIDOSE

Særligt traditionelle, men også kosmetiske tatoveringer er udbredt i den danske befolkning, hvor det skønnes, at over 600.000 har mindst en tatovering [6]. Ved tatovering punkteres huden, og tatoveringspigment introduceres i dermis, hvor det under normale omstændigheder ligger i vævet uden spor af inflammation. Der findes dog

mange tatoveringskomplikationer lige fra øget følsomhed for sollys til svære allergiske reaktioner. En mindre hyppig, men karakteristisk hudmanifestation er TAS med granulomer i den tatoverede hud og evt. systemisk påvirkning.

Årsagen til TAS er kompleks med det partikulære tatoveringspigment placeret i en afgørende rolle. Især sort pigment formodes at have en antigen eller adjuvant funktion, der kan sætte ind efter en latensperiode på flere år [7, 8]. TAS kan ses udelukkende som kutan sarkoidose, men kan også være med systemisk påvirkning, hvor et hyppigt symptombillede er svær uveitis og lungeinvolvering [9]. Der kan også ses »rush«-fænomen, hvor en ny tatovering inducerer granulomer i ældre hidtil reaktionsløse tatoveringer. Det viser, at responset ikke kun er lokalt på stedet for den nye tatovering, men systemisk [10].

## **<sup>18</sup>F-MÆRKET FLOURDEOXYGLUKOSE-PET/CT OG TATOVERINGSASSOCIERET SARKOIDOSE**

<sup>18</sup>F-FDG-PET/CT er en funktionel billeddannende nuklearmedicinsk undersøgelse, der er veletableret inden for onkologien og i de seneste år også har vundet udbredelse inden for reumatologi og infektionsmedicin. PET-delen giver information om vævsfunktion ved <sup>18</sup>F-FDG-PET-sukkerstofskiftet, og CT-delen giver detaljeret anatomisk information. Ved inflammatoriske tilstande kan <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT visualisere de aktiverede immunceller i de inflammatoriske forandringer, idet disse har et øget sukkerstofskifte og derfor fremstår som »hotspots« på PET [11]. Ved mistanke om sarkoidose bruges <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ikke rutinemæssigt til diagnose, men kan i specielle tvivlstilfælde bruges til overvågning af sygdomsaktivitet samt til monitorering af behandlingsrespons.

Kombinationen af <sup>18</sup>F-FDG-PET og CT giver mulighed for i en enkelt undersøgelse at visualisere hele kroppen og få anatomisk korrelat på fundne sarkoidosesuspekterede forandringer. Ved stærk mistanke om kardiell sarkoidose har <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT dog en mere fremtrædende rolle i udredningen grundet høj sensitivitet og specificitet [12]. PET kan påvise aktive granulomer i organer som lunger, lymfeknuder og lever, selv når de ikke er synlige på andre billeddiagnostiske modaliteter og er derudover især velegnet til påvisning af ekstrapulmonal sarkoidose i hud, hjerte, spinalkanal og knoglemarv [13].

Desuden kan en funktionel billeddannende undersøgelse som PET/CT skelne fibrose fra aktiv sygdom i strukturelle forandringer – hvilket kan guide en eventuel biopsitagning [13]. PET/CT kan også bruges til overvågning af behandlingsrespons, da skanningerne kan vise, om granulomer har aftagende metabolisk aktivitet. Dette sker ofte, før elementerne strukturelt ses med aftagende størrelse på andre billeddannende modaliteter.

Ophelede tatoveringer kan ikke ses på en PET/CT, medmindre der er tale om patologisk øget metabolisk aktivitet som ved f.eks. sarkoidose. På MR-skanning kan tatoveringspigmenterne dels forårsage billedforvrængning, uden at der er patologisk reaktion i tatoveringen, og dels udløse smertefulde og brændende fornemmelser, især i kosmetiske tatoveringer udført med jernoxidpigment [14]. Stråledosis ved en PET/CT med diagnostisk CT ligger i området 12 mSv, hvilket svarer til ca. 3-4 års baggrundsstråling.

## **KLINISKE MANIFESTATIONER VED TATOVERINGSASSOCIERET SARKOIDOSE**

Kliniske symptomer ved TAS omfatter lokale reaktioner på tatoveringsstedet såsom hævelse, rødme, kløe og smerte samt mulig anamnestic sammenhæng mellem en ny tatovering og symptomstart. Associationen mellem sort tatovering med granulomdannelse og systemisk sarkoidose med organinvolvering er velbeskrevet og i Danmark især af tatoveringsklinikken på Bispebjerg Hospital, der også er førende internationalt på forskningsfeltet. Derudover er associationen set hos en række patienter, som følges og behandles på bl.a. Afdeling for Rygkirurgi, Led- og Bindvævssygdomme, Rigshospitalet Glostrup og Blegdamsvej. Hos disse

patienter har papulonodulære forandringer i sorte tatoveringer været første symptom på sygdom.

