

Gruźlica skóry — trudna diagnoza w praktyce dermatologicznej

Cutaneous tuberculosis — difficult diagnosis in dermatological practice

Marta Malek,
Dorota Kozicka,
Igor Michajłowski,
Jadwiga Roszkiewicz

Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Gruźlica skóry jest szczególną postacią gruźlicy o bardzo zróżnicowanym obrazie klinicznym. Nietypowość zmian skórnych oraz skąpoprątkowy przebieg choroby znacznie utrudniają postawienie prawidłowego rozpoznania i rozpoczęcie odpowiednio wcześnie leczenia. W zależności od charakteru objawów wyróżnia się gruźlicę właściwą skóry: toczniową, brodawkową, wrzodziejącą i rozplywną oraz tuberkulidy. Zmiany skórne w przebiegu gruźlicy właściwej skóry są wynikiem bezpośredniego zajęcia skóry przez proces gruźliczy, natomiast tuberkulidy stanowią odpowiedź immunologiczną na zakażenie gruźlicze o innym umiejscowieniu. W rozpoznaniu gruźlicy skóry wykorzystuje się barwienie skrawków metodą Ziehl-Neelsena, posiew na odpowiednich podłożach, reakcję łańcuchowej polimerazy, test tuberkulinowy, testy interferonowe oraz badanie histopatologiczne zmian skórnych. Leczenie gruźlicy skóry podlega tym samym zasadom, jakie stosuje się w gruźlicy płuc, a wynik leczenia ocenia się przede wszystkim na podstawie poprawy stanu klinicznego. W niniejszej pracy przedstawiono najczęstsze postaci kliniczne, metody diagnostyczne oraz możliwości terapeutyczne gruźlicy skóry.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 1, 43–49

słowa kluczowe: gruźlica skóry, diagnostyka, leczenie

ABSTRACT

Cutaneous tuberculosis is a particular form of tuberculosis with diverse clinical picture. Atypical lesions and oligobacilleous course of the disease cause significant difficulties in adequate diagnosis and early treatment. Depending on the nature of the symptoms tuberculosis is divided into a proper skin tuberculosis: luposa, verrucosa, colliquative, ulcerosa and tuberculids. Skin lesions in the proper cutaneous tuberculosis are the result of tuberculous process which affects the skin, whereas tuberculids derive from the immune response to tuberculous infection of a different location. Cutaneous tuberculosis can be diagnosed by acid-fast bacilli stains, culture, hypersensitivity to tuberculin, interferon γ release assays tests, polymerase chain reaction and histopatology.

Adres do korespondencji:

lek. Marta Malek
Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–952 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 80, faks: (58) 349 25 86
e-mail: mmalek@uck.gda.pl

Treatment of skin tuberculosis is based on the same rules as in pulmonary tuberculosis, and the results are assessed primarily on the basis of the clinical response. We present the most common clinical types, diagnostic methods and standard therapeutic guidelines for the treatment of cutaneous tuberculosis.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 1, 43–49

key words: cutaneous tuberculosis, diagnosis, treatment



W krajach rozwiniętych TB skóry jest jedną z najrzadszych postaci gruźlicy



Gruźlica skóry stanowi szczególną postać TB ze względu na bardzo zróżnicowany obraz kliniczny



Gruźlica toczniowa jest najczęściej występującą, bo w około 55% przypadków, odmianą postaci skórnej TB

WSTĘP

Gruźlica (TB, *tuberculosis*) jest przewlekłą ziarniniakową chorobą zakaźną, wywołaną przez prątki kwasooporne z grupy *Mycobacterium tuberculosis complex*. Na świecie rocznie rejestruje się ponad 4 mln zachorowań, jednak szacuje się, że rzeczywista liczba jest 2-krotnie większa [1]. Zakażenie może dotyczyć każdego narządu lub tkanki, jednak najczęstszą lokalizacją są płuca. Według EuroTB w 2006 roku odsetek TB pozapłucnej wynosił w Polsce 8%. W tym samym roku, w regionie Unii Europejskiej i Europy Zachodniej TB pozapłucna była rozpoznawana u 20% chorych na gruźlicę [2]. Tak duża rozbieżność między danymi z Europy i Polski może wskazywać na niepełne zgłaszanie tych zachorowań do Rejestru przez lekarzy różnych specjalności, w tym lekarzy rodzinnych oraz niedostatki w rozpoznawaniu choroby [1, 3].

