

LICHEN SCROFULOSORUM – O FORMĂ RARĂ DE TUBERCULOZĂ CUTANATĂ – PREZENTARE DE CAZ

LICHEN SCROFULOSORUM – A RARE FORM OF CUTANEOUS TUBERCULOSIS – CASE REPORT

TEODORA PREDESCU*, IRINA MĂRGĂRITESCU**, MARA MĂDĂLINA MIHAI***,
ANA-MARIA FORSEA***, CĂLIN GIURCĂNEANU***

Rezumat

Lichenul scrofulosorum este o formă rară, paucibacilară, de tuberculoză cutanată. Diagnosticul este dificil, aspectul clinic și histopatologic necesitând diferențierea de alte afecțiuni mai frecvente cum ar fi lichenul plan, lichenul nitidus, sarcoidoza, sifilidele lichenoidale și alte dermatoze granulomatoase de origine infecțioasă. Fiind o formă paucibacilară, bacilii tuberculoși nu sunt de regulă identificați pe mediile de cultură sau la colorațiile speciale, iar tehnicile de identificare rapidă a ADN-ului micobacterian în țesuturi (PCR) au utilitate limitată. Stabilirea diagnosticului de certitudine se bazează pe examenul histopatologic asociat cu confirmarea unei infecții tuberculoase active interne. Ca în toate formele de tuberculoză cutanată, tratamentul lichenului scrofulosorum urmează aceleași principii de tratament ca și tuberculoza pulmonară, ținând cont de extinderea infecției și de statusul imun al pacientului.

Prezentăm cazul unei paciente de 41 de ani diagnosticată cu lichen scrofulosorum după un istoric de 7 ani de erupție persistentă, asimptomatică la nivelul trunchiului și feței, cu multiple interpretări diagnostice și intervenții terapeutice. Cazul prezintă particularități clinico-evolutive și este ilustrativ pentru dificultățile de diagnostic ale acestei forme rare de tuberculoză cutanată, precum și pentru necesitatea de a avea în vedere posibilitatea acestui diagnostic în condițiile în care țara

Summary

Lichen scrofulosorum is a rare, paucibacillary form of cutaneous tuberculosis. Diagnosis is difficult, requiring a differentiation on both, clinical and histopathological appearance, from other common diseases such as lichen planus, lichen nitidus, sarcoidosis, syphilides, lichenoid dermatitis and other granulomatous forms of dermatitis with infectious origin. Being a paucibacillary form, the acid-fast bacilli are not usually identified on bacterial cultures or on special stains, therefore rapid mycobacterial DNA identification (PCR) technique from tissues have limited utility. The diagnosis is based on histopathological examination, associated with the confirmation of active internal TB infection. As in all cutaneous forms of tuberculosis, lichen scrofulosorum treatment follows similar principles as pulmonary tuberculosis infection, while taking into account the infection expansion and the immune status of the patient.

The case presented is of a 41 year old female patient diagnosed with lichen scrofulosorum after a 7-year history of persistent, asymptomatic eruption on trunk and face. During that time the patient received multiple diagnostic interpretations and therapeutic interventions. The case shows clinical course particularities and is illustrative for the diagnostic difficulties of this rare form of cutaneous tuberculosis, as well as for the need to take into account this disease as a possibility, given the fact

* Clinica de Dermatologie Oncologică și Alergologie, Spitalul Universitar de Urgență ELIAS, București, România.

Oncology Clinic of Dermatology and Allergology, University Hospital Emergency ELIAS, Bucharest, Romania.

** Laboratorul de Anatomie Patologică, OncoTeam Diagnostic, Spitalul Monza.

The Morphopathology Laboratory, Diagnosis OncoTeam Hospital, Monza.

*** Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila", București, România.

University of Medicine and Pharmacy "Carol Davila", Bucharest, Romania.

noastră rămâne pe primele locuri în Europa ca incidență a tuberculozei.

Cuvinte cheie: tuberculoză cutanată, lichen scrofulosorum, dermatoză granulomatoasă, IDR.

Intrat în redacție: 15.12.2014

Acceptat: 10.01.2015

that Romania occupies one of the leading positions in Europe's tuberculosis incidence.

Keywords: cutaneous tuberculosis, lichen scrofulosorum, granulomatous dermatitis, IDR.

Received: 15.12.2014

Accepted: 10.01.2015

Introducere

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă, provocată de diferite tipuri de micobacterii, cel mai frecvent fiind incriminat *Mycobacterium tuberculosis*(1). În 2014 s-au înregistrat 8 milioane de noi cazuri de tuberculoză, în timp ce infecția latentă era prezentă la mai mult de o treime din populația lumii(2). Incidența ridicată, contagiozitatea importantă, precum și mortalitatea și morbiditatea semnificativă, au transformat tuberculoza într-o reală problemă de sănătate publică(3).

Tuberculoza cutanată este o formă rară de tuberculoză extrapulmonară, reprezentând doar 1-2% din totalul cazurilor(4)(5). Principalii agenți etiologici ai tuberculozei cutanate sunt *Mycobacterium Tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* și uneori bacilul Calmette-Guerin(1). S-a observat o frecvență mai mare a afectării cutanate la pacienții ce asociază o infecție cu virusul imunodeficienței umane și la cei cu tuberculoză rezistentă la tratament(6).

În România, deși numărul de cazuri de tuberculoză este în scădere, țara noastră continuă să ocupe primul loc în Europa la cele mai multe cazuri de infecții micobacteriene cu 83,72 cazuri la 100 000 de locuitori(7).

Tuberculoza cutanată are un tablou clinic polimorf, dependent de locul de inoculare, de calea de infectare, de statusul imun al pacientului și nu în ultimul rând de virulența micobacteriană(1). Tuberculoza cutanată poate fi determinată atât prin inocularea directă a agentului infecțios, așa cum se întâmplă în șancrul tuberculos și tuberculoza verucoasă, cât și prin răspândirea endogenă, pe cale hematologică, pe cale limfatică, prin continuitate sau prin autoinoculare. Răspândirea pe cale hematogenă sau limfatică este întâlnită în lupus vulgar, tuberculoza miliară acută, goma tuberculoasă. Scrofuloderma și tuberculoza orificială sunt determinate prin infecția din

Introduction

Tuberculosis is a contagious infection, caused by different species of mycobacteria, of which the most frequent is *Mycobacterium tuberculosis* (1). In 2014, 8 million new cases of tuberculosis were reported worldwide, while latent infection was estimated to be present in more than one third in the general population (2). The high incidence, the significant risk of transmission, as well as the important morbidity and mortality associated with this disease, all turn tuberculosis into a primal healthcare issue.

