

## Kožna i plućna tuberkuloza u bolesnice s miješanom bolesti vezivnoga tkiva – prikaz bolesnice

*Skin and lung tuberculosis in patients with mixed connective tissue disease – case report*

Ana Petrović Vlahović, Miroslav Nakić, Dina Rnjak, Ana-Marija Šola, Vittorio Vrčić, Mihovil Vrčić\*

---

### Sažetak

Cilj ovoga rada je prikazati rijedak slučaj kožne i plućne tuberkuloze (TBC) u bolesnice s miješanom bolesti vezivnoga tkiva na imunosupresivnoj terapiji, kako bi se ukazalo na važnost rane dijagnostike, liječenja i prevencije komplikacija bolesti.

TBC je zarazna bolest uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Prenosi se kapljičnim putem u kontaktu s oboljelom osobom, dok su drugi oblici prijenosa izuzetno rijetki. S obzirom na lokalizaciju, bolest se dijeli se na plućnu i izvanplućnu TBC. 15% svih slučajeva TBC-a čine izvanplućni oblici, dok je kožna TBC rijedak izvanplućni oblik koja čini 0.5-2% svih izvanplućnih TBC-a u razvijenim zemljama. Čimbenici koji pridonose razvoju i progresiji TBC-a su alkoholizam, loša ishrana, šećerna bolest, infekcija virusom humane imunodeficijencije (HIV)/sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), razvoj transplantacijske medicine, kronični program hemodijalize, sve veće liste bolesti i stanja koja zahtijevaju primjenu imunosupresivne terapije. Široki spektar simptoma i znakova TBC-a česti su uzrok nepravovremeno postavljenoj dijagnozi, što odgaga adekvatno liječenje, povećava broj i mogućnost komplikacija, te u konačnici dovodi do povećanja mortaliteta.

U ovom prikazu slučaja bolesnica je razvila kožni i plućni oblik TBC-a, a dijagnoza je postavljena tek nakon deset mjeseci od razvoja prvih simptoma. Provedeno je liječenje antituberkuloznim lijekovima (ATL) (izoniazid, rifampicin, etambutol, pirazinamid) u trajanju od godinu dana, nakon čega je došlo do potpune regresije kožnih promjena, kao i radiološkog nalaza plućnog infiltrata.

**Ključne riječi:** tuberkuloza, kožna tuberkuloza, imunosupresija, miješana bolest vezivnoga tkiva

---

### Summary

The aim of this paper is to present a rare case of skin and pulmonary tuberculosis (TB) in a patient with mixed connective tissue disease on immunosuppressive therapy and to point the importance of early diagnosis, treatment and prevention of complications of the disease.

TB is a contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). It is transmitted via droplets from an infected person, while other transmission modes are extremely rare. Due to localization, the disease is divided into pulmonary and extrapulmonary TB. 15% of all cases of TB are extrapulmonary forms while skin TB is a rare extrapulmonary form that makes up 0.5-2% of all extrapulmonary TB in developed countries. Factors contributing to the development and progression of TB are alcoholism, poor nutrition, diabetes, human immunodeficiency virus (HIV) infection/ acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), development of transplantation medicine, chronic hemodialysis program and an increasing list of diseases and conditions requiring the use of immunosuppressive therapy.

---

\* **Specijalna bolnica za plućne bolesti Zagreb** (Ana Petrović Vlahović, dr. med.; Miroslav Nakić, dr. med.; Dina Rnjak, dr. med.; Ana-Marija Šola, dr. med.; Mihovil Vrčić, dr. med.); **Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet** (Vittorio Vrčić, student medicine)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Ana Petrović Vlahović, dr. med., Adama Mandrovića 20 A, 10 000 Zagreb. E-mail: ana.5rovic88@yahoo.com

Priljeno/Received 2018-03-06; Ispravljeno/Revised 2019-02-08; Prihvaćeno/Accepted 2019-02-28

A wide range of symptoms and signs of tuberculosis postpone its diagnosis which delays adequate treatment, increases the number and possibility of complications, and ultimately leads to an increase in mortality.

In this case report, the patient developed skin and pulmonary TB and the diagnosis was established ten months after the development of the first symptom. After a year of antituberculosis therapy (isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamide), a complete regression of skin changes occurred as well as radiological findings of pulmonary infiltrates.

