

DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики

Семёнова В. Г., Карамова А. Э., Нефёдова М. А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации
107076, Российская Федерация, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

Цель: представить описание случая поздней диагностики лепры у пациентки, наблюдавшейся с диагнозом «туберкулез кожи».

Материалы и методы. Больная в возрасте 69 лет с 2011 по 2016 г. наблюдалась с диагнозом «туберкулез кожи», получала терапию с недостаточным эффектом; в 2016 г. диагноз туберкулеза кожи не подтвержден. В ГНЦДК Минздрава России проведено обследование, включая бактериоскопическое исследование скарификатов кожи, патоморфологическое исследование биоптатов, молекулярно-генетические методы.

Результаты. На основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и физикального исследования, результатов клинико-лабораторного обследования был установлен диагноз: «пограничная лепра, лепра ВВ (лепра мультибациллярная, пограничная форма, активная стадия)».

Заключение. Представленное наблюдение свидетельствует, что многообразие клинических проявлений лепры и отсутствие настороженности в отношении этого очень редкого заболевания приводят к поздней диагностике.

Ключевые слова: **лепра, туберкулез кожи, гранулематозные инфекции кожи, дифференциальная диагностика**

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Для цитирования: Семёнова В. Г., Карамова А. Э., Нефёдова М. А. Лепра под «маской» туберкулеза кожи — трудности диагностики. Вестник дерматологии и венерологии. 2017;(6):91–99. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics

Viktoriya G. Semyonova, Arfenja E. Karamova, Marija A. Nefyodova

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation
Korolenko str., 3, bldg 6, Moscow, 107076, Russian Federation

Objective: demonstration of the case of the leprosy late diagnosis at the female patient previously watched with the diagnosis «skin tuberculosis».

Materials and Methods. A 69 years old female patient watched from 2011 to 2016 with the diagnosis «skin tuberculosis» and was cured with weak effect; in 2016 the diagnosis «skin tuberculosis» was not confirmed. She undergone assessment at the State Research Centre for Dermatovenereology and Cosmetology of the Ministry of Health of the Russian Federation. The assessment included bacterioscopy of skin scrapings, pathomorphological studies of biopsy samples, molecular genetic testing.

Results. On the grounds of complaints, medical history, data of surveying and physical examination, results of the clinical-laboratory studies the following diagnosis was stated: «dimorphous leprosy, leprosy BB (multibacillary leprosy, border line leprosy, active stage).

Conclusion. The present observation indicates that the variety of leprosy clinical presentations and lack of suspicions on account of this ultra-rare disease lead to late diagnosis.

Keywords: leprosy, skin tuberculosis, skin granulomatous infections, differencial diagnosis

Conflict of interest: the authors state that there is no potential conflict of interest requiring disclosure in this article.

For citation: Semyonova V. G., Karamova A. E., Nefyodova M. A. Leprosy in the Guise of Skin Tuberculosis — Complexities of Diagnostics. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2017;(6):91–99. DOI: 10.25208/0042-4609-2017-93-6-91-99

Введение

Лепра и туберкулез кожи — классические гранулематозные инфекции, вызываемые микобактериями, имеющие широкий спектр нередко сходных кожных проявлений и способные имитировать другие заболевания [1]. Несмотря на то, что эти заболевания вызываются микобактериями, между ними имеются существенные различия [1]. *Mycobacterium tuberculosis* культивируется на питательных средах и является внеклеточным паразитом, *Mycobacterium leprae* — не культивируемый на искусственных средах внутриклеточный патоген. Поражение кожи — характерное клиническое проявление лепры, в то время как вовлечение кожи при туберкулезе — как правило, проявление системного процесса и встречается в 1–2% случаев [2]. Поздняя диагностика и несвоевременное назначение терапии существенно повышают риск поражения периферической нервной системы с последующей инвалидизацией при лепре и могут привести к летальному исходу у больных туберкулезом кожи с системным процессом [1].

Для верификации диагноза лепры необходимо обнаружение *M. leprae* в мазках со слизистых, скарификатах или биоптатах бактериоскопическим методом (окраска по методу Циля–Нильсена) или идентификацию ДНК микобактерий с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) [3]. Диагноз туберкулеза подтверждается получением культуры *M. tuberculosis* при бактериологическом исследовании или идентификацией ДНК возбудителя методом ПЦР [4].