Cutaneous tuberculosis is a rare form of extrapulmonary tuberculosis, representing a proportion of only 1-2% from the total number of reported cases (4) (5). The most important etiological factors of cutaneous tuberculosis are *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis* and, less often, Calmette- Guérin bacillus (1). A higher frequency of cutaneous manifestations was observed in patients with an associated human immunodeficiency virus (HIV) infection and in those suffering from tuberculosis unresponsive to standard treatment (6).

In Romania, although the incidence is decreasing, it continues to occupy the first place in Europe, with the highest number of reported cases in 2013: 83.72 mycobacterial infections per 100000 population (7).

Cutaneous tuberculosis has multiple clinical patterns, depending on the inoculation place, the mode of transmission, the patient's immune status, and, last but not least, the virulence of the mycobacterial strains (1). Cutaneous tuberculosis may be caused both by the direct inoculation of the infectious bacilli, as in the case of tuberculous chancre and verrucous tuberculosis, as well as by endogenous dissemination, both lymphatic or hematogenous, by continuity, contiguity, or autoinoculation. The hematogenous or lymphatic spread is found in lupus vulgaris, acute miliary

aproape în aproape de la un focar de vecinătate de la nivelul ganglionilor limfatici sau oaselor și respectiv al orificiilor nazal, bucal sau anal (1)(8).

Tuberculidele reprezintă o categorie specială și heterogenă de tuberculoze cutanate, paucibacilare, întâlnite la indivizii cu grad înalt de hipersensibilitate la *Mycobacterium tuberculosis*, și asociate cu infecții tuberculoase active. Tabloul lor clinic este polimorf, incluzând formele: lichen scrofulosorum, tuberculide papulo-necrotice, eritemul indurat Bazin. Absența bacililor se poate explica fie prin distrugerea rapidă a micobacteriilor, fie prin faptul că la nivelul pielii ajung numai produșii de metabolism ai acestora, ce acționează pe un tegument hiperreactiv(9). Până în momentul de față nu a fost elucidat mecanismul de producere al acestor leziuni cutanate.

Lichenul scrofulosorum este considerat cea mai rară formă de tuberculide. A fost descris pentru prima dată în 1860 de Hebra(10). Din punct de vedere clinic se caracterizează prin papule perifoliculare, de culoarea tegumentului sau roșiatică, cu diametrul între 0,5-3 mm, cu suprafață netedă sau discret scuamoasă, uneori cu tendință la confluaire, localizate cu predilecție la nivelul trunchiului, axilelor și membrelor. Este frecvent asociat cu alte focare de tuberculoză activă. Din punct de vedere histopatologic se observă granuloame tuberculoide superficiale. Culturile celulare pe medii specifice sunt negative. Diagnosticul diferențial poate fi dificil, datorită asemănării acestuia cu lichenul plan, lichenul nitidus, sifilidele lichenoide și uneori cu formele micropapulare de sarcoidoză(11). La fel ca în celelalte forme tratamentul este reprezentat de terapia combinată tuberculostatică.

Acest articol prezintă un caz de tuberculoză cutanată forma lichen scrofulosorum, particular prin evoluție și dificultățile de diagnostic diferențial.

Prezentare de caz

O pacientă în vârstă de 41 de ani, fără antecedente patologice semnificative, s-a prezentat în clinica noastră în iulie 2014 pentru o erupție papuloasă, diseminată, asimptomatică, persistentă la nivelul extremității cefalice și membrelor inferioare.

tuberculosis, and tuberculous gumma. Scrofuloderma and orificial tuberculosis are caused by the infectious spread through continuity and contiguity from a close site of infection, such as the lymph nodes or the bones, to the adjacent tissues, and finally to the nasal, oral or anal orifices (1) (8).

Tuberculids represent a special and heterogeneous category of cutaneous tuberculosis, a paucibacillary subtype, encountered in individuals with a higher sensitivity to *Mycobacterium tuberculosis*, associated with other sites of active tuberculosis. The clinical picture is polymorphous and includes the following cutaneous manifestations: lichen scrofulosorum, papulonecrotic tuberculids, and erythema induratum of Bazin. The absence of bacilli may be explained either by the rapid immune removal of mycobacteria or by the unique involvement in the disease pathogenesis of bacterial metabolic products, and not the bacteria *per se*, in the skin of hyperreactive individuals (10). Until now, the pathogenic mechanism of these skin lesions has not been elucidated.

Lichen scrofulosorum represents the rarest form of cutaneous tuberculosis. It was described for the first time in 1860 by Hebra (11). Clinically it is characterized by skin-coloured or reddish perifollicular papules, with a diameter of 0.5-3 mm, with a smooth surface or slightly scaly, sometimes with the tendency to confluence in larger plaques, localised on the trunk, axillae and limbs. It is frequently associated with other sites of active tuberculosis. Histopathologically, tuberculous granulomas in the upper dermis are characteristic. Bacterial cultures on specific media are negative. Differential diagnosis may be difficult, due to the clinical similarities with lichen planus, lichen nitidus, lichenoid secondary syphilis, and with the rare form of micropapular cutaneous sarcoidosis (12). As well as in the other types of tuberculosis the treatment is represented by the standard tuberculostatic regimen.

In this article we aim to present a rare case of cutaneous tuberculosis, the subtype of lichen scrofulosorum, with interesting particularities both in the progression of the disease as well as in the difficulties encountered in the differential diagnosis.