W krajach rozwiniętych TB skóry jest jedną z najrzadszych postaci gruźlicy. Według różnych danych częstość jej występowania ocenia się na mniej niż 1–4,4% wszystkich przypadków TB [4]. Choroba może dotyczyć osób w każdym wieku. W badaniu Dwari i wsp. obejmującym 50 chorych z TB skóry najliczniejszą grupę stanowiły osoby w wieku 16–25 lat [5]. Gruźlica skóry stanowi szczególną postać TB ze względu na bardzo zróżnicowany obraz kliniczny [4]. Osobliwością tej lokalizacji jest również stosunkowo łagodny i przewlekły przebieg choroby, wynikający z obecności niekorzystnych warunków do rozwoju prątków w skórze. Różno-

rodność postaci klinicznych TB skóry zależy od rodzaju i zjadliwości prątków, ilości materiału zakażającego, wrót wejścia, umiejscowienia patogenów, stanu odpornościowego organizmu oraz od zmniejszonej pod wpływem choroby odczynowości ustroju [6].

W zależności od charakteru objawów wyróżnia się TB właściwą skóry: toczniową, brodawkującą, rozplywną i wrzodziejącą oraz tuberkulidy: guzkowo-zgorzelinowy, rumień stwardniały oraz lupoid prosówkowy rozsiany twarzy. Zmiany skórne w przebiegu TB właściwej skóry są wynikiem bezpośredniego zajęcia skóry przez proces gruźliczy, natomiast tuberkulidy stanowią odpowiedź immunologiczną na zakażenie gruźlicze o innym umiejscowieniu [7, 8].

Gruźlica toczniowa (ryc. 1, 2 A, B) jest najczęściej występującą, bo w około 55% przypadków, odmianą postaci skórnej TB [9].



Rycina 1. Gruźlica toczniowa skóry. Charakterystyczny sinobrunatny naciek w dolnej części i poniżej małżowiny usznej



Rycina 2 A, B. Rozległe ognisko gruźlicy toczniowej, częściowo bliznowaciejące; **A.** Boczna część twarzy i okolica podzuchwowa; **B.** Okolice podkolanowa

Na całym świecie co roku notuje się około 50 000 nowych przypadków [10]. Wykwitem pierwotnym jest zmiana wyniesiona ponad powierzchnię skóry, tak zwany guzek toczniowy, barwy żółtobrunatnej lub czerwobrunatnej, dobrze odgraniczona, o miękkiej spistości. Wzrost guzków następuje powoli drogą obwodowego szerzenia się i nowego ich wysiewu w otoczeniu [6]. Zmiany zazwyczaj lokalizują się akralnie, typowo obejmując nos, policzki, wyprostne powierzchnie kończyn, boczne powierzchnie pośladków i piersi [11]. Powstające guzki mają różną skłonność do bliznowacenia, przerostu i rozpadu, co stanowi podstawę wyodrębnienia kilku odmian klinicznych [9]. Wyróżnia się TB toczniową płaską, złuszczyjącą, brodawkową, przerostową, wrzodziejącą, bujającą, zniekształcającą oraz błon śluzowych [11].

Gruźlica toczniowa ma wieloletni, powolny przebieg [10]. Szacuje się, że rozpoznanie następuje kilka lat po pojawieniu się wykwitu pierwotnego [11]. W bliżnie po wyleczeniu istnieje możliwość transformacji

nowotworowej. Rak kolczystokomórkowy (*carcinoma in lupu*) (ryc. 3) może rozwinąć się po okresie utajenia trwającym nawet 10–40 lat [9].

