

Papulonekrotický tuberkulid – popis případu

Mináriková M., Důra M., Šlajsová M., Štork J.

Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze
přednosta prof. MUDr. Jiří Štork, CSc.

SOUHRN

Papulonekrotický tuberkulid je vzácné onemocnění patřící do skupiny idových reakcí asociovaných s tuberkulózou (TBC). Autoři popisují případ 55leté ženy pocházející z Pákistánu žijící v České republice 2 roky s typickým exantémem, pozitivitou testu QuantiFERON TB Gold i pozitivní epidemiologickou anamnézou. Histologické vyšetření dvou lézí prokázalo obliterující vaskulopatii se známkami tvorby granulomu. Kožní projevy se spontánně odhojily, plicní vyšetření nález hodnotilo jako latentní formu tuberkulózy nevyžadující léčbu. Po jednom roce, během kterého pozorovala několik spontánně se odhojujících recidiv exantému, se přidružily subfebrilie, polyartralgie a noční poty. Pacientka byla předána do péče internistů k vyloučení mimoplicní tuberkulózy a na další kontroly se nedostavila.

Klíčová slova: papulonekrotický exantém – Pákistán – obliterující trombotizující vaskulopatie

SUMMARY

Papulonecrotic Tuberculide. Case Report

Papulonecrotic tuberculid is a rare disease which belongs to the group of tuberculid skin reaction associated with tuberculosis. Authors present a case of 55 – years – old Pakistanian woman residing in the Czech Republic for 2 years with typical clinical presentation of skin lesions, positivity of QuantiFeron TB Gold and positive epidemiologic history. Histologic examination of two biopsy samples of skin lesions demonstrated obliterative vasculopathy with signs of granulomatous reaction. Skin lesions spontaneously subsided. The pneumologist established diagnosis of latent tuberculous infection with no treatment recommended. Meanwhile new episodes of skin exanthemas appeared with new clinical symptomatology like raised temperature, polyarthralgia and night sweating. The patient was referred to internal medicine clinic in order to exclude extrapulmonary tuberculosis.

Key words: papulonecrotic exanthema – Pakistan – obliterative thrombotic vasculopathy

Čes-slov Derm, 93, 2018, No. 4, p. 141–145

Papulonekrotický tuberkulid je onemocnění patřící do skupiny idových reakcí sdružených s tuberkulózou. Jedná se o u nás vzácné onemocnění, které však i vzhledem k migraci obyvatelstva se může vyskytnout i v naší ambulantní praxi, proto uvádíme případ naší nemocné s tímto onemocněním.

POPIS PŘÍPADU

Pacientkou byla 55letá žena pocházející z Pákistánu žijící v ČR 2 roky. Anamnesticky se léčila se srdeční arytmií a osteoartrózou. Užívala následující medikaci: sotaloli-hydrochloridum 80 mg tbl, aceclofenacum 100 mg tbl, metamizolum natriicum monohydricum 500 mg tbl a polymaltosum ferricum 100 mg tbl. Její rodinná a epidemiologická anamnéza při vstupním vyšetření nebyla známá. V Pákistánu žila jako žena v domácnosti. K vyšetření byla odeslána praktickou lékařkou pro asi 1 rok recidivující, nesvědivý, papulózní až papulopustulózní exantém spontánně se odhojící makulózními jiz-

vami, postihující trup a končetiny, zejména bérce, hýždě a přilehlé partie stehien. Projevy tvořily papuly velikosti od jednoho do několika milimetrů, často s centrální, pevně lpějící krustou v různé fázi, místy byly patrné makulózní hypo- a hyperpigmentace (obr. 1, 2). Byla provedena biopsie jednoho projevu na stehnu a lýtku (obr. 3, 4). Biopsie z pravého lýtku vykazuje v centru excize úsek ztenčelé bledě se barvící epidermis, kryté úsekem parakeratózy s rozpadlým zánětlivým infiltrátem a hnědým pigmentem. Pod tímto úsekem je klínovitý okrsek vaziva, v jehož vrcholu na rozhraní horního až středního koría jsou patrné trombotizované kapiláry, s výraznými erytrocytárními extravazáty ojediněle s jadernými fragmenty a pigmentofágy. V přilehlém koríu mírné perivaskulární lymfocytární infiltráty. Biopsie kůže stehna vykazuje v koríu přítomné trombotizované kapiláry s erytrocytárními extravazáty v okolí, místy mírné perivaskulární mononukleární infiltráty, v dolním koríu zastížen shluk makrofágů v blízkosti trombotizované cévy v některých okrscích vaziva je patrný intersticiální mononukleární infiltrát s histiocyty.