Anamnesic, afecțiunea cutanată a debutat în urmă cu 7 ani sub forma unor papule roșiatice, asimptomatice, localizate la nivelul coapselor, feselor și pleoapei ochiului stâng, cu extindere lentă. Pacienta s-a prezentat în repetate rânduri la consultații dermatologice, în urma cărora s-a emis un diagnostic clinic inițial de granulom inelar, pentru care s-a recomandat terapie topică corticosteroidiană; aceasta nu a avut însă rezultate semnificative. Pacienta a mai urmat tratament local cu tacrolimus 0,1%, întrerupt în urma dezvoltării intoleranței la acest produs și o cură sistemică cu enoxaparină (Clexane®). S-au practicat două biopsii cutanate în anii 2009, respectiv 2010, cu un prim diagnostic de sarcoidoză cutanată, infirmat însă de cel de al doilea examen histopatologic, care a ridicat suspiciunea de lichen nitidus. În anul 2009 s-a practicat testare cutanată la tuberculină, cu un IDR slab pozitiv, în timp ce radiografia pulmonară nu a prezentat modificări. În anul 2014 o nouă biopsie de la nivelul leziunilor progresive de la nivel fesier aduce în discuție diagnosticul de xantogranulom.

Istoricul personal și familial a fost negativ pentru boli dermatologice sau pentru tuberculoză pulmonară sau extrapulmonară.

La momentul internării pacienta s-a prezentat în stare generală bună, afebrilă, fără simptome și semne patologice la examenul clinic general. Examenul dermatologic a relevat mici papule eritemato-violacee, lucioase, gălbui la vitropresiune, bine delimitate, unele confluate în plăci, asimptomatice, diseminate la nivelul antebrațelor, feselor și coapselor (fig. 1)(fig. 2), precum și discrete la nivelul pleoapelor, piramidei nazale și pavilionului urechii.

Testele de laborator efectuate pe parcursul internării au inclus: hemograma fără modificări semnificative, cu excepția unei discrete macrocitoze, însă fără alți markeri de anemie; probe hepatice și renale în limite normale; sindrom biologic inflamator absent; coagulogramă în limite normale; proteina C reactivă, factor reumatoid, ASLO – negative; serologie sifilis și *Borrelia burgdorferi* negativă. De asemenea, s-a dozat angiotensin convertaza ale cărei valori au fost în limite normale.

În vederea unei investigații complete, s-au efectuat examenele microbiologice pentru

Case report

Medical history revealed the onset of the skin disease 7 years ago when redish, asymptomatic papules appeared on the patient's thighs, gluteal regions and on the left eyelid, slowly progressing over time. The patient repeatedly sought medical attention, being initially diagnosed with granuloma annulare and treated with topical corticosteroids, but without any significant improvement. Moreover, the patient followed topical treatment with tacrolimus 0.1%, but an allergic skin reaction led to therapy cessation. A systemic therapeutic cure with enoxaparin (Clexane®) led to significant improvement, although this approach was never repeated.

Two skin samples were taken by punch biopsy in 2009 and 2010. While the first histopathologic report suggested a diagnosis of cutaneous sarcoidosis, the second result was different, with a suspicion of lichen nitidus. In 2009, a tuberculin skin test was also performed, with a weak positive result of the intradermal reaction, while a chest radiography did not show any evidence of pulmonary pathological changes. In 2014 the biopsy was repeated, with a histopathologic diagnosis of xanthogranuloma.

The personal and the family history did not reveal the presence of skin diseases or tuberculosis neither pulmonary or extrapulmonary.

At admission the patient was in a general good health status, afebrile, conscious, without any pathological signs or symptoms present during physical examination. The skin examination revealed the presence of multiple red-purple, shiny papules, which turned yellow at diascopy, with clearly defined borders, some of them confluent in plaques, asymptomatic, disseminated on the forearms, thighs and gluteal regions (fig. 1)(fig. 2), as well as discrete lesions on the eyelids, nose and earlobes.

The following laboratory test results were analyzed: the complete blood count did not show any significant changes, with the exception of a discrete macrocytosis, in the absence of other markers of anemia; liver and kidney function tests were in normal ranges; biological inflammatory sindrom absent; normal ranges of coagulogram; C-reactive protein, rheumatoid factor and ASLO were also negative; serological tests for *Treponema pallidum* and *Borrelia*



Fig. 1. Multiple papule roșiatice cu tendință la confluență în plăci
Fig. 1. Multiple confluent red papules and plaques



Fig. 2. Multiple plăci localizate la nivel fesier
Fig. 2. Multiple plaques localised on the gluteal region

evidențierea unor potențiale focare infecțioase (urocultură, exudat faringian, exudat nazal), dar care au fost negative. Testarea cutanată la tuberculină a prezentat o valoare a IDR de 9mm (fig. 3). Testarea prin QuantiFERON a fost negativă. Radiografia toracică a decelat o importantă scolioză toracală, fără leziuni pleuro-pulmonare acute.

Pe parcursul internării s-au prelevat 3 piese bioptice noi de la nivelul leziunilor cutanate de pe coapse care au fost înaintate spre examenul histopatologic și respectiv bacteriologic.

Examenul histopatologic a relevat o dermatită perivasculară superficială și profundă, perianexială, lichenoidă, cu limfocite și histiocite, cu următoarele caracteristici: infiltrat inflamator limfohistiocitar bogat, dispus lichenoid la nivelul dermului papilar și reticular superficial, care umple și distinde papilele dermice pe toată lungimea biopsiei (5 mm microscopic); infiltrat alcătuit din limfocite imixtionate cu histiocite, histiocite epitelioidă cu tendință pe alocuri de grupare în mici colecții și câteva celule gigante multinucleate tip Langhans; infiltrat cu limfocite, histiocite și numeroase plasmocite dispus perivascular și perianexial (perifolicular, periecrin, perineural); ușoară acantoză; discretă excitoză cu limfocite; strat cornos de aspect normal (fig. 4) (fig. 5) (fig. 6). Pe baza acestor modificări s-a emis diagnosticul histopatologic de lichen scrofulosorum.

Culturile efectuate din materialul biptic au fost negative.

burgdorferi did not suggest the presence of infection. Also, normal values of angiotensin convertase were detected.