Приводим собственное наблюдение поздней диагностики лепры у пациентки, наблюдавшейся с диагнозом «туберкулез кожи».

Клинический случай

Пациентка Б. 69 лет, жительница Московской области, обратилась в СПФ ФГБУ ГНЦДК Минздрава России с жалобами на высыпания на коже в области лица, правой паховой области, неприятные ощущения в виде покалывания и повышенной чувствительности кожи в области левого подреберья и левой половины грудной клетки, непостоянное чувство заложенности носа, больше слева, отсутствие потливости, сухость кожи, выпадение бровей.

Считает себя больной с 2008 г., когда на коже правой щеки и на передней стенке грудной клетки появились высыпания, напоминающие фурункулы, которые некротизировались.

Со слов пациентки, в течение трех лет наблюдалась дерматологом в клинике глубоких микозов с диагнозами: «актиномикоз», «панникулит»; обращалась в центр глубоких микозов Городской клинической больницы № 81 г. Москвы — данных за глубокие микозы, со слов пациентки не выявлено (медицинские документы — выписки, заключения — не предоставила).

В 2011 г. консультирована специалистами кафедры дерматовенерологии ММА им. И. М. Сеченова, высказано подозрение на туберкулез кожи. Выполнена биопсия кожи (№ 22870 от 11.06.2011): в верхней части дермы определяются многочисленные лимфоидные бугорки с примесью эпителиоидных и плазматических клеток, в некоторых бугорках много гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса. Заключение: туберкулез кожи.

В связи с установленным гистологически диагнозом туберкулеза кожи была госпитализирована в Туберкулезную больницу № 6 г. Москвы 18.07.2011 (предоставлен выписной эпикриз). При трехкратном исследова-

нии мокроты люминесцентным способом микобактерии туберкулеза не обнаружены, проведено трехкратное культуральное исследование мокроты — результат отрицательный. При рентгенологическом исследовании легких при поступлении и через 2 мес легочные поля без видимых очагово-инфильтративных изменений, определяются умеренные возрастные изменения — эмфизема, пневмосклероз, расширение сердца влево. При гистологическом исследовании биоптата кожи № 12913-18 от 18.08.2011 в глубоких слоях обнаружены проявления гранулематозного-гнойного воспаления, формально сходного с туберкулезом. Процесс расценен как нетуберкулезный микобактериоз.

Проведено лечение — полный курс химиотерапии по режиму 1: интенсивная фаза — 62 дозы (феназид — 0,5, рифабутин (Rb) — 0,3, пипразинамид (Z) — 1,5, этамбутол (E) — 1,2), фаза продолжения — 90 доз (феназид — 0,5, Z — 1,5). Проведено оперативное иссечение высыпаний со свищами в области грудной клетки. По совокупности клинических и цитологических данных (11.06.2011 и 18.08.2011) и с учетом эффективности проведенной терапии поставлен заключительный диагноз: «туберкулез кожи, активная стадия, впервые выявленный».

В мае 2012 г. и июне 2013 г. госпитализировалась в Туберкулезную больницу № 6 г. Москвы. В 2012 г. получила курс комбинированной химиотерапии по режиму 1: интенсивная фаза — 62 дозы (феназид — 0,5, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2), фаза продолжения — 132 дозы (феназид — 0,5, Z — 1,5) и 95 доз (изониазид (H) — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2, фторхинолоны (Fq) — 0,4). В 2013 г. получила курс комбинированной химиотерапии по режиму 2Б: интенсивная фаза — 97 доз (H — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, E — 1,2, протионамид — 0,75, Fq — 0,4), фаза продолжения — 150 доз (H — 0,6, Rb — 0,3, Z — 1,5, Fq — 0,4).

В феврале 2015 г. находилась на стационарном лечении в 4-м хирургическом отделении ГАУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ» для исключения рака кожи правой щеки, куда поступила с жалобами на опухоль правой щеки (имеется выписка из истории болезни). Объективно: в области правой щеки образование размерами 5,0×7,0 см, неправильной звездчатой формы, в центре участка гиперемии, изъязвления, в нижнем полюсе свищевое отверстие с гнойным отделяемым. Проведена биопсия. Гистологическое заключение № 14/2-071252: морфологическая картина хронического воспаления. Выполнено иссечение опухоли кожи правой щеки с одномоментной пластикой дефекта субментальным лоскутом. Лучевое лечение и химиотерапия не проводились. Выписана с диагнозом: «демодекоз со вторичной бактериальной инфекцией».