Gruźlica brodawkowa (ryc. 4) występuje u osób o dużej odporności przeciwgruźliczej i silnie dodatniej alergii na tuberkulinę. Zakażenie jest zewnątrzpochothane i zazwyczaj dotyczy osób mających kontakt z bydłem. Najczęstszym umiejscowieniem zmian jest skóra rąk, a u chorych chodzących boso zmiany mogą obejmować również stopy. W obrazie klinicznym dominują hiperkeratyczne brodawkowate ogniska o nacieczonej podstawie. Różnicowanie dotyczy głównie brodawek wywoływanych przez wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV, *human papilloma virus*). Obecnie jest to postać występująca niezwykle rzadko [7, 10].

Gruźlica rozplywna (ryc. 5) spotykana jest u osób ze znaczną odpornością przeciwgruźliczą i dotyczy chorych z TB węzłową lub kostno-stawową. Zakażenie szerzy się przez ciągłość z tkanek głębszych zwykle węzłów



Rycina 3. Rak w bliznie toczniowej (*carcinoma in lupo*)



Rycina 5. Gruźlica rozplywna z typowymi mostkowatymi bliznami



Rycina 4. Gruźlica brodawkująca na dłoni rolnika

chłonnych i kości. Początkowo jest to guzek lub guz w tkance podskórnej, który przebija się na zewnątrz, tworząc przetoki i owrzodzenia. Obecnie przypadki TB rozplywnej spotyka się niezwykle rzadko [10].

Gruźlica wrzodziejąca rozwija się najczęściej u osób w immunosupresji [4], towarzyszy zazwyczaj TB płuc [8]. W obrazie klinicznym w obrębie błon śluzowych stwierdza się owrzodzenia o miękkiej, nienacieczonej podstawie z dnem pokrytym bardzo drobnymi guzkami [7]. Postać opisywana w piśmiennictwie bardzo rzadko.

Tuberkulid guzkowo-zgorzelinowy — w obrazie klinicznym dominują drobne, lic-

ne guzki z martwicą i bliznowaceniem w części środkowej. Wykwity są zazwyczaj symetrycznie rozmieszczone, bez tendencji do grupowania się i zajmują przede wszystkim okolice wyprostne kończyn. W badaniach u pacjentów stwierdza się przebytą lub czynną TB z wybitnie dodatnim odczynem na tuberkulinę [7].

Lupoid prosówkowy rozsiany twarzy — w badaniu przedmiotowym dominują drobne guzki, bez skłonności do zlewania się. Wykwity ustępując, pozostawiają wciągnięte drobne blizny. Zmiany umiejscawiają się na twarzy, zazwyczaj będąc błędnie rozpoznawane jako trądzik różowaty [7] (ryc. 6).

Rumień stwardniały — w obrazie klinicznym w tkance podskórnej wyczuwalne są zapalne zmiany guzowate pokryte skórą o sinoczerwonym zabarwieniu. Wykwity umiejscawiają się głównie na podudziach po stronie zginaczy, sporadycznie występują na udach. Guzy mogą ulec wchłonięciu, pozostawiając zagłębienia (odmiana niewrzdziejąca) lub rozpadowi (odmiana wrzodziejąca) [7].



Rycina 6. Lupoid prosówkowy rozsiały twarzy

DIAGNOSTYKA GRUŻLICY

Mało charakterystyczny wygląd zmian, przypominający we wczesnym okresie inne niż TB skóry dermatozy, różnorodność odmian klinicznych, a także niskie doświadczenie klinicystów, wynikające z rzadkiego występowania TB skóry są przyczyną znacznych trudności w postawieniu prawidłowego rozpoznania. W rozpoznaniu TB wykorzystuje się barwienie skrawków metodą Ziehl-Neelsena, posiew na odpowiednich podłożach, reakcję łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*), test tuberkulinowy, testy interferonowe, badanie histopatologiczne zmian, a także odpowiedź na leczenie przeciwgruźlicze [12–16]. W odróżnieniu od TB płucnej ilość drobnoustrojów w tkance w przypadku zajęcia skóry jest niewielka, w związku z czym mikrobiologiczne potwierdzenie zakażenia jest bardzo trudne [13]. W badaniu Vissera i Heyla [17] uzyskano dodatnie barwienie u 3 spośród 16 chorych z TB skóry. Natomiast Marcoval i wsp. [18] *Mycobacterium tuberculosis* wyizolowali prątki gruźlicze u 5 spośród 10 chorych.