In order to perform a thorough investigation of the patient and to exclude any potential infectious etiologies, various sites were sampled for microbiological testing (nasal and pharyngeal exudate, urine), all yielding negative results. Tuberculin skin test revealed an intradermal reaction with a value of approximately 9 mm (fig. 3). QuantiFERON testing was negative. Chest radiography did not reveal acute pleural or pulmonary findings.

During the patient's hospitalization, 3 punch biopsies were sampled from thigh lesions and sent for histopathological and microbiological examination.

The histopathological examination revealed superficial and deep perivascular and periadnexal lichenoid dermatitis, with lymphocytes and histiocytes, with the following characteristics: a rich inflammatory limpho-histiocitary infiltrate, with a lichenoid disposition, in the papillary and the superficial reticular dermis, which fills and expands dermal papillae, on the full length of the biopsy (5 mm); the infiltrate is composed of lymphocytes mixed with histiocytes, with the tendency of some epitelioid histiocytes to form small aggregates and with some Langhans multinucleated giant cells; perivascular and periadnexal infiltrate (perifollicular, periecrine, perineural) with lymphocytes, histiocytes, and numerous plasmocytes;

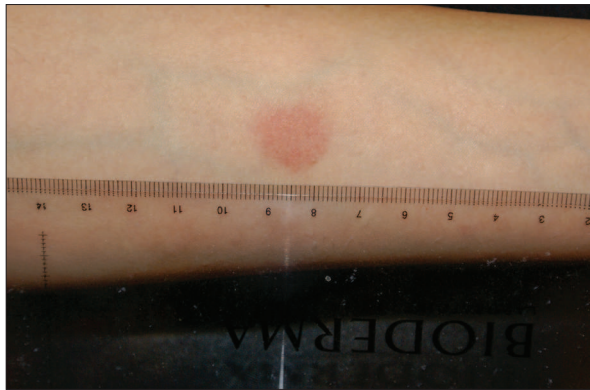


Fig. 3. Testare cutanată la tuberculină cu IDR pozitiv
Fig. 3. Tuberculin test with positive intradermal reaction



Fig. 4. La magnificație joasă se observă o dermatită perivasculară și perianexială lichenoidă (HE, 25x)
Fig. 4. At low magnification we noticed a perivascular and periadnexal lichenoid dermatitis (HE, 25x)

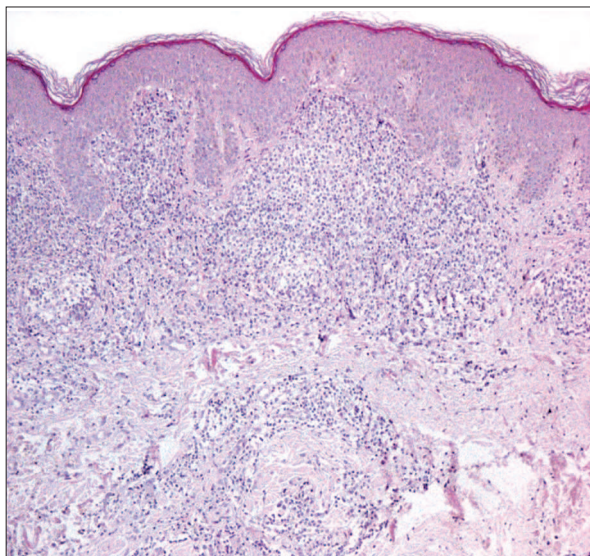


Fig. 5. Infiltratul inflamator umple și distinde papilele dermice și înconjoară o unitate pilosebacee (HE, 50x)
Fig. 5. The inflammatory infiltrate fill and distend the papillary dermis and surrounds the pilosebaceous unit (HE, 50x)

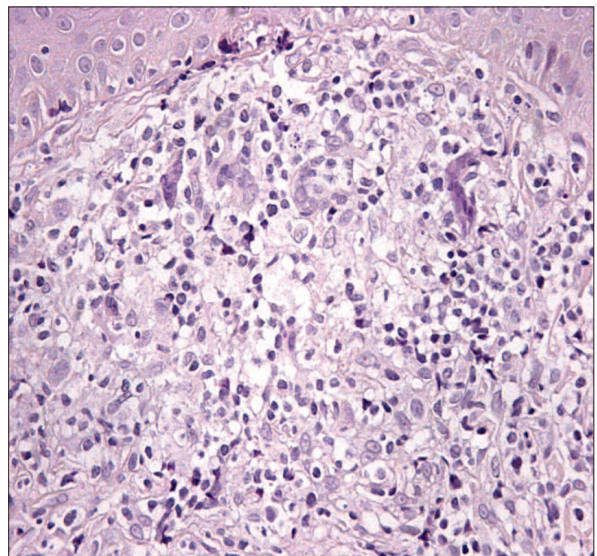


Fig. 6. Infiltratul este alcătuit din histiocite epitelioidă cu tendință de grupare, câteva celule gigante multinucleate și limfocite (HE, 200x).
Fig. 6. The inflammatory infiltrate consists of multinucleated giant cells, lymphocytes and epithelioid histiocytes which have the tendency to group together (HE, 200x).

Pe baza datelor clinice coroborate cu cele histopatologice s-a emis diagnosticul de tuberculoză cutanată, forma lichen scrofulosorum. În septembrie 2014 a fost inițiată terapia combinată cu Isoniazidă 300mg/zi, Rifampicină 600mg/zi, Pirazinamidă 2000mg/zi și Etambutol 1600mg/zi timp de două luni, cu reducerea ulterioară a schemei terapeutice (Isoniazidă 900mg/zi și Rifampicină 600mg/zi), cu evoluție lent

mild acanthosis; discrete exocytosis with lymphocytes; normal staturm corneum (fig. 4) (fig. 5) (fig. 6). Based on these findings, the histopathological diagnosis of lichen scrofulosorum was issued. Culture growth performed from bioptic samples were negative.

Based on the clinical data, together with the histopathological results we established the

favorabilă. Reevaluarea dermatologică după 6 luni de tratament a relevat leziuni la nivelul feselor și coapselor în regresie, aplatizate, cu reducerea eritemului și discretă hiperpigmentare. Leziunile de la nivelul feței, periorbital, au avut inițial o discretă progresie în momentul reducerii schemei de tratament tuberculostatic, urmată apoi de stabilizare, sub tratament adjuvant cu dermatocorticoizi.