В сентябре 2016 г. — госпитализация в Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы. При повторных клинико-лабораторных исследованиях диагноз туберкулеза не подтвержден (ПЦР и микробиологические исследования отделяемого из раны, мокроты на микобактерии туберкулеза отрицательные; результат диаскин-теста в динамике отрицательный). При проведении рентгенографии и компьютерной томографии органов грудной клетки специфической патологии не выявлено (имеется выписной эпикриз).

Эпидемиологический анамнез: жительница Московской области. С 1991 по 2008 г. проживала в Белграде (Сербия), а с 2008 г. ежегодно в течение лета находится на отдыхе в Черногории. Контакт с больными лепрой отрицает.

Объективно: общее состояние больной удовлетворительное. Лицо деформировано за счет имеющихся рубцов. Нижнее веко правого глаза деформировано по типу выворота за счет рубца, конъюнктивита гиперемирована, инъекция сосудов, слезотечение. Дыхание через нос незначительно затруднено, из правой половины носа умеренные серовишечные выделения.

На коже лица в области правой щеки, подбородочной и поднижнечелюстной области слева на фоне послеоперационных рубцов имеются множественные язвенные дефекты размером от 1,5×1,5 до 5,0×7,0 см, язвы неправильной формы, покрыты серозно-гнойными корками, с умеренным серозным отделяемым (рис. 1).

В правой височной области и на коже живота справа имеются два узла размером 1,0×1,0 см, плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью, безболезненные при пальпации (рис. 2).



Рис. 1. Язвенный дефект в области правой щеки на фоне послеоперационного рубца



А



Б

Рис. 2. Узлы в правой височной области (а) и на коже живота (б)

На коже левого предплечья, на внутренней поверхности верхней трети, имеется гипопигментное пятно округлой формы размером до 2,0 см, переходящее в видимо здоровую кожу (рис. 3).

В области мочек ушей, локтей и коленных суставов симметричная инфильтрация (рис. 4).

На коже туловища, верхних конечностей, бедер наблюдается полное отсутствие пушковых волос. Латеральное разрежение бровей с обеих сторон.

Со стороны периферической нервной системы: при пальпации определяется увеличение локтевого, лучевого, малоберцового и большеберцового нервов с обеих сторон, которые чувствительны при пальпации, подвижные, в виде плотного «шнура».

Снижена температурная чувствительность на руках и ногах (по типу перчаток и носков), ягодиц, живота. Болевая и тактильная чувствительность сохранена.

Проба с горчицей положительная: при аппликации горчицы в течение 30 мин на кожу ягодиц рефлек-



Рис. 3. Гипопигментное пятно на коже левого предплечья (внутренняя поверхность верхней трети)

торная эритема отсутствует; на коже передней поверхности бедер и коленей — практически отсутствует (рис. 5).

Проведена никотиновая проба по Н. Ф. Павлову. Оценка результатов никотиновой пробы осуществлялась через 2, 45, 60 и 90 мин после внутривенного введения раствора никотиновой кислоты. Через 2 мин появилась разлитая эритема на коже лица, которая в последующем распространилась на кожу туловища и конечностей.

В области надбровных дуг, подбородка, левой щеки очаговые инфильтраты стали более выражены («воспаленились»), появилась застойная эритематозная реакция, которая сохранялась более 1,5 ч (рис. 6). Аналогичные изменения наблюдались и на коже груди, живота (рис. 7), спины (рис. 8), ягодиц (рис. 9) и конечностей. Обращала на себя внимание выраженная инфильтрация кожи ягодичных складок (рис. 10).



