

Bakteriální infekce kůže III. – infekce vyvolané *Mycobacterium tuberculosis* a atypické mykobakteriální infekce kůže

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

Dermatovenerologická klinika, 1. LF UK a VFN, Praha

Anatomický ústav, 1. LF UK, Praha

Práce přináší krátký přehled kožních infekcí vyvolaných *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) a atypickými mykobakteriemi. Incidence TBC a atypických mykobakterióz ve světě roste a kožní postižení patří vedle plicní manifestace mezi nejčastější. Česká republika se však řadí mezi státy s nejnižší incidencí TBC ve světě. Kožní manifestace těchto infekcí je u nás vzácnější, ale může postihovat pacienty v imunosupresi nebo s biologickou terapií, především anti-TNF-alfa. Vedle popisu kožních forem tuberkulózy je věnována pozornost i kožním projevům atypických mykobakterióz. Práce přináší i diagnostický postup a jednotlivé vyšetřovací techniky, které je nutné provádět k vyloučení systémové infekce. V neposlední řadě je diskutována i terapie těchto infekcí, při kterých je nutná mezioborová spolupráce s pneumology či infektology.

Klíčová slova: *Mycobacterium tuberculosis*, *lupus vulgaris*, atypické mykobakteriózy, *Mycobacterium marinum*, Quantiferon test, antituberkulotika.

Bacterial skin infection III. – infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* and atypical mycobacterial skin infections

The work provides a short, comprehensive overview of skin infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) and atypical mycobacteria. The incidence of TB and atypical mycobacteriosis is increasing in the world, and skin involvement is one of the most common, along with the pulmonary manifestation. However, the Czech Republic is among the countries with the lowest incidence of TB in the world. The skin manifestation of these infections is rarer in our country, but it can affect patients in immunosuppression or with biological therapy, especially anti-TNF-alpha. In addition to the description of cutaneous forms of tuberculosis, attention is also paid to the cutaneous manifestations of atypical mycobacteriosis. The work also introduces the diagnostic procedure and individual examination techniques that must be performed to rule out systemic infection. Lastly, the therapy for these infections is also discussed, and interdisciplinary cooperation with pulmonologists or infectious disease specialists is necessary.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, *lupus vulgaris*, atypical mycobacteriosis, *Mycobacterium marinum*, Quantiferon test, antituberculosis.

Úvod

Mykobakterie představují skupinu více než 50 bakterií, které nevykazují barvitelnost

dle Grama, jsou tzv. acidorezistentní (po obarvení se obtížně odbarvují kyselinami), jsou nepohyblivé a tvoří spory. Celá řada

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2024;18(2):67-73

<https://doi.org/10.36290/der.2024.014>

Článek přijat redakcí: 13. 5. 2024

Článek přijat k tisku: 20. 5. 2024

doc. MUDr. Ondřej Kodet, Ph.D.

ondrej.kodet@vfn.cz

z více než 50 druhů rodu *Mycobacterium* může nebo i nemusí být patogenní v závislosti na imunologickém stavu hostitele. Nejznámější a asi nejrozšířenější mykobakterie, *M. leprae* a *M. tuberculosis*, jsou virulentní a představují významný světový zdravotní problém (1). Klasické mykobakteriomy jsou známy již od starověku, přesto zásadní pokrok u diagnostiky a možné léčby např. *Mycobacterium leprae* byl umožněn až s nástupem molekulárně genetických metod a objevením její genové sekvence v roce 2001 (2). V současné době dochází k celosvětové explozi výskytu mykobakteriálních infekcí, a to především rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis* a atypických mykobakterií. Tento stav je zapříčiněn několika důvody. Především nárůstem imunokompromitovaných jedinců, nárůstem pacientů léčených biologickou léčbou, rozšířením rezistentních kmenů a migrační celosvětovou krizí (3). Incidence tuberkulózy (TBC) v České republice za posledních 10 let kolísá v rozmezí let 2012–2022 mezi incidencí 5,8–3,56 na 100 tis. obyvatel, což je v celkových počtech rozpětí mezi 611–383 nově hlášených případů ročně. V roce 2022 bylo tedy hlášeno celkem 383 nových případů, a to činí incidenci 3,56 na 100 tis. obyvatel. Z toho bylo ale jen 45 nových případů mimoplicní TBC. Z celkového počtu v roce 2022 bylo hlášeno s TBC 166 cizinců, z toho nejvíce Ukrajinců (88, v roce 2020 jen 27) a Vietnamsců (17) (ÚZIS, 2024 data z 2022). Navzdory ale celosvětovému nárůstu nemocných s TBC, kožní postižení patří mezi méně časté projevy této infekce (především