Discuții

Tuberculoza cutanată rămâne o afecțiune cutanată rară, dar care ridică probleme semnificative de diagnostic și tratament, în cadrul unui spectru larg de forme clinice. Formele multibacilare, în care numărul de bacili poate fi detectat ușor în țesutul cutanat, cum ar fi șancrul tuberculos, scrofuloderma, tuberculoza orificială, tuberculoza miliară acută și goma tuberculoasă, pot fi diagnosticate cu mai multă ușurință prin examene microbiologice(12). Cultura micobacteriană Lowenstein-Jensen reprezintă standardul de aur pentru determinarea infecției active și permite diferențierea formelor de *M. Tuberculosis* de alte micobacterii și stabilirea sensibilității la antibiotice(13). Metodele speciale de colorare (Ziehl-Neelson) pentru identificarea bacililor acid alcoolo-rezistenți este de asemenea utilă în cazul formelor multibacilare.

În schimb, în formele paucibacilare, în care bacili sunt rari sau chiar absenți la examenul histopatologic și care includ tuberculoza verucoasă, lupusul vulgar, eritemul indurat Bazin, lichenul scrofulosorum și tuberculidele papulo-necrotice diagnosticul etiologic este dificil, mai ales în absența unor focare interne active de tuberculoză(12).

Am prezentat cazul unei paciente cu formă de lichen scrofulosorum, una din cele mai rare forme de tuberculoză cutanată a cărui frecvență în cadrul spectrului clinic al tuberculozei cutanate este de doar 6,8%(14). Cu toate acestea, în două studii efectuate pe 142 respectiv 103 pacienți, lichenul scrofulosorum a fost prezent într-un procent de 25,5% respectiv 33%(15)(16). Numărul mic de studii efectuate până în prezent face dificilă stabilirea cu exactitate a incidenței acestuia în cadrul tuberculozelor cutanate.

diagnosis of cutaneous tuberculosis, the subtype lichen scrofulosorum. In september 2014, the tuberculostatic regimen with Isoniazid 300mg/day, Rifampicin 600mg/day Pyrazinamide 2000mg/day and Ethambutol 1600mg/day was initiated and maintained for 2 months, followed by the reduction of the therapeutical agents to Isoniazid 900mg/day and Rifampicin 600mg/day alone, with favorable results. After 6 months of treatment, at the dermatologic reevaluation, the patient presented with skin lesions, localised on the gluteal region and on the thighs, with an improved appearance, in regression, with a reduction of the erythema and with discrete hyperpigmentation. The palpebral facial lesions had a mild progression at the reduction of the tuberculostatic regimen, followed by stabilization under dermatocorticoid topical treatment.

Discussions

Cutaneous tuberculosis a rare skin disease, which raises significant issues of diagnosis and therapeutic approach, with a large spectrum of clinical manifestations. The multibacillary forms can be diagnosed without difficulty by microbiological examination, because the bacilli can be easily determined in the cutaneous tissue samples. This is the case of tuberculous chancre, scrofuloderma, orificial tuberculosis, acute miliary tuberculosis, and tuberculous gumma. Special stains, such as Ziehl Neelsen, allow the identification of acid-alcohol resistant bacillus and are useful in the case of multibacillary infection. The bacterial culture on the selective media Lowenstein-Jensen represents the gold standard in the diagnosis of an active infection and allows the identification of *M. tuberculosis* subspecies and their susceptibility to antibiotics (12).

On the other hand, paucibacillary forms, with rare or even absent bacilli at histopathological examination, include verrucous tuberculosis, lupus vulgaris, erythema induratum of Bazin, lichen scrofulosorum, and papulo-necrotic tuberculids (13). Their diagnosis is more difficult, particularly when internal active sites of tuberculosis are absent.

We presented the case of a patient diagnosed with lichen scrofulosorum, a rare manifestation

Lichenul scrofulosorum este frecvent întâlnit la copii și la adolescenți. Datele din literatură au arătat o frecvență mai mare a lichenului scrofulosorum la tineri, formele prezente la adult fiind raportate foarte rar. Majoritatea cazurilor, circa 84%, apar la pacienții sub 15 ani, cu o ușoară predominanță a sexului masculin(17). În cazul nostru, pacienta avea 34 de ani la momentul apariției primelor leziuni cutanate.

Localizarea predilectă a lichenului scrofulosorum este la nivelul trunchiului(17). Au fost descrise însă cazuri cu localizări la nivelul feței(18), membrelor, palmo-plantar(19) și genital (20)(21). În ceea ce privește localizarea erupției cutanate, cazul prezentat este particular, deoarece pe lângă localizările de elecție ale lichenului scrofulosorum, pacienta a prezentat multiple papule la nivelul piramidei nazale, pleoapelor și pavilionului urechii.

Lichenul scrofulosorum este o formă paucibacilară, baciliile tuberculoși nefiind aproape niciodată identificați pe mediile de cultură sau la colorațiile speciale, ceea ce limitează utilitatea acestor investigații. Tehnicile moderne de amplificare a acizilor nucleici (PCR) permit identificarea rapidă a ADN-ului micobacterian în țesuturile afectate. Testul are valoare diagnostică în condițiile în care, la nivelul leziunilor cutanate, există descărcare de ADN micobacterian(22). Lichenul scrofulosorum, fiind o formă paucibacilară, utilitatea PCR-ului este mult limitată. În literatură sunt citate doar două cazuri de lichen scrofulosorum la care s-a putut identifica ADN-ul micobacterian(23)(24).