Рис. 4. Поверхностная инфильтрация в области мочек ушей (а, б) и локтей (в)



Рис. 5. Через 30 мин после аппликации горчичника на кожу ягодиц (а) и передней поверхности бедер (б) рефлекторная эритема отсутствует

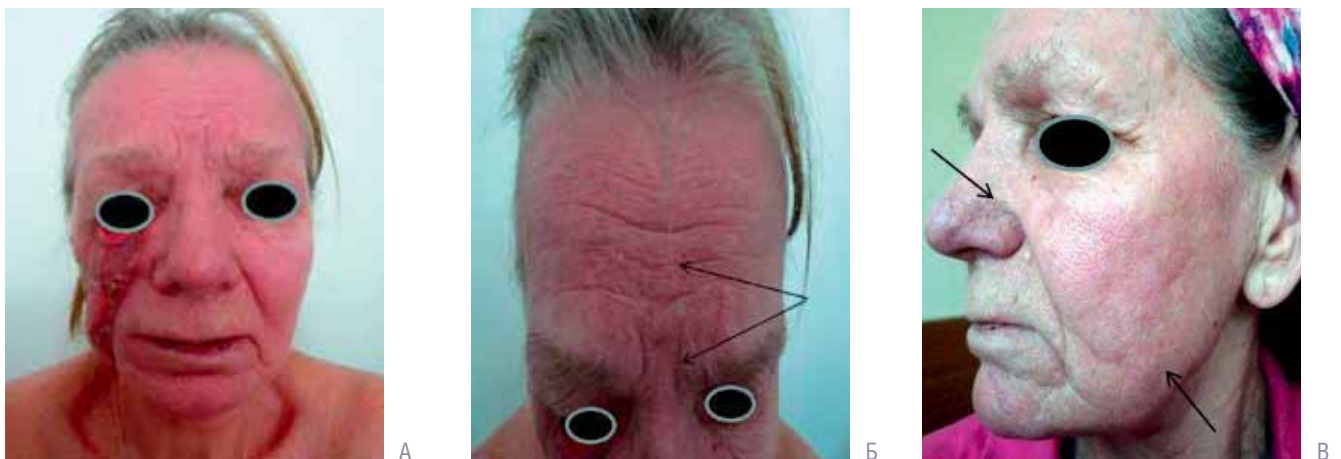
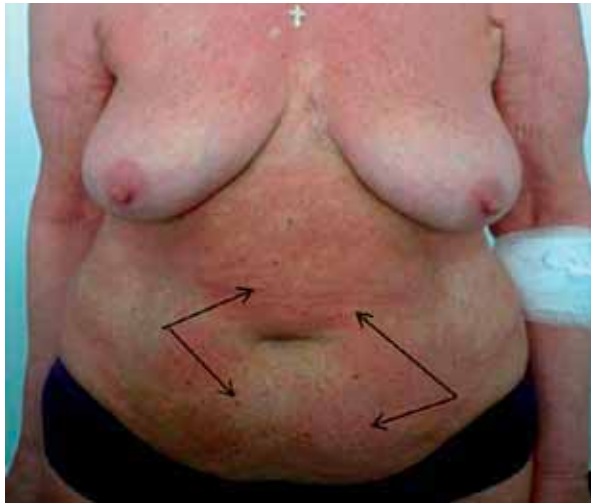
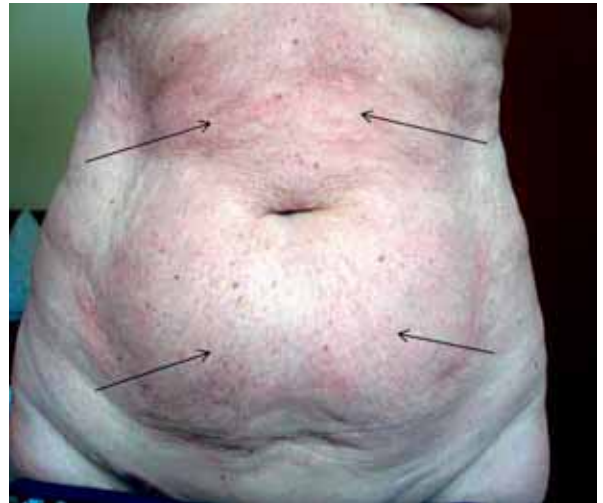


Рис. 6. После введения 1% раствора никотиновой кислоты: а — через 2 мин; б — через 45 мин; в — через 1,5 ч



А



Б

Рис. 7. После введения 1% раствора никотиновой кислоты: а — через 45 мин; б — через 1,5 ч



А



Б

Рис. 8. До (а) и через 60 мин после (б) введения 1% раствора никотиновой кислоты



А



Б



В

Рис. 9. До (а) и через 45 мин (б) и 60 мин (в) после введения 1% раствора никотиновой кислоты