v Evropě). U atypických mykobakteriálních infekcí může být kožní mykobakteriomy naopak tím dominantním postižením, a proto je nutné si osvojit základní management diagnostiky a případně léčby těchto onemocnění (4).

Mycobacterium tuberculosis – kožní tuberkulóza

Infekce *Mycobacterium tuberculosis* je doložena z celé řady archeologických nálezů mumifikovaných těl již ze starobylého Egypta (3 700 př. n. l.). Kožní projevy popsal první Laennec v roce 1826 v podobě „prosektor-ské bradavice“. Detailnější popis kožní TBC přinesli zakladatelé anatomické patologie K. Rokitský a R. Virchow a až v roce 1882 R. Koch popsal samotného původce TBC *Mycobacterium tuberculosis* (5). Incidence kožní TBC je v Evropě a v České republice asi pětina oproti plicní TBC. Naproti tomu v rozvojových zemích je podobná jako u plicní TBC, kde největší riziko představuje HIV infekce. Ve vyspělých státech je vedle HIV infekce pro rozvoj TBC riziková imunosupresivní terapie (zejména inhibitory TNF) a vrozené deficity imunity, především osy IL-12/IFN- γ (6).

Infekce *M. tuberculosis* se šíří primárně inhalací aerosolu nebo přímou inokulací od jedinců s aktivním onemocněním. Neporušená kůže poskytuje účinnou ochrannou bariéru proti invazi mykobakterií, její porušení však šíření infekce významně usnadňuje. Zdraví jedinci po primární infekci mají asi 5–10 % celoživotní riziko progresu do aktivní TBC (7). Mykobakterie v tkáni indukují tvorbu

granulomu pomocí sekrece cíleného antigenního proteinu 6 (ESAT-6), který stimuluje okolní epitelové buňky k produkci matrix metaloproteinázy-9 (MMP-9). MMP-9 zvyšuje atrahování makrofágů, které přispívají k bakteriální proliferaci a šíření, stejně jako zranění vznikajícího granulomu. Produkce dalších jiných MMP (např. MMP-1, MMP-3) řídí destrukci tkáně ve vznikajícím granulomu. Vývoj adaptivní imunity prostřednictvím CD4+ a CD8+ efektorovými T-lymfocyty vede k omezení, ale ne eradikaci, růstu mykobakterií (8). Zralý granulom proto představuje rovnováhu mezi růstem mykobakterií a imunitní odpovědí hostitele. Interakce T-lymfocytů a mykobakteriálních antigenů, které jsou vystaveny na povrchu antigen prezentujících buněk, indukuje uvolňování interferonů a dalších cytokinů, které vedou k aktivaci a expresi MHC molekul II. třídy na buňkách prezentujících antigen a také receptor pro IL-2 na T-lymfocytech. Během počáteční senzibilizace jsou generovány paměťové T-lymfocyty, které zůstávají po desítky let v lymfoidních orgánech, ale i v cirkulaci (9, 10). U imunokompromitovaných pacientů je narušena buňkami zprostředkovaná imunita, v důsledku toho může dojít k infekci od postiženého jedince nebo i reaktivaci klidového (latentního) vlastního onemocnění (11).