**Key words:** tuberculosis, skin tuberculosis, immunosuppression, mixed connective tissue disease

Med Jad 2019;49(2):129-134

## Uvod

Tuberkuloza (TBC) je zarazna bolest uzrokovana bacilom *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Prenosi se kapljičnim putem u kontaktu s oboljelom osobom, dok su drugi oblici prijenosa izuzetno rijetki. Nakon inhalacije MT, dio dospijeva u alveole, gdje ih fagocitiraju alveolarni makrofazi. Određeni broj mikobakterija preživljava u makrofazima, te aktivacijom imunološkog sustava dolazi do formiranja kazeoznog granuloma i inhibicije replikacije mikobakterija. Formira se primarno žarište koje s pripadajućim limfnim čvorom čini primarni kompleks. Cijeli proces je najčešće asimptomatski i samoograničavajući, te se naziva primoinfekcija. Unutar primarnog kompleksa postoje vijabilni bacili koji su suprimirani i nema znakova aktivne bolesti, što se naziva latentna infekcija. U 5% ljudi ne dolazi do kontrole replikacije bacila i prelaza u latentnu infekciju, te se razvija primarna TBC, tj. aktivna bolest.

U stanjima disbalansa imunološkog sustava, iz latentne infekcije, reaktivacijom bacila u primarnom žarištu nastaje aktivna postprimarna TBC koja se, obzirom na lokalizaciju, dijeli na plućnu i izvanplućnu TBC. Pluća su najčešće zahvaćeni organ i u primarnoj i u postprimarnoj TBC,<sup>1</sup> a 15% svih slučajeva TBC-a čine izvanplućni oblici.<sup>2</sup>

Rizični čimbenici za razvoj aktivne TBC su brojni, pa tako povišeni rizik imaju bolesnici s HIV-om, malignom bolesti, silikozom, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB), šećernom bolesti, kroničnom bubrežnom bolesti koja zahtijeva hemodijalizu, alkoholizmom, nikotinizmom. Napredovanjem medicine povećala se primjena imunosupresivnih lijekova i biološke terapije, razvijeni su agresivniji terapijski postupci, poput transplantacijske medicine, što je pogodovalo nastanku nove skupine bolesnika podložne razvoju aktivne TBC.

Unatoč dostupnoj terapiji smrtnost od TBC-a ostaje i dalje visoka, i u 2016. iznosila je 16%.<sup>1</sup> Procjenjuje se da vremenski proces neliječene TBC do samozliječenja ili smrti iznosi oko 3 godine, a 10-godišnji mortalitet u bolesnika s mikroskopski pozitivnim sputumom na acidorezistentne bacile je oko 70%, dok

u bolesnika s izravno negativnim sputumom, ali pozitivnom kulturom sputuma, iznosi oko 20%.<sup>3</sup>

## Prikaz slučaja

Bolesnica je u dobi od 53 godine s verificiranom miješanom bolesti vezivnoga tkiva (CREST sindrom + polimiozitis), te fibroznim promjenama u plućnom parenhimu u sklopu osnovne bolesti, i na terapiji je kortikosteroidima i klorokinom zadnjih 10 godina.

Početak 2016. godine žali se na novonastalu malaksalost, svakodnevni suhi kašalj, dispneju u naporu, te pojačano znojenje noću. Nedugo nakon pojave respiratornih tegoba primijetila je lokalno oticanje kože u području nogu i ruku, uz eritem i bolnu osjetljivost, te supfebrilitet do 37,5 C. Ambulantno je provedena antibiotska terapija cefaleksinom kroz deset dana u dozi od 2 grama dnevno, podijeljeno u dvije doze na što je došlo do regresije otoka i eritema. Zbog perzistiranja respiratornih tegoba preporučena je pulmološka obrada koja je učinjena u lipnju 2016. godine. Testovi plućne funkcije i radiogram pluća bili su uredni. Navedene tegobe pripisane su osnovnoj bolesti, te je intenzivirana imunosupresivna terapija. U listopadu 2016. godine bolesnica je hospitalizirana zbog lošeg općeg stanja, febriliteta, otoka mekih česti, uz kožne promjene desne ruke, posteriornog dijela lijeve natkoljenice i perianalne regije (Slika 1, Slika 2). U laboratorijskim nalazima verificirana je normocitna anemija, uz visoke reaktante upale (sedimentacija eritrocita (SE) 94 mm/h, C-reaktivni protein (CRP) 120 mg/L). Radiološki bez infiltrata u plućnom parenhimu, dok je na višeslojnoj kompjutoriziranoj tomografiji (MSCT) toraksa utvrđena stacionarna hilarna i mediastinalna limfadenopatija, uz znakove plućne fibroze, bez novonastalih infiltrata. Tijekom hospitalizacije liječena je empirijski s više antimikrobnih lijekova (ciprofloksacin, vankomicin, piperacilin-tazobaktam, linezolid, flukonazol, cefepim) bez kliničkog odgovora, dok mikrobiološkom obradom nije nađen uzročnik. S obzirom na neučinkovitost širokog spektra antibiotske terapije postavljena je sumnja na specifični proces. Patohistološkom dijagnostikom (PHD) kožne promjene nije nađena granulomatozna upala.