Testarea cutanată la tuberculină este un test de depistare a persoanelor cu sensibilitate la *M. Tuberculosis*, și constă în injectarea intradermică a 5 unități de tuberculină, cu urmărirea reacției locale la inoculare(25). Rezultatele sunt citite la 48-72 de ore de la inoculare, fiind considerate pozitive în cazul unei indurații mai mari de 5mm. În literatură LS este frecvent asociat cu un IDR la tuberculină intens pozitiv (mai mare de 18mm)(17). Cu toate acestea au fost citate cazuri cu rezultate negative la testarea cu tuberculină(26)(24). Testarea la QuantiFERON reprezintă o tehnică modernă și rapidă ce permite stabilirea expunerii la micobacterii. Pentru efectuarea ei este necesară o probă din sângele pacientului, iar interpretarea ei depinde de

of skin tuberculosis, with a frequency of 6,8% in the spectrum of cutaneous tuberculosis (14). Nevertheless, in 2 clinical studies conducted on 142 and, respectively, 103 patients, lichen scrofulosorum was diagnosed in 25.5%, respectively 33% of the cases (15) (16). The small number of studies conducted so far makes it difficult to accurately determine the incidence of cutaneous tuberculosis.

Lichen scrofulosorum is frequently found in children and adolescents. Data from the scientific literature showed a higher frequency of lichen scrofulosorum in young individuals, the adult disease being rarely reported. Most cases, approximately 84%, occur in patients under 15 years, with a male predominance (15). In our case, the patient was 34 years old at the time of the first appearance of skin lesions.

The election site of lichen scrofulosorum is on the trunk (17). Several other distributions were reported, with skin lesions localised on the face (18), on the limbs, palms and soles, and on the genital region (20) (21). The particularity of the presented case resides in the atypical distribution of the skin lesions. In addition to the election sites of lichen scrofulosorum, the patient presented multiple papules on the eyelids, nose and earlobe.

Lichen scrofulosorum is a paucibacillary form of cutaneous tuberculosis since the mycobacteria are almost never identified with special stains or by microbial culturing, confining the usefulness of these investigations. Modern molecular diagnosis techniques, such as Polymerase Chain Reaction, allow a rapid identification of mycobacterial DNA in the affected tissues. The test has a diagnostic value, if there is a release of bacterial DNA in the skin lesions. In lichen scrofulosorum, a paucibacillary infection, the utility of PCR may be questioned. In the scientific literature only 2 reported cases of lichen scrofulosorum had positive mycobacterial DNA in the sampled tissues (22)(23).

Tuberculin skin test screens for individuals with a higher susceptibility to *M. tuberculosis*, and consists in the intradermal injection of 5 units of tuberculin and the evaluation of the reaction at the site of inoculation (25). The results are read 48-72 h after the inoculation and are considered positive if the induration has a diameter larger

cantitatea de γ -interferon eliberată de limfocitele sensibilizate(13). În literatură, în cazurile de lichen scrofulosorum sunt citate atât rezultate pozitive (27) cât și negative (28) la testarea la QuantiFERON.

Studiile clinice realizate până în prezent au evidențiat o asociere în 72% din cazuri a lichenului scrofulosorum cu alte focare tuberculoase profunde. În o treime din cazuri pacienții au prezentat limfadenopatie tuberculoasă, urmată de tuberculoză pulmonară și cerebrală(17). Pentru identificarea focarelor infecțioase profunde sunt necesare investigații suplimentare sangvine, urinare, probe microbiologice de spută, radiografie toracică și tomografie computerizată osoasă. În cazul pacientei noastre culturile microbiologice și investigațiile imagistice nu au evidențiat potențiale focare tuberculoase active. Într-un studiu efectuat pe un lot de 39 pacienți cu lichen scrofulosorum, s-a observat că în 28% nu a fost identificat un focar infecțios profund(17).

Diagnosticul este adeseori întârziat din cauza similitudinilor clinice cu alte leziuni cutanate precum lichen plan, lichen nitidus, sifilide lichenoide sau forma micropapuloasă de sarcoidoză.

Standardul de aur în stabilirea diagnosticului de certitudine este reprezentat, prin urmare, de examenul histopatologic, în asociere cu confirmarea unei infecții tuberculoase active interne. La examenul histopatologic se evidențiază, în cazul LS, granuloame epiteloide localizate la nivelul dermului papilar și perivascular. Granuloamele sunt compuse din histiocite epitelioid, cu nuclei mari și citoplasmă intens eosinofilică, celule gigant multinucleate de tip Langhans și limfocite mici situate în periferie. Frecvent este prezent și un infiltrat inflamator, dispus atât în dermul superficial cât și în cel profund(27). În majoritatea cazurilor nu există modificări epidermice, iar granulomul cu necroză centrală este excepțional(29). Diagnosticul diferențial histopatologic este larg, incluzând lichen nitidus, sifilide, bruceloză, leishmanioză cutanată cronică, infecții micobacteriene atipice. Histopatologic diagnosticul poate fi dificil, aspectul de dermatită granulomatoasă necesitând corelații clinico-patologice aprofundate. În cazul pacientei noastre, primele biopsii au

than 5 mm. The QuantiFERON test is a modern technique that allows a rapid determination of the exposure to mycobacteria. In order to perform the test, a blood sample should be collected from the patient. The interpretation depends on the amount of γ -interferon released by the lymphocytes. QuantiFERON testing in specialized literature however, is associated with both positive (27) and negative results (28). Clinical trials completed to date have shown an association in 72% of cases of lichen scrofulosorum with other active sites of deep tuberculosis. One third of cases presented tuberculous lymphadenopathy, followed by pulmonary and cerebral tuberculosis (17). In order to identify deeper sites of infection further investigations, including blood count, renal function, microbiological examination of the sputum, chest X-ray and Computed Tomography scan of the bones should be performed. However, in the presented case the microbiological studies and the imaging investigations did not reveal active sites of infection.