W metodzie **bakterioskopii** preparat barwi się po utrwaleniu roztworem fuksyny karbolowej w metodzie Ziehl-Neelsena i ogląda pod mikroskopem świetlnym. Jest to najtańsza i najszybsza metoda, jednak stosując tę metodę można wykazać jedynie obec-

ność prątków kwasoodpornych bez określenia, czy są to prątki należące do *Mycobacterium complex* czy prątki atypowe [14].

Metoda hodowli jest uważana za złoty standard w diagnostyce bakteriologicznej TB, gdyż umożliwia dokładną identyfikację patogenu oraz ocenę lekowrażliwości. Posiew wykonuje się na odpowiednich podłożach: Lowensteina-Jensena, Ogawy lub Stoenbrink. W przypadku materiałów bogatoprątkowych wzrost można otrzymać już w 3. tygodniu, zaś na wynik ostateczny trzeba czekać 8–10 tygodni. Szybszy wzrost mykobakterii możliwy jest natomiast przy użyciu płynnych podłoży. W Polsce najczęściej wykorzystuje się metodę radiometryczną Bactec 460. W metodzie tej pierwszy wzrost prątków może wystąpić już przed końcem 1. tygodnia [14].

Metoda łańcuchowej polimerazy polega na wielokrotnej amplifikacji wybranych odcinków genomu prątka. Liczba zsyntezowanych fragmentów w cyklu wzrasta w sposób wykładniczy. Otrzymany w ten sposób materiał genetyczny identyfikuje się odpowiednimi sondami. W Polsce dostępna jest ona jedynie w kilku ośrodkach. Metoda PCR stała się w ostatnim 10-leciu największym postępem w diagnostyce TB, jednak w materiałach skąpoprątkowych, którym między innymi jest skóra, jej czułość waha się pomiędzy 46–70%, co może ograniczać przydatność jej stosowania [14].

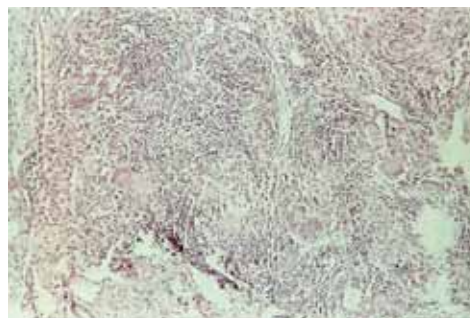
Skórna reakcja na tuberkulinę jest klasycznym przykładem opóźnionej reakcji nadwrażliwości typu komórkowego. W większości krajów europejskich, w tym w Polsce, używa się do jej wykonania tuberkuliny RT23. Podaje się śródskórnie 2 j. tuberkuliny zazwyczaj w grzbietową część przedramienia, a wynik odczytuje się po 72 godzinach, mierząc średnicę nacieku [14]. Test tuberkulinowy jest badaniem o niskiej specyficzności, czego wyrazem są wyniki fałszywie pozytywne. W krajach, gdzie stosuje się

”
Współistnienie TB skóry z procesem gruźliczym w innych narządach szacuje się na około 0–50% przypadków

”
Leczenie TB pozapłucnej podlega tym samym zasadom, jakie stosuje się w TB płuc

szczepienia *Bacillus Calmette Guerin* (BCG) największym problemem jest stwierdzenie, czy dodatni wynik próby jest wynikiem zakażenia czy wakcynacji. W metodzie tej mogą wystąpić również wyniki fałszywie ujemne, co może mieć miejsce w przypadku immunosupresji, zakażenia HIV, wyniszczenia, nowotworów oraz u osób w starszym wieku [15].