Klinické projevy kožní TBC

Kožní TBC vykazuje poměrně širokou škálu příznaků, které mohou do jisté míry odpovídat mechanismu vzniku infekce. Přímá inokulace *Mycobacterium tuberculosis* z exogenního zdroje může vést k tuberkulóznímu vředu (chancre), *tuberculosis cutis verrucosa*, ale i k *lupus vulgaris*. Endogenní šíření infekce se projevuje nejčastěji jako skrofuloderma, akutní miliární tuberkulóza, tuberkulózní guma, *tuberculosis cutis ulcerosa* a *lupus vulgaris* (přehled kožního postižení shrnuje tabulka 1). Dále existují kožní tuberkulidy, které představují imunitní reakce proti *Mycobacterium tuberculosis*, jejím částem nebo antigenům (12).

Tuberkulózní vřed (chancre)

Tuberkulózní vřed se vyvíjí 2 až 4 týdny po inokulaci *M. tuberculosis* do kůže jedince bez předchozí anamnézy TBC (i bez porušené buněčné imunity). Jedná se o nebolešivý,

Tab. 1. Shrnutí kožních forem mykobakteriálních infekcí vyvolaných *Mycobacterium tuberculosis* (TBC) a atypických mykobakteriálních infekcí

Kožní TBC	Přenos	Typické postižení
Chancre	inokulační TBC	ulcerace
<i>Tuberculosis cutis verrucosa</i>	inokulační TBC	papilomatózní papuly, ložiska
Skrofuloderma	endogenní šíření TBC	kolikující noduly, píštěle, jizvy na krku
<i>Lupus vulgaris</i>	inokulační/endogenní šíření TBC	papulonoduly, ulcerace na obličeji
<i>Tuberculosis cutis miliaris</i>	endogenní šíření TBC	papulky, papulovezikuly
<i>Tuberculosis gumma</i>	endogenní šíření TBC	kolikující noduly, vředy
<i>Papulonecrotický tuberculid</i>	tuberkulid	pupuly, vředy
<i>Lichen scrofulosorum</i>	tuberkulid	perifolikulární papuly
<i>Erythema induratum</i>	tuberkulid	erythema nodosum
Atypické mykobakteriomy		
<i>M. ulcerans</i>	inokulační	ulcerace na dolních končetinách
<i>M. marinum</i>	inokulační	papuly, noduly, horní končetiny
<i>M. kansasii</i>	inokulační	noduly, pyogenní ložiska, vředy
Fortuitum komplex	inokulační	papulopustuly, abscesy, celulitida
<i>M. avium</i> komplex	inokulační/endogenní šíření	papulopustuly, hnisavé vředy

tuhý červenohnědý nodule, který se pomalu zvětšuje, následně eroduje a přechází v defekt. Projev je doprovázen vznikem spádové lymfadenopatie, což představuje korelát s primárním komplexem vznikajícím v plicích. Vřed se zpravidla spontánně zhojí prostřednictvím atrofické jizvy do 5 až 12 týdnů, nebo se z něho rozvine jiné kožní postižení (*Tuberculosis cutis verrucosa*) (13).

Tuberculosis cutis verrucosa

Tuberculosis cutis verrucosa vzniká v důsledku exogenní inokulace *M. tuberculosis* v místech předchozího kožního traumatu či oslabení u dříve infikovaných jedinců. Projev zpravidla začíná jako malá, asymptomatická, indurovaná papilomatózní papula se zánětlivým lemem. Postupně se zvětšuje, vytváří serpinginózní konfiguraci a přechází ve verukózní ložisko. Projevy mohou ulcerovat, ale mohou se i spontánně zhojit (14–16).

Skrofuloderma

Skrofuloderma začíná jako tuhý, hluboko uložený podkožní nodule, který postupně kolikvuje a hnisavý exsudát se provaluje na kožní povrch. Kůže v okolí může být drážděna, erytematózní sekundárně infikovaná. Po zhojení se v místech projevů tvoří keloidní jizvy nebo dochází ke vzniku hlubokých vpáčených jizev. Původním zdrojem TBC infekce je postižení lymfatických uzlin (typicky krk, axily), nebo kostní postižení (17, 18).