Slika 1. Kožne promjene desne podlaktice kod prijama u bolnicu

*Picture 1 Skin changes of the right forearm upon admission in hospital*



Slika 2. Kožne promjene posteriornog dijela lijeve natkoljenice kod prijama u bolnicu

*Picture 2 Skin changes of the posterior part of the left thigh upon admission in hospital*

Nakon kolikvacije indurata na desnoj šaci, citološkom punkcijom dobiven je mikroskopski pozitivan nalaz na acidorezistentne bacile, a molekularnim je testom (polimerazna lančana reakcija (PCR)) iz uzorka dokazan MT, a potom je pristigla pozitivna kultura na MT. Uvedena je standardna antituberkulotska terapija s četiri lijeka (izoniazid 400 mg dnevno, rifampicin 600 mg dnevno, pirazinamid 2000 mg dnevno, etambutol 1600 mg dnevno), uz redukciju imunosupresivne terapije. Dva tjedna nakon uvođenja ATL-a, odnosno dva mjeseca nakon inicijalno urednog radiograma srca i pluća, radiološki je utvrđen novonastali upalni infiltrat gornjeg režnja desnog, uz suspektne perikarditis (Slika 3.). Kontrolni iskašljaji su pristigli izravno i u kulturi su pozitivni na MT. Ehokardiografski je utvrđen manji perikardijalni izljev, bez utjecaja na hemodinamiku.



Slika 3. (PA, LP): Svježi upalni infiltrat gornjeg režnja desnog pluća. Suspektni perikardijalni izljev.  
*Picture 3 PALP: Fresh inflammatory infiltrate of the upper right lung lobe. Suspected pericardial outflow*

Zbog kolikvacije kožnih promjena u području aksile, desne dojke, potkoljenice i natkoljenice, učinjene su višestruke incizije, te evakuacija gnojnog sadržaja. Uzeti brisevi poslani su na mikrobiološku obradu, a bioptati kože i potkožnoga tkiva na PHD analizu. Pristigli PHD nalaz opisao je mikroapscese koji su okruženi vezivom i granulomima s centralnom nekrozom, građenim od epiteloidnih histiocita, što se

uklapa u kliničku sliku kožne TBC, dok su pristigli nalazi briseva bili pozitivni na acidorezistentne bacile. Postupno se pratilo poboljšanje kliničke slike, uz normalizaciju upalnih parametra (SE 5 mm/h, CRP 2 mg/L) i cijeljenje kožnih promjena (Slika 4, Slika 5).



Slika 4. Regresija kožnih promjena desne podlaktice  
*Picture 4 Regression of skin changes of the right forearm*



Slika 5. Regresija kožnih promjena posteriornog dijela lijeve natkoljenice  
*Picture 5 Regression of skin changes of the posterior part of the left thigh*

Četvorna ATL terapija provedena je kroz 10 tjedana, a potom je nastavljeno liječenje dvojnomo terapijom (izoniazid 400mg dnevno, rifampicin 600 mg dnevno) do ukupno godinu dana. Produljeni režim liječenja proveden je zbog proširenosti bolesti i imunosupresivne terapije, uslijed osnovne bolesti (miješana bolest vezivnoga tkiva). Došlo je do potpune regresije kožnih promjena, perikardijalnog izljeva i radiološkog nalaza infiltrata pluća (Slika 6). Bolesnica je i dalje na terapiji peroralnim glukokortikoidima i klorokinom, uz koje se postiže zadovoljavajuća kontrola podležeće miješane bolesti vezivnoga tkiva, te je pod kontrolama imunologa i pulmologa.



Slika 6. Kontrolni rtg srca i pluća 10 mjeseci nakon otpusta iz bolnice. Regresija upalnog infiltrata gornjeg desnog plućnog režnja, kao i perikardijalnog izljeva.

*Picture 6 Control heart and lung x-ray 10 mts after being released from hospital. Regression of inflammatory filtrate of the right lung lobe as well as pericardial outflow*

### Rasprava

Kožna TBC je rijedak oblik izvanplućne TBC koja čini 0.5-2% svih izvanplućnih TBC-a u razvijenim zemljama,<sup>4</sup> a može nastati egzogenom inokulacijom, izravnim širenjem infekcije na kožu, te hematogenom ili limfogenom diseminacijom.<sup>5</sup>

TBC najčešće ima subakutnu ili kroničnu kliničku sliku, a najčešći simptomi koji se javljaju su opća malaksalost, vrućica nepoznatog uzroka, noćna znojenja, te ostali znakovi povezani sa zahvaćenim organskim sustavom. Zbog širokog spektra mogućih simptoma i znakova, dijagnoza se često otkriva kasno, a ponekad se i ne postavi.