Testy interferonowe (IGRAs, *interferon γ release assays*) są pośrednią metodą oceny latentnego zakażenia prątkami gruźlicy lub aktywnej choroby. Testy te bazują na detekcji interferonu- γ (IFN- γ) produkowanego przez limfocyty T w odpowiedzi na swoiste antygeny *M. tuberculosis*. Obecnie dostępne są na rynku 2 testy *Quantiferon-TB Gold* oraz *T-SPOT.TB*. Wyniki stwierdzające obecność lub wykluczające zakażenie są możliwe do otrzymania po 24 godzinach. Testy te w ostatnich latach stały się ważnym narzędziem diagnostycznym w TB niepotwierdzonej bakteriologicznie. W porównaniu z testem tuberkulinowym charakteryzują się wysoką swoistością oraz eliminacją fałszywie dodatnich wyników w populacjach poddanych wcześniej szczepieniom BCG. Jednak ani reakcja skórna na tuberkulinę, ani IGRAs nie pozwalają na odróżnienie populacji osób zakażonych prątkami TB od chorych na TB. Wykonanie testów IGRAs wymaga odpowiedniej infrastruktury laboratoryjnej i kwalifikacji personelu [14–16].



Rycina 7. Rozległa ziarnina gruźlicza z obecnością licznych komórek olbrzymich

Obraz histopatologiczny (ryc. 7) jest zróżnicowany w zależności od postaci klinicznej TB skóry. W przypadku najczęściej występującej odmiany toczniowej widoczne są gruzelki gruźlicze z obecnością martwicy serowaciejącej. Bakterie *Mycobacterium tuberculosis* są nieliczne i prawie nigdy nie wykrywane w badaniu mikroskopowym. Naskórek zwykle ulega zanikowi, chociaż może wystąpić nadmierne rogowacenie, a czasem nawet rzekomonabłonkowy rozrost nabłonka, jak w postaci TB skóry brodawkującej [11].

Współistnienie TB skóry z procesem gruźliczym w innych narządach szacuje się na około 0–50% przypadków. Sugeruje to konieczność poszukiwania w każdym przypadku potwierdzonej TB skóry ognisk chorobowych o innym umiejscowieniu [12]. Diagnostyka ta przekracza ramy tego opracowania.

LECZENIE

Leczenie TB pozapłucnej podlega tym samym zasadom, jakie stosuje się w TB płuc, a wynik leczenia ocenia się przede wszystkim na podstawie poprawy stanu klinicznego.

W TB skóry zwykle podaje się leki zgodnie z kategorią III według Narodowego Programu Zwalczenia Gruźlicy odnośnie do leczenia przeciwapłucnego (tab. 1). Leczenie zazwyczaj jest prowadzone przez 6 miesięcy. Pierwsza intensywna 2-miesięczna faza leczenia ma na celu zahamowanie mnożenia i zabicie prątków, natomiast 4-mie-

Tabela 1

Kategorie leczenia gruźlicy (TB) według Narodowego Programu Zwalczenia Gruźlicy [20]

Kategoria I	Nowy przypadek TB płuc z dodatnim wynikiem rozmazu płwociny
	Nowy przypadek TB płuc z ujemnym wynikiem rozmazu płwociny, z rozległymi zmianami w płucach
	Ciężkie postacie TB pozapłucnej
Kategoria II	Wznowa TB (dodatni rozmaz płwociny)
	Leczenie po przerwie (rozmaz dodatni)
Kategoria III	Nowe przypadki TB płuc z ujemnym rozmazem płwociny z wyjątkiem chorych w stanie ciężkim
	Lżejsze postacie TB pozapłucnej
Kategoria IV	Chorzy przewlekłe prątkującej

sięczne leczenie podtrzymuje eliminację form przetrwalnikowych. W fazie wstępnej podaje się najczęściej terapię trójlekową: izoniazyd, rifampicynę oraz pirazynamid, natomiast w fazie 2. kontynuowane są 2 leki: izoniazyd oraz rifampicyna. Takie leczenie ma na celu wykorzystanie uzupełniającego się działania leków na różne populacje prątków, co zapobiega nawrotom TB [19, 20].

Według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia w przypadku zachorowania na TB pozapłucną pacjenci mogą podjąć pracę, jeśli pozwala na to ich stan kliniczny [19].