Lupus vulgaris

Lupus vulgaris je forma kožní TBC, která se vyskytuje u dříve senzibilizovaných jedinců. Může se ale vyvinout i z jiných kožních projevů TBC (*verrucosa cutis* nebo skrofuloderma,

nebo i po inokulaci BCG vakcíny). Typickým projevem je červenohnědé ložisko tvořené splývajícími papulonoduly. Projev pozvolna roste a v centru se jizví, což vede k destrukci samotných projevů kožní TBC a kožních adnex (Obr. 1). Projevy při *lupus vulgaris* ale mohou být rozmanité vedle ložiskové formy, se rozlišují projevy ulcerující, s tvorbou vegetací či tumorózní. Nejčastěji je postižení lokalizované v obličeji, na nose nebo na ušních boltcích (Obr. 2). Vzácněji při postižení okolí úst může být postižení i sliznic (19–21).

Tuberculosis cutis miliaris

Kožní léze jsou výsledkem mykobakteriálního hematogenního rozsevu z primárního plicního zdroje infekce. Počáteční léze miliární tuberkulózy jsou lividní papuly velikosti špendlíkové hlavičky s tvorbou drobných vezikul na povrchu. Vezikuly v centru propadají a vytváří centrální umbilikální herniaci, která se pokrývá krustou. Projevy se hojí drobnou bělavou atrofickou jizvou (22).

Tuberculosis gumma

Tuberkulózní gumata se projevují tvorbou podkožních nodulů, které jsou zpočátku tuhé a postupně měknou, nebo jako nepřesně ohraničený edém s náznakem fluktuace. Kůže nad projevem postupně nekrotizuje a vzniká podminovaný vřed s výtokem kaseifikačních hmot. Projevy gumat jsou častěji lokalizovány na končetinách než na trupu (23).

Tuberculosis cutis ulcerosa

Jedná se o postižení kůže v okolí sliznic při tuberkulóze vnitřních orgánů (plíce, trávicí a urogenitální ústrojí). V oblasti periorální, perianální či v oblasti genitálu může vznikat

drobný nodule, který ulceruje. Okraje jsou naválitě a podminované (24).

Tuberkulidy

Tuberkulidy představují skupinu poruch, které jsou považovány za imunitní reakce v kůži v důsledku hematogenního šíření *M. tuberculosis* nebo jeho antigenů z primárního zdroje u jedince se silnou antituberkulózní buněčnou imunitní reakcí (idová reakce). Jednoznačný průkaz a role TBC je však nadále předmětem řady diskuzí. Vliv *M. tuberculosis* je podpořen pozitivitou tuberkulinové kožní reakce, možné detekce DNA *M. tuberculosis* pomocí PCR v lézích *erythema induratum*, *lichen scrofulosorum* a papulonekrotického tuberkulidu a zlepšení po antituberkulózní terapii (25–27).

Papulonekrotický tuberkulid se nejčastěji vyskytuje u dětí a mladých dospělých. Projevuje se tmavě červenými papulami nebo papulopustulami s tvorbou i drobných defektů. Postižení může být symetrické v oblasti extenzorů končetin a v oblasti hýždí (Obr. 3). Obvykle dochází ke spontánnímu zhojení jednotlivých lézí, často s tvorbou jizev. Projevy mohou exacerbovat i po antituberkulózní terapii. Histologicky je prokázána leukocytoklastická nebo granulomatózní vaskulitida s klínovitou nekrózou v dermis. Může být přítomna i obliterující vaskulopatie (28) (Obr. 4).

Lichen scrofulosorum představuje pevné, perifolikulární, růžové nebo žlutohnědé, drobné papuly. Léze mohou přetrvávat měsíce a poté zmizí bez jizev. Ačkoli se vyskytuje ve všech věkových skupinách, nejčastěji jsou postiženy děti s uzlinovou nebo kostní TBC. Tento typ tuberkulidu byl také hlášen po BCG vakcinaci a může být vyvolán tuberkulinovým testováním u vysoce reaktivních pacientů. Histologické vyšetření prokazuje granulomy (s mírnou kaseifikační nekrózou) kolem folikulů. Pomocí PCR lze prokázat přítomnost DNA z biopsií těchto lézí (29).