Efterfølgende er der fundet eller er opstået symptomer fra andre organer, hyppigst hoste, øjensymptomer, ledsmerter, lymfeknudeforstørrelse, arytmier og leverpåvirkning. For patienter med tatoveringsrelateret sarkoidose ses tydelig lokal reaktion i tatoveringerne, og biokemisk kan ses forhøjede fasereaktanter, forhøjet angiotensin 1-konverterende enzym (ACE) i serum og interleukin 2-receptorantistof [15]. Derudover kan ses abnorme værdier i relation til de påvirkede organer.

Sygdomsaktiviteten følges primært på de kliniske symptomer, og i de relevante specialer afhængig af organinvolvering. Udredning, undersøgelsesprogram og kontrol planlægges individuelt på baggrund af sygdommens heterogenitet og med udgangspunkt i konsensuserklæringer om sarkoidose udarbejdet mellem de involverede medicinske selskaber [16, 17].

Ved behandlingskrævende systemisk sarkoidose har behandlingen til formål at mindske organskade og forbedre livskvaliteten for patienten. Længerevarende immundæmpende terapi kan, afhængigt af terapeutisk respons og indtrædelse af spontanremission, komme på tale under brug af forskellige immunosuppressiva, der påbegyndes efter individuel vurdering. Peroral steroidbehandling er førstevalg ved TAS med systemisk behandlingskrævende påvirkning, men nogle patienter har behov for langvarig flerstofsbehandling som f.eks. methotrexat og TNF-alfa-hæmmere. Det er muligt, at denne forholdsvise behandlingsresistens af TAS med systemisk påvirkning kan skyldes, at den udløsende årsag (tatoveringsblækket) ikke fjernes.

Man kan fjerne tatoveringer med laser, hvorved tatoveringspigmenterne opdeles i mindre fragmenter, der kan føres systemisk med risiko for at udløse nye reaktioner og eventuelt forværre tilstanden. Enkelte patienter kan tilbydes dermatomshaving, hvor man skærer den berørte tatovering ned ved tynde tangentielle snit til et niveau, hvor normaltfarvet dermis ses [18].

## DISKUSSION

TAS er et velkendt fænomen [19-21] og beskrives jævnligt kasuistisk [20, 22-24]. I tilfælde af papulonodulære reaktioner i tatoveringer fandt *Serup et al*, at hele 29% af patienterne også havde sarkoidose [10]. I 2022 trådte nye EU-regler for tatoveringsblæk under kemiregistreringssystemet REACH i kraft. På trods af dette ses fortsat mange tatoveringsreaktioner ved brug af selv de godkendte blæktyper. Der er dog stadig problemer med sikkerheden for tatoveringer, da der bliver lavet tatoveringer uden om de godkendte tatoveringsklinikker samt i udlandet, hvor der gælder andre regulativer. REACH er desuden fokuseret på potentielle karcinogene effekter af blæk ud fra registerdata af tvivlsom relevans for tatovering. Desuden er vigtige områder som risiko for pigmentassocieret allergi, granulomdannelse, sarkoidose, urticaria og øget følsomhed for sol ikke dækket ind grundet mangelfuld forskningsmæssig viden [25].

Hos patienter med papulonodulær reaktion i tatoveringer og granulom bør sarkoidose overvejes, og der skal tages stilling til behov for screening for systemisk sygdom, der kan være asymptomatisk [26]. Her kan <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT i nogle tilfælde være at foretrække frem for andre billeddannende modaliteter mht. diagnose, sygdomsudbredelse og behandlingsrespons, da sygdomsaktiviteten kan visualiseres i hele kroppen på én gang, og man kan skelne mellem inaktive fibroserede områder og aktive granulomer.

Derudover kan den øgede metaboliske aktivitet i de berørte tatoveringer visualiseres med <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT, hvilket også tidligere er beskrevet kasuistisk hos personer med histologisk verificeret TAS [24, 27]. På **Figur 1** ses netop dette fænomen hos en 27-årig mand med kendt histologisk verificeret TAS gennem seks år, hvor de første symptomer opstod i tæt relation til en ny tatovering, der udløste »rush«-fænomen i patientens øvrige sorte tatoveringer, men ikke i de røde. Patienten har ud over hudinvolvering med granulomdannelse også artrittis,

svær uveitis samt lever- og lungepåvirkning med svær behandlingsresistens trods langvarig flerstofsimmunsupprimerende behandling. Patienten blev henvist til  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT grundet feber igennem 14 dage på mistanke om øget sarkoidoseaktivitet/differentialdiagnostisk. Der ses tydelig overensstemmelse mellem den øgede metaboliske aktivitet på PET (Figur 1A) og lokalisation af tatoveringerne (Figur 1, højre billede).