The golden standard for diagnosis is represented, therefore, by histopathological examination, in association with confirmation of other internal active tuberculosis infection sites. In case of LS, histopathological examination reveals epithelioid granulomas localized in the papillary dermis and perivascular. The granulomas are composed of epithelioid histiocytes with intense eosinophilic cytoplasm and large nuclei, giant multinucleated Langhans cell type and small lymphocytes located in the periphery. Frequently, an inflammatory infiltrate is present, in the upper and lower layers of the dermis (27). In most cases there are no epidermal changes and granuloma with central necrosis is very rare (28). Histopathological differential diagnosis is broad and includes lichen nitidus, syphilides, brucellosis, chronic cutaneous leishmaniasis, cutaneous infection with atypical mycobacteria. Histopathologic diagnosis can be difficult, with granulomatous dermatitis requiring thorough clinicopathological correlations. In our patient case, the first biopsy presented histopathological changes interpreted as sarcoidosis, lichen nitidus, but also as xantogranulom. Lichenoid secondary syphilis

prezentat modificări histopatologice interpretate ca sarcoidoză, lichen nitidus și respectiv xantogranulom. Sifilidele lichenoide ar fi putut fi luate în considerare, prin prezența a numeroase plasmocite, alături de infiltratul granulomatos. Totuși, absența neutrofilelor, a acantozei psoriaziforme și a modificărilor vasculare fac luesul secundar mai puțin probabil. Afectarea de către infiltratul limfocitar și granulomatos a tuturor papilelor dermice pe toată lungimea biopsiei și dispunerea și perianexială a acestuia nu au fost în favoarea unui lichen nitidus.

Patogenia LS nu este complet elucidată, însă mulți autori sunt de părere că acest proces este întâlnit la pacienții cu reactivitate anormală la tuberculină, ce asociază și un focar infecțios profund. De la nivelul focarului infecțios, are loc o diseminare pe cale hematogenă, capabilă să producă hiperreactivitate, urmată de formarea de complexe antigen-anticorp, care pot induce o reacție de hipersensibilitate de tipul IV, determinând granulomul tuberculos. Rezultatele negative la testarea la tuberculină raportate în unele cazuri de lichen scrofulosorum sunt interpretate de unii autori ca fiind expresia variabilității în timp a statusului imun al pacientului(19).

Tuberculoza cutanată, urmează aceleași principii de tratament ca și tuberculoza pulmonară, ținând cont și de extinderea infecției și de statusul imun al pacientului. Prima linie de tratament este reprezentată de terapia combinată. Medicamentele cel mai frecvent folosite sunt Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida și Etambutol. Tratamentul chimioterapic se desfășoară pe o perioadă de 6-9 luni și este divizat în două faze: o fază rapidă sau bactericidă, cu scopul de a reduce rapid încărcătura bacteriană și o a doua fază menită să sterilizeze complet focarele infecțioase(30). După primele opt săptămâni de tratament, pacienții nu mai sunt considerați contagioși, însă continuarea tratamentului sistemic este obligatorie. Răspunsul la tratament este evaluat pe baza examenului clinic.

În ceea ce privește atitudinea terapeutică din cazul prezentat, pacienta a beneficiat de terapie combinată tuberculostatică, cu controlul periodic al funcției hepatice, renale și evaluare oftalmologică. Terapia a fost inițiată în septembrie 2014, cu evoluție lent favorabilă, dar

could be taken into account, due to the presence of numerous plasma cells, together with a granulomatous infiltrate. However, the absence of neutrophils, of psoriasiform acanthosis and vascular changes make secondary syphilis less possible. Damage caused by lymphocyte and granulomatous infiltration of all dermal papillae on the entire biopsy length, but also its perianexial arrangement were not in favor of lichen nitidus.

The pathogenesis of lichen scrofulosorum is not completely elucidated, although many authors believe that this disease develops in patients with tuberculin hyperreactivity, who also present deeper sites of infection. From the infectious site, the hematogenous spread of bacteria enables them to cause immune hyperreactivity, followed by the formation of antigen-antibody complexes, which may induce a Type IV hypersensitivity reaction, causing tuberculous granulomas. Negative results of tuberculin skin test, reported in some cases, were interpreted by some authors as an expression of patients immunological status variability in time (19).

Cutaneous tuberculosis follows the same therapeutical principles as in pulmonary tuberculosis, taking into account the extension of the infection and the patient's immune status. The first line in treatment is the combination therapy. The drugs most commonly used are Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamide and Ethambutol. Chemotherapy is conducted for a period of 6-9 months and is divided into two parts: the rapid or bactericidal phase, in order to rapidly reduce the bacterial load, and the second phase aimed to completely sterilize the infectious sites (27). After eight weeks of treatment, the patients are no longer considered contagious, but further systemic treatment is mandatory. Treatment response is clinically evaluated.

Regarding the therapeutic approach of the presented case, the patient received tuberculostatic therapy, with periodical monitoring of the renal and liver function, and repeated ophthalmological evaluation. The therapy was initiated in september 2014 with a slow clinical improvement, with lesions persisting especially on face region. Studies show that a favorable course of lichen scrofulosorum, with the

cu remanența leziunilor în special la nivelul feței. În literatură, evoluția favorabilă cu rezoluția leziunilor de tip lichen scrofulosorum la 6-8 săptămâni de tratament este descrisă(17). În schimb au fost raportate cazuri de apariție a LS la câteva săptămâni după inițierea tratamentului antituberculos pentru o infecție sistemică. Acest fenomen poate fi corelat cu natura imunogenică a LS, ce reprezintă o manifestare de hipersensibilitate la prezența antigenului micobacterian, distrugerea masivă a bacililor tuberculoși în alt focar putând alimenta un răspuns imun celular crescut la nivel cutanat(27). Acest lucru ar explica remiterea rapidă a leziunilor cutanate la pacienții cu multiple focare tuberculoase.

Concluzii

Cazul prezentat este ilustrativ pentru dificultățile de diagnostic și tratament, precum și pentru variațiile individuale de aspect, status imun și evoluție în tuberculoza cutanată. Diagnosticul de certitudine al lichenului scrofulosorum este adeseori întârziat datorită rarității acestei manifestări cutanate, cât și datorită diagnosticului diferențial complex. Prezența unor leziuni papuloase și granulomatoase persistente, rezistente la terapiile clasice ar trebui să conducă spre un astfel de diagnostic. De asemenea, acest diagnostic trebuie avut în vedere în mod particular în țara noastră, unde incidența și prevalența TBC se mențin la cote ridicate.