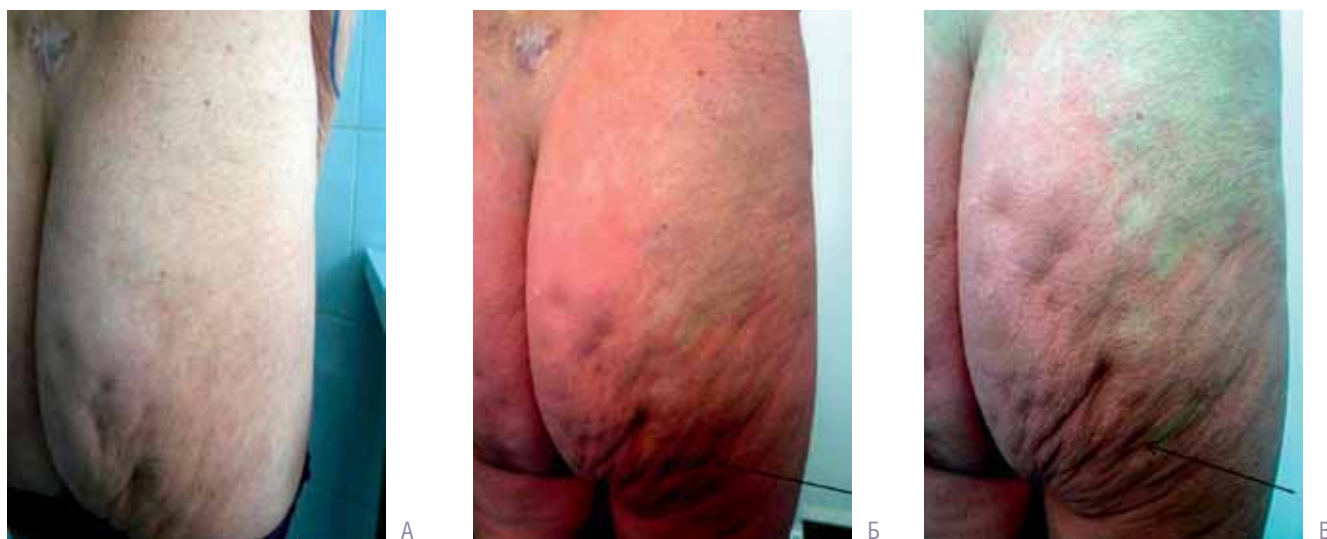


Рис. 10. До (а) и после (б, в) введения 1% р-ра никотиновой кислоты: б — через 45 мин; в — через 60 мин, выраженная инфильтрация ягодичных складок

По данным лабораторных исследований (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимическое исследование крови) клинически значимых изменений не выявлено, результаты исследования на гепатиты и сифилис — отрицательные.

При бактериоскопическом исследовании скарификатов кожи (мочка уха справа и слева, правый и левый локоть, правое и левое колено), соскоба слизистой носа

и отпечатка с очага в области правой щеки обнаружены гомогенные, фрагментированные и в виде зерен кислотоустойчивые микобактерии лепры. Суммарный бактериоскопический индекс 0,7+.

В цитоплазме тканевого макрофага выявляется большое количество зернистых микобактерий в виде палочек и глобул, а также единичные микобактерии, окрашенные в красный цвет (рис. 11).