Závěr: Nález je nejbližší obliterující trombotizující vasculopatie malých cév. Nález provází papulonekrotický tuberkulid. V obou vzorcích barvení na BK a metodou Gram je negativní, houbové struktury metodou PAS neprokázány.

Vyšetření prokázalo pozitivitu Interferon Gama Release Assay testu (IGRA test, pozn. Quantiferon TB Gold). RTG plic bylo bez patologického nálezu. Pneumology byla diagnóza uzavřena jako latentní forma tuberkulózní infekce (LTBI). Kožní projevy se spontánně zhojily v průběhu jednoho roku. V dalších měsících došlo k několika spontánně ustupujícím recidivám exantému a přidružily se subfebrilie, polyartralgie a noční poty. Pacientka byla předána internistům k vyloučení mimoplicní TBC (kostní, urogenitální apod.). Na další kontroly se pacientka nedostavila.

DISKUSE

Papulonekrotický tuberkulid (PNT) je vzácné chronicky recidivující onemocnění patřící do skupiny idových



kožních reakcí asociovaných s tuberkulózou. Pojem tuberkulid zavedl poprvé v roce 1896 Darier. Dnes je tento pojem obecně uznávaný jako projev alergicko-hyperergické reakce na přítomnost tuberkulózního vzdáleného fokusu, vznikající jako odpověď na hematogenní rozsev mykobakteriálních antigenů do kůže s následným vznikem granulomatózního zánětu. Zahrnuje 3 klinicko-patologické jednotky: lichen scrofulosorum, papulonekrotický tuberkulid a erythema induratum Bazin. Pouze první dvě jednotky jsou dnes považovány za „pravý“ tuberkulid (true tuberculid).

Erythema induratum Bazin, respektive nodulární vasculida, může být i netuberkulózního původu asociovaná s jinými nemocemi či léky, případně idiopatická.

PNT je vzácné onemocnění i v populaci s vysokou prevalencí tuberkulózy [22, 13]. V rozvinutých zemích jsou v literatuře uváděny jen ojedinělé kazuistiky nejčastěji u migrantů pocházejících z endemických oblastí TBC [5]. Pozoruje se častější výskyt u dětí a mladých dospělých [23, 26]. V dětské populaci představuje 4 % kožních projevů TBC. V etiologii se uplatňuje *Mycobacterium tuberculosis* (*M. TBC*), popsány byly i případy vyvolané *M. bovis* či jako komplikace očkování proti TBC (BCG vakcinace) [3, 9].

Imunopatogeneze tohoto onemocnění je nadále tématem diskusí. Část autorů se domnívá, že v úvodu dochází k reakci typu Arthusovu fenoménu se vznikem imunokomplexů a jejich depozity ve stěně malých cév. Aktivací komplementu dochází ke zpuštění leukocytoklastické vaskulitidy vedoucí k destrukci cévní stěny a nekróze



Obr. 1a, b. Výsev převážně na hýždích a dolních končetinách



Obr. 2. Papuly, místy s centrální nekrózou na lýtku

tkání. Následně je imunopatologická reakce typu III u pacientů se silnou imunitou nahrazena reakcí buněčného pozdního typu IV se vznikem klasického granulomatózního zánětu. Část autorů s touto teorií nesouhlasí, histologicky se často postrádají známky leukocytoklastické vaskulitidy a vznik primárních lézí považují za následek subakutní lymfohistiocytární vaskulitidy, která vede ke vzniku drobných mikrotrombů s ischemickou nekrózou tkáně [22].

