



## Ichthyosis in sarcoidosis: a rare skin manifestation of a systemic disease

Mohamad Hanouneh, Lois J Arend

A 51-year-old man presented to our hospital for evaluation of a newly developed rash. The patient had also been found to have impaired kidney function and hypercalcaemia after investigation by our emergency room team. He had no medical history; he did not report any nausea, vomiting, chest pain, dyspnoea, or urinary symptoms.

On examination we found the patient to be generally well; his blood pressure was 125/75 mm Hg, pulse rate was 85 beats per min, and his oxygen saturation was 96%. He had xerosis with hyperpigmented scaly lesions on his arms, legs, abdomen, and back (figure; appendix).

Laboratory investigations showed creatinine concentration 6.27 mg/dL (normal range 0.67–1.17; a baseline measurement 2 months before he presented was 0.9), sodium concentration 137 mmol/L (normal range 136–145), potassium concentration 3.8 mmol/L (normal range 3.5–5.1), bicarbonate concentration 22 mmol/L (normal range 22–29), calcium concentration 15.1 mg/dL (normal range 8.6–10.2), albumin concentration 4.3 g/dL (normal range 3.5–5.2), ionised calcium concentration 1.91 mmol/L (normal range 1.17–1.38), parathyroid hormone (PTH) concentration 9.1 pg/mL (normal range 18.4–80.1), PTH-related protein 3.4 pmol/L (normal range 0.0–2.3), vitamin D 1,25 dihydroxy 97.3 pg/mL (normal range 19.9–79.3), and angiotensin-converting enzyme 120 U/L (normal range 16–85).

Urinalysis was positive for proteinuria with a urine protein-to-creatinine ratio of 0.92 g/g creatinine. Further serology workup showed the following: negative hepatitis B virus, hepatitis C virus, and HIV serologies, normal C3 and C4, undetectable antinuclear antibodies (ANAs), anti-double stranded DNA antibodies titre of <1:10 (normal <1:10), negative antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), serine protease 3 antibodies (PR3-ANCA) titre of 0 AU/mL (normal 0–19), myeloperoxidase antibodies (MPO) titre of 0 AU/mL (normal 0–19), and phospholipase A2 receptor (PLA2R) antibody titre of <1:10 (normal <1:10).

Serum protein electrophoresis and urine protein electrophoresis showed a normal pattern with no monoclonal proteins.

Screening for syphilis was negative using rapid plasma regain and the Venereal Disease Research Laboratory tests. Urine toxicology screening was also negative.

Light microscopy of samples obtained from renal biopsy showed granulomatous diffuse interstitial nephritis and frequent holes within the glomerular capillary walls (appendix). Immunofluorescence showed deposition of immunoglobulin G in a granular pattern along the glomerular capillary walls (appendix); staining for PLA2R

was negative. Electron microscopy showed subepithelial and intramembranous electron-dense deposits (figure). Histopathological examination of a sample obtained from a skin biopsy showed hyperkeratosis with non-necrotising granulomas.

Considering the results of all the investigations in the round, we made a diagnosis of ichthyosiform sarcoidosis, granulomatous interstitial nephritis, and secondary membranous nephropathy; we believe that the hypercalcaemia could also have contributed to the patient's renal dysfunction. CT scans of the patient's chest and abdomen showed no signs of other systemic involvement of sarcoidosis. The patient was prescribed prednisone 60 mg daily which was tapered down to 5 mg daily over two months; serum creatinine, proteinuria, and serum calcium returned to normal, with significant improvement in the ichthyosis (appendix).

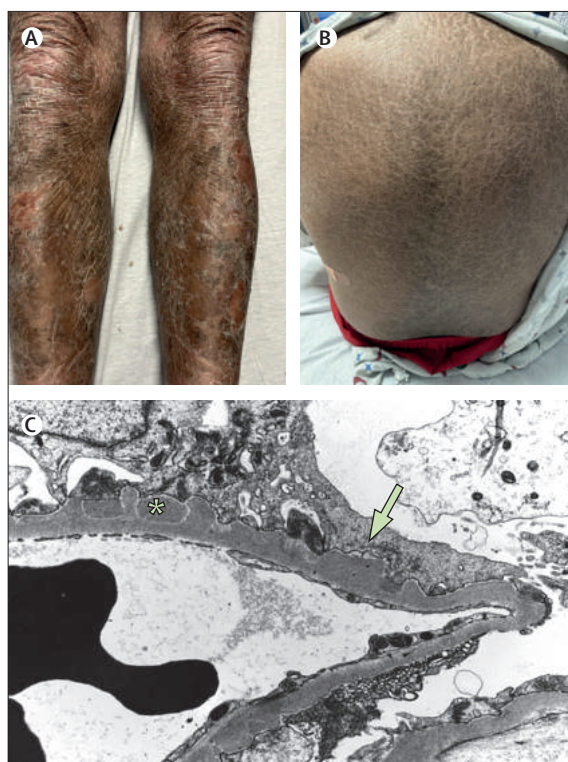
Ichthyosis can occur secondary to many conditions—including Hodgkin's disease, leprosy, hypothyroidism, and chronic malnutrition. Ichthyosiform sarcoidosis is one of

Lancet 2023; 402: 1083–84

Department of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Nephrology, Baltimore, MD, USA (M Hanouneh MD); Department of Pathology, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, USA (L J Arend PhD)

Correspondence to: Dr Mohamad Hanouneh, Department of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Nephrology, Baltimore, MD 21047, USA  
mhanoun1@jhmi.edu

See Online for appendix



**Figure:** Ichthyosiform sarcoidosis with renal involvement: a rare skin manifestation of systemic disease

Photos show ichthyosiform rash over legs (A) and back (B). (C) Electron microscopy shows podocyte foot process effacement (arrow) and subepithelial electron-dense deposits (asterisk).

the rare cutaneous manifestations that may precede or appear at the time of the diagnosis of systemic sarcoidosis.