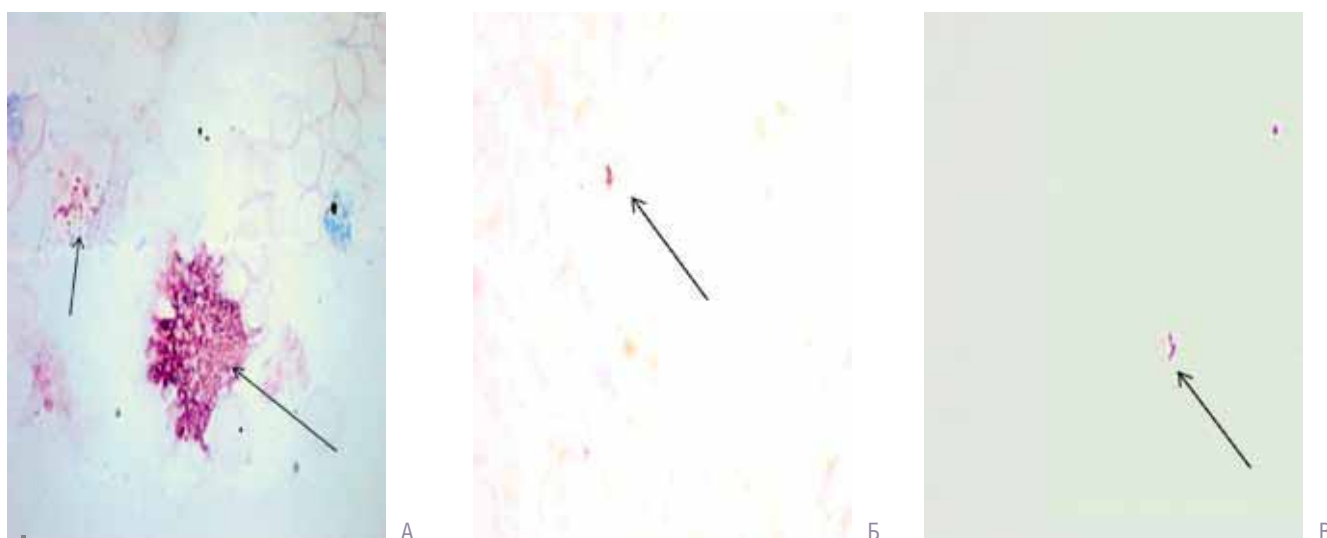


Рис. 11. Окраска по методу Циля–Нильсена, $\times 1000$: а — в цитоплазме клетки выявляется большое количество зернистых микобактерий в виде палочек и глобул, окрашенных в красный цвет; б, в — единичные микобактерии в виде гомогенных палочек, окрашенных в красный цвет

По данным патоморфологического исследования биоптатов, полученных из участков видимо неизменной кожи ягодиц, локтевого сгиба, колена, выявлены идентичные изменения во всех фрагментах — эпидермис с умеренным акантозом, гиперкератозом. Дерма во всех отделах умеренно фиброзирована. В сосочковом отделе дермы значительно выражены признаки солнечного эластоза. В поверхностных отделах дермы периваскулярно — скудные или умеренно выраженные инфильтраты, преимущественно лимфоцитарные. Стен-

ки сосудов незначительно утолщены. В глубоких отделах дермы и в участках подкожной жировой клетчатки отмечаются скудные лимфогистиоцитарные очаговые инфильтраты, а также единичные гигантские клетки (рис. 12). При дополнительной окраске по методу Циля–Нильсена микобактерий ни в одном из фрагментов не выявляется.

Заключение: выявленные изменения могут соответствовать лепре (на фоне проведенного противотуберкулезного лечения).

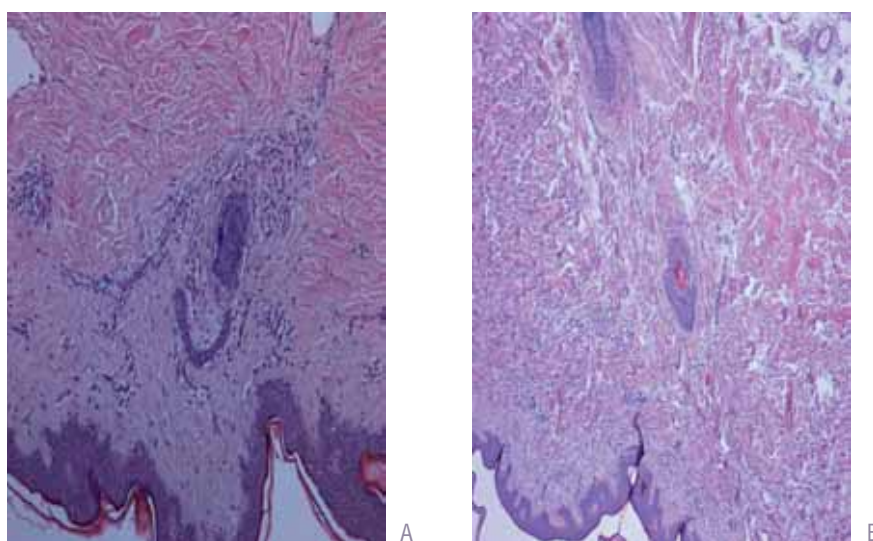


Рис. 12. Патоморфологическое исследование биоптатов кожи: а — периваскулярные преимущественно лимфоцитарные инфильтраты ($\times 100$); б — стенки сосудов незначительно утолщены, лимфогистиоцитарные очаговые инфильтраты, единичные гигантские клетки ($\times 50$)