U navedenom prikazu slučaja najistaknutiji simptomi i znakovi bile su kožne promjene koje inicijalno nisu bile suspektne na tuberkulozni proces s obzirom da je kožni oblik TBC-a rijedak, te su njegove promjene nespecifične.<sup>6</sup> Kožni oblici TBC-a nastali endogenim širenjem su skrofuloderma, metastatski tuberkulozni apscesi, lupus vulgaris, milijarna kožna TBC, te orificijalni oblik. Lupus vulgaris je najčešći oblik, a karakteriziran je crveno-smeđim, dobro ograničenim plakovima. Kod skrofuloderme postoje podležeci tuberkulozni fokusi (limfni čvor, zglobovi, kost), a sama lezija karakterizirana je ulcerirajućim purpurnim plakovima. Metastatski tuberkulozni apscesi najčešće zahvaćaju trup i ekstremitete, a hladni apscesi s vremenom rupturiraju, uz gnojnu sekreciju. Milijarna kožna TBC karakterizirana je bijelim papulama, dok se slične promjene javljaju u orificijalnom obliku sa zahvaćanjem sluznica.<sup>7</sup> U prikazanom prikazu slučaja kožne promjene, vjerojatno odgovaraju metastatskim tuberkuloznim apscesima.

Kod bolesnice je ehokardiografijom verificiran perikardijalni izljev koji je s obzirom na kliničku sliku i njegovu regresiju na antituberkulozno liječenje najvjerojatnije specifične etiologije. Kardiovaskularni sustav je zahvaćen u 1-2% aktivne TBC i uglavnom zahvaća perikard.<sup>8</sup>

TBC može uzrokovati brojne abnormalnosti u laboratorijskim pokazateljima, iako ne postoje patološki nalazi specifični za samu bolest. Navedena odstupanja uključuju anemiju, povećanu SE, hipoalbuminemiju, hiponatremiju, povišene jetrene transaminaze, leukocitozu i hipokalcemiju.<sup>9</sup>

Klasični radiogram pluća može biti uredan čak i mjesecima od pojave simptoma. U 15% slučajeva s plućnim oblikom TBC-a radiogrami pluća su bili uredni, dok se u 50% slučajeva milijarne TBC nije našao klasični milijarni uzorak.<sup>10,11</sup> Kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije (HRCT) toraksa je puno osjetljivija metoda s obzirom da se mogu vizualizirati noduli od 2-3 mm.<sup>10</sup>

Zlatni standard za postavljanje dijagnoze je dokaz MT u kulturi raznih uzoraka (sputum, pleuralni punkat, ascites, urin, lavat želuca, biopsat zahvaćenog tkiva itd...).

U Hrvatskoj u 2017. godini, MT je najčešće bio izoliran iz plućnih uzoraka, a među 13,4% izvanplućnih bakteriološki dokazanih slučajeva TBC-a, najčešća je bila TBC pleure (33%), limfoglandularna TBC (24%) i TBC središnjeg živčanog sustava (6%). Od 371 slučaja ukupno novooboljelih, 84,1% imalo je pozitivni nalaz kulture.<sup>12</sup>

Molekularne metode dokazivanja bolesti, poput NAA (od engl. Nucleic Acid Amplification) kojom se amplificira deoksiribonukleinska kiselina (DNK)

bakterije, vrijedne su metode za brzo dokazivanje MT, posebice u slučajevima gdje je broj acidorezistentnih bacila u uzorcima malen, te su nalazi kulture i izravne mikroskopije lažno negativni.<sup>13</sup> Primjer NAA je Real time PCR metoda koja detektira sekvence DNK-a koje su specifične za MT iz raznih uzoraka. PCR metoda ima sve veću važnost. Studija rađena na 776 raznih uzoraka kod bolesnika čiji je sputum bio izravno negativan, a klinička slika je bila visoko indikativna za TBC (94% izvanplućni oblici, a 6% plućni oblik), pokazala je da je 46,5% uzoraka bilo pozitivno pomoću PCR metode: iz seruma 4,8%, krvi 36,3%, urina 46,6%, cerebrospinalne tekućine 42,1%, asitesa 67,6%, pleuralnog izljeva 52%, perikardijalnog izljeva 30%, gnoja 38,6%, koštane srži 60%, sputuma 38,8% i bronhoalveolarnog lavata 70%.<sup>14</sup> Molekularne metode obuhvaćaju i genotipizaciju kliničkih izolata MT čiji primarni cilj nije dokaz već praćenje prijenosa infekcije. U Hrvatskoj se koristi metoda MIRU-VNTR (od engl. Mycobacterial Interspersed Repetitive Units; Variable Number of Tandem Repeats).<sup>15</sup>