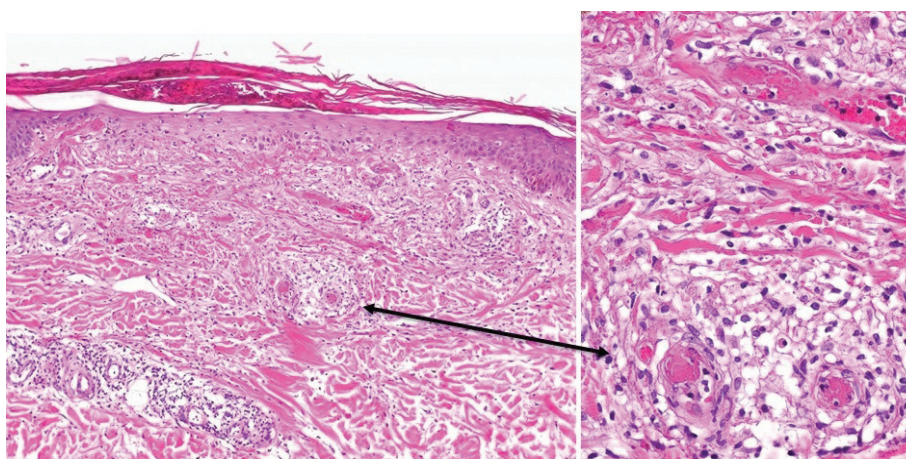
Klinický obraz charakterizuje symetrický výsev 2–8mm papul nejčastěji v gluteální oblasti, akrálně na extenzorových partiích končetin (popsány byly i případy nad flexory), distální partie trupu, vzácně i na obličeji či genitálu [7, 10, 12, 22]. Exantém je obvykle symetrický,

tvořený diseminovanými, někdy seskupenými, papulami velikosti od jednoho do několika milimetrů v průměru, které jsou zpočátku barvy kůže později světle až tmavě červené [18]. V důsledku tkáňové nekrózy v centru lézí vznikají pustuly, které se mění v drobné příškvary tvořící centrálně fixovanou krustu. Po jejich odloučení zůstává vkleslá (dolíčkující) varioliformní jizvička s pigmentací okolí. Exantém bývá polymorfního vzhledu v důsledku opakujících se výsevů. V některých případech může kožním projevům předcházet horečka, pozorována byla lymfadenitida [1]. Byl popsán přechod jedné formy tuberkulid v druhou či přítomnost dvou typů tuberkulidů současně [8, 15, 21], jakož i případ vzniku skrofuloderma u pacienta s PNT [6]. Aktivní plicní či mimoplicní tuberkulóza byla dokumentována u 38–75 % pacientů [5, 25], nejčastěji se jednalo o postižení lymfatických uzlin.