С целью дифференциальной диагностики с туберкулезом кожи, биоптаты направлены в Институт молекулярной биологии РАН им. В. А. Энгельгардта для анализа на наличие ДНК возбудителя туберкулеза, *M. tuberculosis* complex, микроорганизмов рода *Mycobacterium*. Результаты отрицательные.

В отделе лабораторной диагностики ИППП и дерматозов ФГБУ ГНЦДК Минздрава России 15.05.2017 из полученных биообразцов (скарификаты, соскобы со слизистой носа) были подготовлены суспензии с по-

мощью гомогенизатора TissueLyser II фирмы Qiagen. Выделение ДНК из суспензий было проведено с использованием набора «Проба-НК» («ДНК-технология», Россия) согласно стандартному протоколу производителя.

Анализ клинического материала позволил детектировать накопление флуоресцентного сигнала во всех исследуемых образцах. Диапазон полученных значений ($C_t = 36-38$) указывает на следовое присутствие ДНК *M. leprae* в биоматериале (рис. 13).

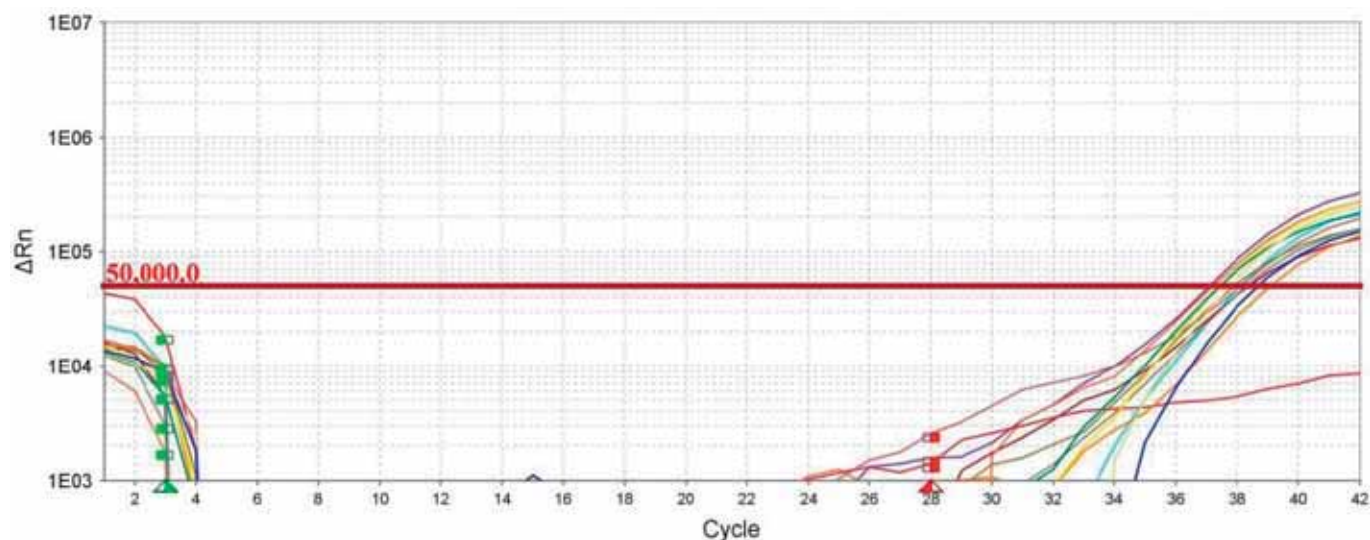


Рис. 13. Кривые изменения интенсивности флуоресцентного сигнала (по оси ординат), отражающие процесс амплификации *M. leprae* в зависимости от количества циклов (по оси абсцисс)

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, данных осмотра и физикального исследования, результатов клинко-лабораторного обследования был установлен диагноз: А30.3. Пограничная лепра, лепра ВВ (лепра мультибациллярная, пограничная форма, активная стадия).