**FIGUR 1** En 27-årig mand med kendt tatoveringsassocieret sarkoidose gennem seks år med arthritis, uveitis, hudindvolvering med granulomdannelse og lever- og lungepåvirkning. Henvist til PET/CT grundet feber igennem 14 dage på mistanke om øget sarkoidoseaktivitet/differentialdiagnostisk. Der ses tydelig overensstemmelse mellem øget metabolisk aktivitet på PET (A) og lokalisation af tatoveringerne (B). Bemærk, at områder med synlige hudmanifestationer (f.eks. afskalninger) på tatoveringerne ses tydeligere på PET (svarende til områder med metabolisk hyperaktivitet) end områder uden synlig hudpåvirkning. Foto gengivet med patientens samtykke.



Det er vigtigt, at nuklearmedicinske afdelinger er opmærksomme på risikoen for tatoveringsinduceret inflammation – herunder systemiske sarkoidoseforandringer – ved tolkning af  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT, særligt på patienter med store tatoveringer. Herved kan der potentielt opdages flere tilfælde af TAS – og undgås fejl- eller overdiagnosticering af andre tilstande, der kan ligne sarkoidose.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT er en dyrere og mere ressourcetung undersøgelse end CT og vil afhængig af skannertype og –protokol give dobbelt så meget stråling som CT alene.

Dette skal opvejes mod, at PET/CT muligvis kan nedsætte behovet for CT, f.eks. ved vanskelige forløb med behov for mange kontrolskanninger. Det er nødvendigt at lave en samlet billeddiagnostisk strategi for den enkelte patient, såfremt strålebelastningen skal minimeres. Udviklingen i PET/CT-skannere betyder, at stråledosis vil falde betydeligt i de kommende år, hvorved  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT formentlig vil bruges som en mere up front-undersøgelse, også til f.eks. screening for TAS ved papulonodulære tatoveringsreaktioner.

## KONKLUSION

TAS er en relativt hyppig medicinsk komplikation til sorte tatoveringer, der også kan føre til systemiske

manifestationer. Ved lokale granulomatøse tatoveringsreaktioner med uklart klinisk billede er det vigtigt at overveje sarkoidose i differentialdiagnostikken, da tatoveringsforandringerne kan være de første eller eneste symptomer på sygdommen. Selvom det radiologiske billede med bihilær lymfeknudeforstørrelse stadig spiller en central diagnostisk rolle, er det vigtigt at huske, at <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT har højere sensitivitet for at afdække sarkoide manifestationer i alle væv og kan skelne imellem fibrose og metabolisk aktive områder.

**Korrespondance** Carina Kirstine Klarskov. E-mail: [carina.kirstine.klarskov@regionh.dk](mailto:carina.kirstine.klarskov@regionh.dk)

**Antaget** 26. juni 2023

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 14. august 2023

**Interessekonflikter** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2023;185:V04230230

## SUMMARY

### Tattoo-associated sarcoidosis from a nuclear medicine perspective

Carina Kirstine Klarskov, Kamilla Danebod, Louise-Schouborg Brinth & Marianne Dreyer

Ugeskr Læger 2023;185:V04230230

Tattoo-associated sarcoidosis is characterized by granulomas in tattoos with or without the involvement of other organ systems such as the lungs and eyes. <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG PET is a nuclear medicine imaging study that can differentiate between metabolically over-active areas and normal tissue. Thus, this review finds that <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT imaging can be used to image inflammatory activity in tattoos and in case of papulonodular tattoo reaction be used to investigate possible systemic sarcoidosis.