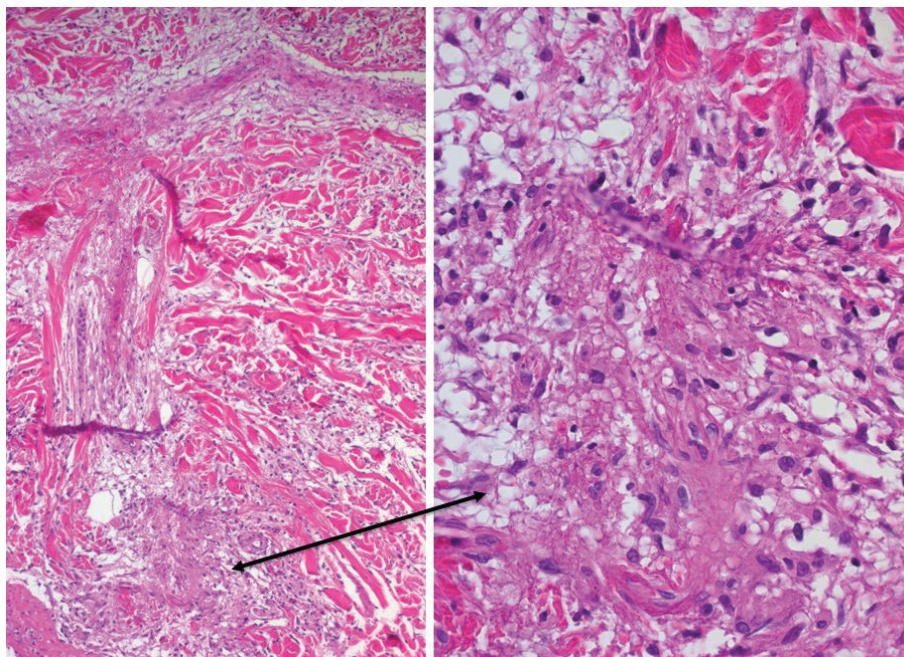
Diagnózu podporuje přítomnost charakteristického klinického obrazu s histologickým nálezem, silně pozitivní tuberkulinový kožní test (Mantoux test), případně jako alternativa IGRA test, negativní kultivace *M. TBC* ze vzorků kožní biopsie, anamnéza předchozí nebo současné léčby TBC infekce a dobrá odezva na antituberkulózní terapii [2, 4, 14, 18]. U každého nemocného s kožními projevy PNT s rizikovými faktory TBC, pocházející z endemických oblastí s vysokou prevalencí TBC infekce, HIV pozitivních, imunosuprimovaných se doporučuje aktivně pátrat po fokusu tuberkulózy.

Histopatologický nálezn se liší podle stáří odebrané léze. Typicky se nachází obraz klínovité nekrózy, v jejímž vrcholu orientovaném do koria se nachází obliterace cév, někdy s přítomností granulomatózního zánětlivého infiltrátu z histiocytů a obrovských mnohojaderných buněk. Vzácně lze zachytit i vznik tuberkuloidního kaseifikujícího granulomu. Přítomny mohou být známky leukocytoklastické vaskulitidy [20, 22, 23].

Tuberkulinový kožní test bývá často silně pozitivní, s indurací nad 10 mm, případně může mít až nekrotizující průběh. Jako alternativu tuberkulinového kožního testu lze provést IGRA test [13, 17]. Výhodou tohoto testu



Obr. 3. Klín bledě se barvící epidermis a dermis s erythrocytárním extravazátou při okrajích s perivaskulárními lymfocytárními infiltráty – (HE 100x), v jehož vrcholu na rozhraní horní a středního koria jsou patrné trombotizované kapiláry (HE 400x)



Obr. 4. Patrná trombotizovaná kapilára – (HE 100x), při jejímž dolním okraji je patrný shluk histiocytů (HE 400x)

je, že výsledek není ovlivněn předchozí BCG vakcinací. Další výhodou je omezení nežádoucích lokálních reakcí tuberkulinového kožního testu. Nevýhodou je možnost falešně pozitivní reakce při infekci jinými mykobakteriemi (*M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*).

Dalším z diagnostických kritérií je polymerázová řetězová reakce (PCR) s pozitivitou mykobakteriálního DNA ve vzorcích biopsie, s rychlým výsledkem dostupným řádově v hodinách až dnech, s možností genotypizace a identifikace genových mutací asociovaných s multirezistentní TBC [11, 16, 19, 24]. Výsledky PCR vyšetření jsou však značně variabilní. V sérii 12 případů v Indii byla PCR pozitivita nalezena u 25 % případů [22], jiná studie demonstrovala PCR pozitivitu DNA *M. tuberculosis* v 50 % vzorků kožní biopsie [24].