PHD analizom zahvaćenih tkiva uobičajeno se dokaže granulomatozna upala. Granulomi TBC-a karakteristično se sastoje od epitelioidnih stanica, Lanhansovih stanica i limfocita. Centri tuberkuloznih granuloma u pravilu imaju kazeoznu nekrozu. Navedeni nalaz, uz adekvatnu kliničku i epidemiološku sliku nije patognomoničan, ali je visoko indikativan za specifični proces.<sup>16</sup>

## Zaključak

Dijagnoza TBC-a predstavlja izazov s obzirom na široki spektar simptoma i znakova, te nedostatne dijagnostičke metode. Od neophodnog je značenja da kliničari razmišljaju o TBC-u kao sveprisutnoj bolesti, posebice u rizičnoj skupini koja obuhvaća bolesnike na imunosupresivnoj terapiji, oboljele od AIDSa ili HIV pozitivne, bolesnike sa šećernom bolesti, kroničnim alkoholizmom, te one koji su na kroničnom programu hemodijalize, gdje se češće javljaju nespecifične kliničke slike, te izvanplućni oblici. Incidencija kožne TBC je niska, ali se mora razmišljati o njoj kao mogućoj dijagnozi, posebice u bolesnika s atipičnim kožnim lezijama koje ukazuju na infektivnu etiologiju. Pravodobno postavljena dijagnoza omogućava adekvatno liječenje, sprječavanje komplikacija i širenje bolesti, te u konačnici smanjenje sveukupnog mortaliteta.

### Literatura

1. Weinberger SE, Cockrill BA, Mandel J. Principles of pulmonary medicine. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2018, str. 315-16.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. Geneva, 2017.
3. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW, Williams BG, Nagelkerke NJ. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601.
4. Perez B, Pifarre R, de Vera CV et al. Cutaneous tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*, an uncommon pathology. *An Med Interna* 2006;23: 560-1.
5. Khadka P, Koirala S, Thapaliya J. Cutaneous Tuberculosis: Clinicopathologic arrays and diagnostic challenges. *Dermatol Res Pract*. 2018;2;1-9.
6. Yates VM, Ormerod LP. Cutaneous tuberculosis in Blackburn district (U.K.): a 15-year prospective series, 1981-95. *Br J Dermatol*. 1997;136:483-9.
7. Lai-Cheong JE, Perez A, Tang V, Martinez A, Hill V, Menage HP. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin Exp Dermatol*. 2007;32:461-6.
8. Rajesh S, Sricharan KN, Jayaprakash K, Francis NP Monteiro. Cardiac involvement in patients with pulmonary tuberculosis. *J Clin Diagn Res*. 2011; 5:440-2.
9. Lee SW, Kang YA, Yoon YS et al. The prevalence and evolution of anemia associates with tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2006;21:1028-32.
10. Bhalla AS, Goyal A, Guleria R, Gupta AK. Chest tuberculosis: Radiological review and imaging recommendations. *Indian J Radiol Imaging*. 2015; 25:213-25.
11. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis Diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest*. 1996;110: 339-42.
12. Žmak Lj, Obrovac M, Sedmak D, Šupica I. Zarazne bolesti, cijepljenje i mikrobiološka dijagnostika. U: Stevanović R, Capak K, uk. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2017. godinu. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018, str. 200-11.
13. Laraque F, Griggs A, Slopen M, Munsiff SS. Performance of nucleic acid amplification tests for diagnosis of tuberculosis in a large urban setting. *Clin Infect Dis*. 2009;49;46-54.
14. Amin I, Idrees M, Awan Z, Shahid M, Afzal S, Hussain A. PCR could be a method of choice for identification of both pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *BMC Res Notes*. 2011;4:332.
15. Obrovac M, Žmak Lj, Katalinić-Janković V. Molekularna epidemiologija – što smo naučili u praćenju prijenosa tuberkuloze. *Infektološki glasnik*. 2013;33:59-63.
16. Guirado E, Schlesinger LS. Modeling the *Mycobacterium tuberculosis* granuloma-the critical battlefield in host immunity and disease. *Front Immunol*. 2013;4;98.