## REFERENCER

1. Sève P, Pacheco Y, Durupt F et al. Sarcoidosis: a clinical overview from symptoms to diagnosis. *Cells*. 2021;10(4):766. doi: 10.3390/CELLS10040766.
2. Valeyre D, Prasse A, Nunes H et al. Sarcoidosis. *Lancet*. 2014;383(9923):1155-67. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60680-7
3. Møller J, Hellmund V, Hilberg O, Løkke A. Sarkoidose. *Ugeskr Læger*. 2018;180:V10170777.
4. Sikjær MG, Hilberg O, Ibsen R, Løkke A. Sarcoidosis: a nationwide registry-based study of incidence, prevalence and diagnostic work-up. *Respir Med*. 2021;187:106548. doi: 10.1016/J.RMED.2021.106548.
5. Lungeforeningen. Sarkoidose. <https://www.lunge.dk/sarkoidose/sektion-sarkoidose> (27. feb 2023).
6. Bispebjerg Hospital. Værd at vide om tatoveringer. <https://www.bispebjerghospital.dk/presse-og-nyt/kampagner/tatoveringskampagne/Sider/Værd-at-vide-om-tatoveringer.aspx> (27. feb 2023).
7. Serup J. How to diagnose and classify tattoo complications in the clinic: a system of distinctive patterns. *Curr Probl Dermatol*. 2017;52:58-73. doi: 10.1159/000450780.
8. Dréno B. Tattoo and sarcoidosis reaction. *Bull Acad Natl Med*. 2020;204(6):611-615. doi: 10.1016/j.banm.2020.04.011.
9. Kluger N. Tattoo-associated uveitis with or without systemic sarcoidosis: a comparative review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2018;32(11):1852-1861. doi: 10.1111/JDV.15070.
10. Sepehri M, Carlsen KH, Serup J. Papulo-nodular reactions in black tattoos as markers of sarcoidosis: study of 92 tattoo reactions from a hospital material. *Dermatology*. 2016;232(6):679-686. doi: 10.1159/000453315.
11. Treglia G, Taralli S, Giordano A. Emerging role of whole-body <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a marker of disease activity in patients with sarcoidosis: a systematic review. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2011;28(2):87-

- 94.
12. Saric P, Young KA, Rodriguez-Porcel M, Chareonthaitawee P. PET Imaging in Cardiac Sarcoidosis: A Narrative Review with Focus on Novel PET Tracers. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(12):1286. doi: 10.3390/PH14121286.
  13. Keijsers RGM, van den Heuve DAF, Grutters JC. Imaging the inflammatory activity of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2013;41(3):743-751. doi: 10.1183/09031936.00088612.
  14. Alsing KK, Johannesen HH, Hansen RH, Serup J. Tattoo complications and magnetic resonance imaging: a comprehensive review of the literature. *Acta Radiol*. 2020;61(12):1695-1700. doi: 10.1177/0284185120910427.
  15. Eurelings LEM, Miedema JR, Dalm VASH et al. Sensitivity and specificity of serum soluble interleukin-2 receptor for diagnosing sarcoidosis in a population of patients suspected of sarcoidosis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223897. doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0223897.
  16. Hunninghake GW, Costabel U, Ando M et al. Statement on sarcoidosis. <https://doi.org/10.1164/ajrccm1602.ats4-99>. 2012;160(2):736-755. doi:10.1164/AJRCCM.160.2.ATS4-99
  17. Baughman RP, Valeyre D, Korsten P et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *Eur Respir J*. 2021;58(6):2004079. doi: 10.1183/13993003.04079-2020.
  18. Carlsen KH, Serup J. Komplikationer i almindelige tatoveringer. *Månedsskrift for almen praksis*. 2022;(december).
  19. Ruffer N, Becker V, Kötter I. Under the skin—a special manifestation of a systemic granulomatous disease. *Z Rheumatol*. 2019;78(9):859-862. doi: 10.1007/s00393-019-00710-4.
  20. Mukai T, Fujiwara D, Miyake T et al. Tattoo skin reaction as a skin manifestation of systemic sarcoidosis. *Mod Rheumatol Case Rep*. 2021;5(1):167-171. doi: 10.1080/24725625.2020.1816645.
  21. Kluger N. Sarcoidosis on tattoos: a review of the literature from 1939 to 2011. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2013;30(2):86-102.
  22. D'Alessandro R, Bardelli M, Bargagli E et al. Tattoo induced sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffus Lung Dis*. 2021;38(2):e2021030. doi: 10.36141/svld.v38i2.11291.
  23. Ali SM, Gilliam AC, Brodell RT. Sarcoidosis appearing in a tattoo. *J Cutan Med Surg*. 2008;12(1):43-8. doi: 10.2310/7750.2007.00040.
  24. Grosse J, Menhart K, Schmidbauer B, Hellwig D. Cutaneous manifestation of sarcoidosis in lower-back tattoo with increased uptake of 18F-FDG. *Clin Nucl Med*. 2018;43(6):454-455. doi: 10.1097/RLU.0000000000002061.
  25. Serup J. Chaotic tattoo ink market and no improved customer safety after new EU regulation. *Dermatology*. 2023;239(1):1-4. doi: 10.1159/000526338.
  26. Mikkelsen CS, Serup J, Carlsen KH. Komplikationer i kosmetiske tatoveringer. *Månedsskr Alm Praksis*. 2022;(december).
  27. Scholtens A, Bülbül M, Keizer B. Active tattoo sarcoidosis on 18F-FDG PET/CT. *Med Reports Case Stud*. 2016;01(02):1000108. doi: 10.4172/2572-5130.1000108.