Kultivační vyšetření z bioptického materiálu může je nadále považováno za zlatý standard. Předpokládaným výsledkem naplňujícím diagnostická kritéria papulonekrotického tuberkulidu je negativní kultivace. V případě pozitivní kultivace *M. tuberculosis* ze vzorků kožní biopsie je nutné vyloučit možnost miliární TBC, která může být v některých případech klinicky obtížně rozeznatelná. Kožní akutní miliární TBC je jednotka vzácná, vyskytující se spíše u jedinců ve stavu anergie s poruchami buněčné imunity a u HIV pozitivních a novorozenců, u kterých došlo k bakteriémií a hematogennímu rozsevu infekce. Tuberkulinový kožní test může být u miliární TBC vzhledem ke stavu anergie negativní. Na rozdíl od PNT bývá u miliární kožní TBC pozitivní průkaz acidorezistentních tyček v barvení Ziehl-Neelsen a pozitivní kultivace na *M. tuberculosis*. Tito pacienti vykazují často závažnou celkovou symptomatologii, zejména dušnost apod. Z dalších diagnóz napodobujících PNT přichází v úvahu pityriasis lichenoides et varioliformis acuta (na rozdíl od PNT prv-

ní projevy spíše na trupu, méně na končetinách, postiženy i dlaně a plosky), acne varioliformis (mohou být stejné projevy zejména na obličeji), prurigo simplex subacuta (na rozdíl od PNT silně svědivé), sekundární syfilis, lymfomatoidní papulóza, perforující granuloma annulare, leukocytoklastická vaskulitida a kožní manifestace eozinofilní granulomatózy s polyangiitidy (syndrom Churg Strauss).

Neléčený PNT má chronicko-recidivující průběh, často trvající léta až desítky let. Celkový stav pacienta se může zhoršovat vzhledem k možnosti neléčené systémové tuberkulózy. Na kůži lze nalézt mnohočetné varioliformní jizvičky. Po letech nemoci bývá někdy pozorován přechod do lichen scrofulosorum. Kožní kontagiozita nebyla popsána, což ale nevylučuje možnost nákazy v okolí nemocného při souběžné systémové TBC. Léčba spočívá v zahájení antituberkulózní terapie po identifikaci primárního fokusu v kompletním antituberkulotickém režimu trvajícím minimálně 6 měsíců, s kombinací baktericidních a bakteriostatických antituberkulotik (HRZE: isoniazid-H, rifampicin-R, pyrazinamid-Z, ethambutol-E). Kožní projevy PNT po zahájení terapie rychle ustupují, odezva bývá pozorována během dní až týdnů. Prognóza onemocnění je po léčbě antituberkulotiky dobrá.

LITERATURA

1. BARBAGALLO, J., TAGER, P., INGLETON, R. et al. Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2002, 3(5), p. 319–328.
2. BRAUN-FALCO, O., THOMAS, P. The tuberculid concept from the current viewpoint. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb.*, 1995, 46(6), p. 383–387.