Mențiune: Autoarea Mara Mădălina Mihai este implicată în proiectul POSDRU/159/1.5/S/141531, intitulat „Dezvoltarea resurselor umane- doctoranzi și postdoctoranzi - pentru cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”.

resolution of the disease, occurs in 6-8 weeks of treatment (17). On the other hand, some reports present patients who developed lichen scrofulosorum several weeks after initiation of tuberculostatic treatment for systemic infection. This can be correlated with the immunogenic nature of lichen scrofulosorum: a massive mycobacterial destruction in another site of infection leads to a hypersensitivity response to the released antigens, with an increased cellular immune response in the skin. This would explain the rapid remission of cutaneous lesions in patients with multiple sites of infection.

Conclusions

The presented case reflects the difficulties encountered in the diagnosis and treatment of cutaneous tuberculosis, as well as the individual characteristics of the clinical picture, the immune status and disease progression. The positive diagnosis of lichen scrofulosorum is frequently delayed, due to its rarity, as well as its complex differential diagnosis. The presence of persistent papular and granulomatous lesions resistant to other therapies should be taken into consideration at diagnosis. Also, this diagnostic must be considered particularly in our country, where TB incidence and prevalence remains high.

Acknowledgement: The author Mara Mădălina Mihai is part of the project POSDRU/159/1.5/S/141531, entitled “Human Resource Development - PhD students and postdocs - for research excellence in health and biotechnology”.

Bibliografie/Bibliography

1. Tappeiner G. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. Fitzparick's Dermatology in General Medicine, 7th ed, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (Eds), McGraw Hill Medical, New York 2008. p.1768:1771.
2. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2014. World Health Organisation. who.int/tb/publications/global_report/gtbr14_main_text.pdf.
3. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. Semin Respir Crit Care Med 2008; 29:481.
4. J. Marcoval, F. Alcaide. Evolution of cutaneous tuberculosis over the past 30 years in a tertiary hospital on the European Mediterranean coast. Clin Exp Dermatol. 2013; p131-6.

5. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology, 11th ed, Elsevier, 2011. p.322.
6. Monte S Meltze, Carol A Nac. Cutaneous Tuberculosis. Medscape References. emedicine.medscape.com
7. Tuberculosis in Europe: from passive control to active elimination – high- and low-incidence countries. World TB Day March 2015.ECDC evidence brief.ecdc.europe.eu
8. Handog EB, Gabriel TG, Pineda RT. Management of cutaneous tuberculosis. Dermatol Ther. 2008; p154–161.
9. Yates VM. Mycobacterial infections. Rook's Textbook of Dermatology. 8th ed. Oxford: Blackwell Science; 2010. p 31.21–2.
10. Hebra F. Lichen scrofulosorum. Diseases of the skin. Vol. 2 New Sydenham Society, London; 1868. p. 58.
11. Tappeiner G. Tuberculosis and infections with atypical mycobacteria. Fitzparick's Dermatology in General Medicine, 7th ed, Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (Eds), McGraw Hill Medical, New York. 2008, p1774.
12. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio y García J, Morbidoni HR, de la Paz Santangelo M, et al. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. Virulence. 2013; p3–66.
13. Frankel AI, Penrose C, Emer J. Cutaneous Tuberculosis A Practical Case Report and Review for the Dermatologist. J Clin Aesthet Dermatol. 2009; p19-27.
14. Kumar M, Muralidhar S .Cutaneous tuberculosis: a twenty-year prospective study. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 1999, p. 494-500.
15. Pandhi D, Reddy BSN, Chowdhary S, et al. Cutaneous tuberculosis in indian children: the importance of screening for involvement of internal organs. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004; p546–551.
16. Vashisht P, Sahoo B, Khurana N, et al. Cutaneous tuberculosis in children and adolescents: a clinicohistological study. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007; p40–47.
17. Singal A, Bhattacharya SN. Lichen Scrofulosorum: a prospective study of 39 patients. Int J Dermatol. 2005; p489-93.
18. Vanhooteghem O, Doffiny Y. Lichen scrofulosorum type tuberculids of the face. Dermatology. 1996; p393–395.
19. Beena KR, Ramesh V, Mukherjee A. Lichen scrofulosorum - a series of eight cases. Dermatology. 2000; p272–274.
20. Pandhi D, Mehta S, Singal A. Genital tuberculid in a female child: a new entity (childhood vulval tuberculid). Pediatr Dermatol. 2007; p573–575.
21. Gandhi V, Vij A, Bhattacharya SN. Lichen scrofulosorum on the genitalia—an unusual presentation. Int J Dermatol. 2007; p548–549.
22. Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC, Su HY. Polymerase chain reaction based detection of Mycobacterium tuberculosis in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. Int J Dermatol. 2003; p281–286.
23. Ross GL, Chong H, Collyns T, et al. Lichen scrofulosorum caused by Mycobacterium szulgai. Br J Dermatol. 2007; p586–587.
24. Ben Jazia E, Hachfi W, Trimech M, et al. Detection of mycobacterial tuberculosis DNA in lichen scrofulosorum. J Am Acad Dermatol. 2006; p54–55.
25. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep. 2005; p1–47.
26. Priyanka Singhal;Lichen scrofulosorum: A diagnosis overlooked; In. Dermatol Online J. 2012; p190–192.
27. Camacho D1, Pielasinski U et all, Lichen scrofulosorum mimicking lichen planus.Am J Dermatopathol. 2011; p186-91.
28. Tobita R, Sumikawa Y,Lichen scrofulosorum caused by pulmonary Mycobacterium avium complex (MAC) infection.Eur J Dermatol. 2011; p619-20.
29. Enani MA. Lichen scrofulosorum in a saudi adolescent with multifocal tuberculosis. Ann Saudi Med. 2008; p213–216.
30. Blomberg B, Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. Drugs. 2003; p535–553.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Ana-Maria Forsea
Departamentul de dermatologie, Spitalul Universitar de Urgență Elias,
Bulevardul Mărăști nr 17.
Telefon/fax: 0722765884
E-mail: aforsea@yahoo.com

Correspondance address: Ana-Maria Forsea
Department of Dermatology, University Emergency Hospital Elias,
Boulevard Marasti No 17.
Phone / fax: 0722765884
E-mail: aforsea@yahoo.com