**Contributors**

We both cared for the patient. We both wrote and revised the manuscript. Written consent for publication was obtained from the patient.

**Declaration of interests**

We declare no competing interests.

Copyright © 2023 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## **Ichthyose bei Sarkoidose: eine seltene Hautmanifestation einer systemischen Erkrankung**

Ein 51-jähriger Mann stellte sich in unserem Krankenhaus zur Untersuchung eines neu aufgetretenen Ausschlags vor. Die Untersuchung in der Notaufnahme ergab, dass der Patient eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine Hyperkalzämie aufwies.

Nierenfunktion und eine Hyperkalzämie festgestellt. Er hatte keine Anamnese; er berichtete nicht über Übelkeit, Erbrechen, Brustschmerzen, Dyspnoe oder Harnsymptome.

Bei der Untersuchung stellten wir fest, dass es dem Patienten im Allgemeinen gut ging; sein Blutdruck lag bei 125/75 mm Hg, die Pulsfrequenz bei 85 Schlägen pro Minute und seine Sauerstoffsättigung bei 96 %. Er hatte eine Xerose mit hyperpigmentierten schuppigen Läsionen an Armen, Beinen, Bauch und Rücken (Abbildung; Anhang).

Die Laboruntersuchungen ergaben eine Kreatininkonzentration von 6-27 mg/dL (Normalbereich 0-67-1-17; eine Baseline Messung 2 Monate vor seiner Vorstellung war 0-9),

Natriumkonzentration 137 mmol/L (Normalbereich 136-145),

Kaliumkonzentration 3-8 mmol/L (normaler Bereich 3-5-5-1), Bikarbonatkonzentration 22 mmol/L (normaler Bereich 22-29), Kalziumkonzentration 15-1 mg/dL

(Normalbereich 8-6-10-2), Albumin-Konzentration 4-3 g/dL

(Normalbereich 3-5-5-2), Konzentration von ionisiertem Kalzium 1-91 mmol/L (Normalbereich 1-17-1-38),

Parathormon Hormon (PTH)-Konzentration 9-1 pg/ml (Normalbereich

18-4-80-1), PTH-verwandtes Protein 3-4 pmol/L (normaler

Bereich 0-0-2-3), Vitamin D 1,25 Dihydroxy 97-3 pg/mL

(Normalbereich 19-9-79-3) und Angiotensin-konvertierendes Enzym 120 U/L (Normalbereich 16-85).

Die Urinanalyse ergab eine positive Proteinurie mit einem Urin Protein-Kreatinin-Verhältnis von 0-92 g/g

Kreatinin. Weitere serologische Untersuchung ergab Folgendes: negativ Hepatitis-B-Virus, Hepatitis-C-Virus und HIV-Serologie negativ,

normale C3- und C4-Werte, nicht nachweisbare antinukleäre Antikörper (ANAs), Anti-Doppelstrang-DNA-Antikörper-Titer von <1:10).

Die Serum-Eiweiß-Elektrophorese und die Urin-Eiweiß Protein-Elektrophorese zeigten ein normales Muster ohne monoklonale Proteine.

Der Syphilis-Screeningtest mit dem Plasma-Schnelltest war negativ. Plasmaschnelltests und der Tests des Venereal Disease Research Laboratory Tests. Auch die toxikologische Untersuchung des Urins war negativ.

Die Lichtmikroskopie von Proben aus der Nierenbiopsie zeigte eine granulomatöse diffuse interstitielle Nephritis und häufige Löcher innerhalb der glomerulären Kapillarwände (Anhang). Die Immunfluoreszenz

zeigte Ablagerungen von Immunglobulin G in einem granularen Muster entlang der glomerulären

Kapillarwänden (Anhang); die Färbung für PLA2R war negativ. Die Elektronenmikroskopie zeigte

subepitheliale und intramembranöse, elektronendichte Ablagerungen (Abbildung).

Die histopathologische Untersuchung einer Probe, die aus einer Hautbiopsie zeigte eine

Hyperkeratose mit nicht nekrotisierenden Granulomen.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse aller Untersuchungen in der haben wir die Diagnose einer

ichthyosiformen Sarkoidose gestellt, granulomatöse interstitielle Nephritis und sekundäre

Wir glauben, dass die Hyperkalzämie auch zur Nierenfunktionsstörung des Patienten beigetragen haben

könnte. Die CT-Untersuchungen des Brustkorbs und des Abdomens der Patientin ergaben keine Anzeichen einer anderen systemischen Beteiligung der Sarkoidose. Der Patientin wurde Prednison in einer Dosierung

von 60 mg täglich verschrieben, die über zwei Monate auf 5 mg täglich reduziert wurde; das

Serumkreatinin, die Proteinurie und das Serumkalzium normalisierten sich, wobei sich die Ichthyose

deutlich verbesserte (Anhang). Ichthyose kann als Folge vieler Erkrankungen auftreten, darunter Morbus

Hodgkin, Lepra, Hypothyreose und chronische Unterernährung. Die ichthyosiforme Sarkoidose ist eine der seltenen kutanen Manifestationen, die der Diagnose einer systemischen Sarkoidose vorausgehen oder zum

Zeitpunkt der Diagnose auftreten können.