3. FIGUEIREDO, A., POIARES-BAPTISTA, A., BRANCO, M. et al. Papular tuberculids post-BCG vaccination. *Int. J. Dermatol.*, 1987, 26(5), p. 291–294.
4. FRANKEL, A., PENROSE, C., EMER, J. Cutaneous Tuberculosis. *J. Clin. Aesthetic. Dermatol.*, 2009, 2(10), p. 19–27.
5. FREIMAN, A., TING, P., MILLER, M. et al. Papulonecrotic tuberculid: a rare form of cutaneous tuberculosis. *Cutis*, 2005, 75(6), p. 341–346.
6. GUPTA, V. Papulonecrotic tuberculid with scrofuloderma: an uncommon association. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR.*, 2015, 9(2), p. WD03-04.
7. HANDOG, E. B., GABRIEL, T. G., PINEDA, R. T. V. Management of cutaneous tuberculosis. *Dermatol. Ther.*, 2008, 21(3), p. 154–161.
8. CHUANG, Y. H., KUO, T. T., WANG, C. M. et al. Simultaneous occurrence of papulonecrotic tuberculid and erythema induratum and the identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Br. J. Dermatol.*, 1997, 137(2), p. 276–281.
9. IDEN, D. L., ROGERS, R. S., SCHROETER, A. L. Papulonecrotic Tuberculid Secondary to *Mycobacterium bovis*. *Arch. Dermatol.*, 1978, 114(4), p. 564–566.
10. JEYAKUMAR, W., GANESH, R., MOHANRAM, M. S. et al. Papulonecrotic tuberculids of the glans penis: case report. *Genitourin Med.*, 1988, 64(2), p. 130–132.
11. JORDAAN, H. F., SCHNEIDER, J. W., SCHAAF, H. S. et al. Papulonecrotic tuberculid in children. A report of eight patients. *Am. J. Dermatopathol.*, 1996, 18(2), p. 172–185.
12. JORDAAN, H. F., VAN NIEKERK, D. J., LOUW, M. Papulonecrotic tuberculid. A clinical, histopathological, and immunohistochemical study of 15 patients. *Am. J. Dermatopathol.*, 1994, 16(5), p. 474–485.
13. KOH, H. Y., TAY, L. K., PANG, S. M. et al. Changing the way we diagnose tuberculids with interferon gamma release assays. *Australas J. Dermatol.*, 2012, 53(1), p. 73–75.
14. MACGREGOR, R. R. Cutaneous tuberculosis. *Clin. Dermatol.*, 1995, 13(3), p. 245–255.
15. MILLIGAN, A., CHEN, K., GRAHAM-BROWN, R. A. Two tuberculides in one patient – a case report of papulonecrotic tuberculid and erythema induratum occurring together. *Clin Exp Dermatol.* 1990, 15(1), p. 21–23.
16. QUIRÓS, E., BETTINARDI, A., QUIRÓS, A. et al. Detection of mycobacterial DNA in papulonecrotic tuberculid lesions by polymerase chain reaction. *J. Clin. Lab. Anal.*, 2000, 14(4), p. 133–135.
17. SIM, J. H., WHANG, K. U. Application of the QuantiFERON®-TB Gold test in erythema induratum. *J. Dermatol. Treat.*, 2014, 25(3), p. 260–263.
18. ŠTORK, J. *Mykobakteriózy*. In *Dermatovenerologie*. 2. vyd. Praha: Galén, 2013, s. 97–105, ISBN 978-80-7262-898-8.
19. TAN, S. H., TAN, H. H., SUN, Y. J. et al. Clinical utility of polymerase chain reaction in the detection of *Mycobacterium tuberculosis* in different types of cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Ann. Acad. Med. Singapore.*, 2001, 30(1), p. 3–10.
20. TAPPEINER, G. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. In *Fitzparick's Dermatology in General Medicine*. 7. vyd. New York: McGraw Hill Medical, 2008, s. 1768, ISBN 978-0-07-146690-5.
21. THAPPA, D. M., KARTHIKEYAN, K., JAYANTHI, S. Tuberculid in a child: transformation from papulonecrotic to lichen scrofulosorum. *Pediatr Dermatol.* 2003, 20(1), p. 91–93.
22. TIRUMALAE, R., YELIUR, I. K., ANTONY, M. et al. Papulonecrotic tuberculid – clinicopathologic and molecular features of 12 Indian patients. *Dermatol. Pract. Concept.*, 2014, 4(2), p. 17–22.
23. VASHISHT, P., SAHOO, B., KHURANA, N. et al. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2007, 21(1), p. 40–47.
24. VICTOR, T., JORDAAN, H. F., VAN NIEKERK, D. J. et al. Papulonecrotic tuberculid. Identification of *Mycobacterium tuberculosis* DNA by polymerase chain reaction. *Am. J. Dermatopathol.*, 1992, 14(6), p. 491–495.
25. WILSON-JONES, E., WINKELMANN, R. K. Papulonecrotic tuberculid: a neglected disease in Western countries. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1986, 14(5 Pt 1), p. 815–826.
26. WONG, S., RIZVI, H., CERIO, R. et al. An unusual case of vulval papulonecrotic tuberculid. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2011, 36(3), p. 277–280.

Do redakce došlo dne 29. 6. 2018.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Marianna Mináriková
Dermatovenerologická klinika 1. LF UK a VFN
U Nemocnice 499/2
128 00 Praha 2
e-mail: Marianna.Minarikova@vfn.cz