Обсуждение

Нами представлено клиническое наблюдение лепры у пациентки, длительное время наблюдавшейся по поводу туберкулеза кожи. В литературе описаны единичные случаи диагностики лепры, протекающей под «маской» туберкулеза. Так, R. C. Raval и соавт. представили слу-

чай лепры у пациентки 55 лет, наблюдавшейся в течение 6 мес с диагнозом «туберкулез кожи» и получавшей противотуберкулезную терапию с недостаточным эффектом [5]. Кроме того, в литературе представлены случаи сочетания лепры и туберкулеза кожи [6–10].

Лепра может протекать и под «маской» других заболеваний — ангионевротического отека, Т-клеточной лимфомы кожи, актиномикоза, кольцевидной гранулемы, липоидного некробиоза [5, 11]

В описанном нами случае применение никотиновой пробы по Н. Ф. Павлову и комплекса современных лабораторных и инструментальных методов, включая патогистологическое исследование, бактериоскопию, ПЦР, позволило установить правильный диагноз.

Представленное наблюдение свидетельствует, что многообразие клинических проявлений лепры и отсутствие настороженности в отношении этого очень редкого заболевания приводят к поздней диагностике. ■

Литература/References

1. Scollard D. M., Dacso M. M., Abad-Venida M. L. Tuberculosis and Leprosy: Classical Granulomatous Diseases in the Twenty-First Century. *Dermatol. Clin.* 2015;33(3):541–562.
2. Bravo F. G., Gotuzzo E. Cutaneous Tuberculosis. *Clin. Dermatol.* 2007;25(2):173–180.
3. Britton W. J., Lockwood D. N. Leprosy. *Lancet* 2004;363(9416):1209–1219.
4. Barbagallo J., Tager P., Ingleton R. et al. Cutaneous Tuberculosis: Diagnosis and Treatment. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2002;3(5):319–328.
5. Raval R. C. Various Faces of Hansen's Disease. *Indian J. Lepr.* 2012;84(2):155–160.
6. Mandal B. C., Bandyopadhyay G. Leprosy Mimicry of Lupus Vulgaris and Misdiagnosis of Leprosy — a Case Report. *Indian J. Lepr.* 2012;84(1):23–25.
7. Das C. K., Mahapatra A., Das M. M. et al. Coexistence of Cutaneous Tuberculosis (Scrofuloderma) and Hanseniasis — a Rare Presentation. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014;8(2):141–142.
8. Parise-Fortes M. R., Lastória J. C., Marques S. A. et al. Lepromatous Leprosy and Perianal Tuberculosis: a Case Report and Literature Review. *J. Venom. Anim. Toxins Incl. Trop. Dis.* 2014;20:38.
9. Farhana-Quyum, Mashfiqul-Hasan, Ahmed Z. A Case of Lepromatous Leprosy with Co-Existing Tuberculosis Verrucosa Cutis (TVC). *Lepr. Rev.* 2015;86(2):176–179.
10. Dey B., Gochhait D., Prabhakaran N. et al. A Rare Case of Coexistence of Borderline Lepromatous Leprosy with Tuberculosis Verrucosa Cutis. *Case Rep. Infect. Dis.* 2016;2016:1746896.
11. Бурцева Н. Ю., Михеев Г. Н., Ястребов В. В. Пример мимикрии лепры. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2008;(6):38–40. [Burtseva N. Yu., Mikheyev G. N., Yastrebov V. V. An Example of Mimicry of Leprosy. *Rossiiskij Zhurnal Kozhnyh i Venericheskikh Boleznej.* 2008;(6):38–40.]

Информация об авторах

Виктория Геннадьевна Семёнова — директор Сергиево-Посадского филиала Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Арфеня Эдуардовна Карамова — к.м.н., заведующая отделом дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Мария Андреевна Нефёдова — младший научный сотрудник отдела дерматологии Государственного научного центра дерматовенерологии и косметологии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about the authors

Viktoriya G. Semyonova — Head of the Sergiyev Posad Branch of the State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation; e-mail: v.g.semenova@mail.ru

Arfenja E. Karamova — PhD (Medicine), Head of the Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation

Marija A. Nefedova, MD, Junior Scientific Researcher, Department of Dermatology, State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Ministry of Health of the Russian Federation