PODSUMOWANIE

Dostępne dane statystyczne wykazują, że w stosunku do innych krajów Unii Europejskiej **rozpoznanie TB pozapłucnej w Polsce jest niedostateczne** [8]. Wynika to najprawdopodobniej z jednej strony z niedokładnie prowadzonego rejestru, a z drugiej z trudności diagnostycznych tej postaci choroby. Praca ta ma na celu przybliżenie problemu TB pozapłucnej lekarzom różnych specjalności, a zwłaszcza lekarzom rodzinnym, do których to pacjenci zgłaszają się w pierwszej kolejności.



**Rozpoznanie TB
pozapłucnej w Polsce jest
niedostateczne**

PIŚMIENNICTWO

1. Kuś J. Gruźlica pozapłucna. Wprowadzenie. Postępy Nauk Medycznych 2007; 12: 544–546.
2. Surveillance of Tuberculosis In Europe — EuroTB report on tuberculosis cases notified in 2006, http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SUR_TB_EuroTB_Annual_report_2006.pdf (14.07.2011).
3. Szczuka I. Gruźlica w Polsce w 2007 roku. Przegl. Epidemiol. 2009; 63: 281–286.
4. Owczarek W., Targowski T., Łebkowska K., Paluchowska E. Gruźlica węzłów chłonnych szyi z ogniskiem gruźlicy rozplywanej — opis przypadku. Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 417–421.
5. Dwari B.C., Ghosh A., Paudel R., Kishore P. A clinicoepidemiological study of 50 cases of cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching hospital in Pokhara, Nepal. Indian J. Dermatol. 2010; 55: 233–237.
6. Jabłońska S. Choroby skóry. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa 1967: 189–245.
7. Jabłońska S., Chorzeński T. Choroby skóry. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2002: 62–71.
8. Nalepa P., Pasowicz M., Strączek C. Wrzodząca gruźlica skóry okolicy odbytu i szpary pośladkowej z towarzyszącą gruźlicą płuc. Pol. Merk. Lek. 2006; 125: 477–479.
9. Owczarek W., Targowski T., Kozera-Żywczyk A. i wsp. Gruźlica toczniowa skóry jako powikłanie gruźlicy płuc — opis przypadku. Pol. Merk. Lek. 2009; 27: 326–330.
10. Błaszczak-Kostanecka M., Wolska H. Dermatologia w praktyce. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2009, 60–63.
11. Burgdorf W., Plewig G., Wolff H., Landthaler M., Braun-Falco Dermatologia, t. 1, Wydawnictwo Czelej, Lublin 2010, 181–191.
12. Michajłowski I., Maciejewska-Radomska A., Sobjanek M. i wsp. Rak kolczystokomórkowy w bliznie po przebytej gruźlicy toczniowej. Przegl. Dermatol. 2009; 96: 23–26.
13. Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. Trudności w mikrobiologicznym diagnozowaniu gruźlicy pozapłucnej. Nowa Medycyna 2009; 1: 27–31.
14. Kwiatkowska S. Diagnostyka gruźlicy. Alergia 2008; 3: 9–12.
15. Paluch-Oleś J., Koziol-Montewka M. Ocena przydatności interferonowego testu QuantiFERON-TB Gold in Tube i tuberkulinowego testu skórniego w immunodiagnostyce zakażeń *Mycobacterium tuberculosis*; Nowa Medycyna 2009; 1: 32–36.
16. Kruczak K., Niżankowska-Mogilnicka E. Nowe możliwości diagnostyki utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy. Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 6: 446–450.
17. Visser A.J., Heyl T. Skin tuberculosis as seen at Ga-Rankuwa Hospital. Clin. Exp. Dermatol 1993; 18: 507–515.
18. Marcoval J., Servitje O., Moreno A. i wsp. Lupus vulgaris. Clinical, histopatologic, and bacteriologic study of 10 cases. J. Am. Acad. Dermatol. 1992; 3: 404–407.
19. Kołaczowska M. Czy w Polsce istnieje problem gruźlicy pozapłucnej? Przew. Lek. 2007; 1: 83–88.
20. Kołaczowska M. Zasady leczenia gruźlicy. Przew. Lek. 2008; 1: 53–60.