Erythema induratum Bazin (nodulární vaskulitida) je neobvyklá forma panikulitidy charakterizovaná erytematózními noduly typicky postihující bérce, které mohou ulcerovat. Souvislost s idovou reakcí (tuberkulidem) potvrzují studie prokazující DNA mykobakterií v kožních biopsiích. Jedná se o lobulární panikulitidu s vaskulitidou středních a malých

Obr. 1. Postižení obličeje při *lupus vulgaris*, horního rtu, levé tváře, splývající papulonoduly, jizvení. Označení místa odběru biopsie pro histologii a kultivaci



Obr. 2. Papulonoduly při *lupus vulgaris* postihující ušní boltce

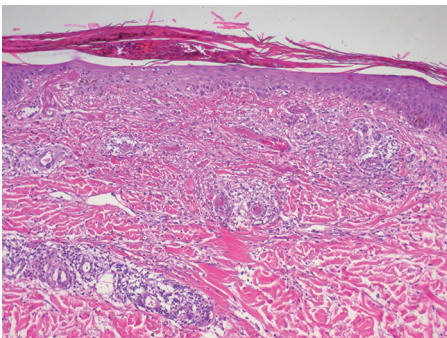


cév v podkoží (Obr. 5). Onemocnění postihuje převážně ženy průměrně třetího a čtvrtého decennia, samotná incidence je variabilní dle populace a prevalence tuberkulózy. Byly však zdokumentovány případy, kde byly prokázány i jiné patogeny jako jsou *Nocardie*, HBV nebo HCV. Byl prokázán i spouštěcí mechanismus indukovaný léky (propylthiouracil – léčba hyperfunkce štítné žlázy), nebo autoimunitními onemocněními (30). Vzácně je nodulární vaskulitida popsána u adenokarcinomu plic (31) a v některých případech byl spouštěcím mechanismem kožní tuberkulinový test (30). V klinickém obraze dominují bolestivé, erytematózní až lividní noduly a ložiska s typickým postižením dolních končetin, především zadních partií bérců. Projevy mohou ulcerovat až s purulentní sekrecí (Obr. 6). Hojí se jizvou s tendencí k recidivám a posunům pigmentu.

Obr. 3. Papulonekrotický tuberkulid, postižení hýždí, drobné papuly s krustou



Obr. 4. Obliterující vaskulopatie u papulonekrotického tuberkulidu, zvětšeno 100×

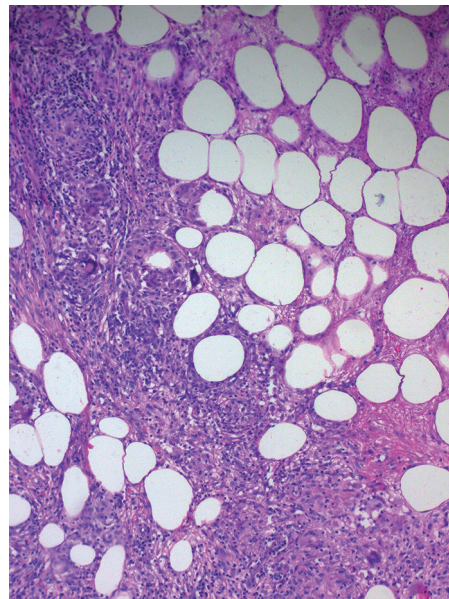


tu. U *erythema induratum* spojeného s infekcí *Mycobacterium tuberculosis* mohou být přítomny klinické a rentgenové projevy aktivní, ale i latentní tuberkulózy, pozitivní kožní tuberkulinový test, nebo test Quantiferon (25, 32). V diagnostice se opíráme o provedení hluboké kožní biopsie se zavzetím podkožní tukové tkáně.

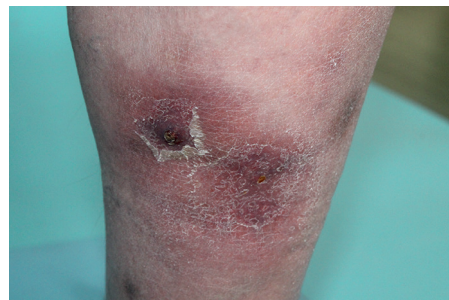
Atypické mykobakteriální infekce kůže

Netuberkulózní mykobakteriózy se přenášejí inhalací, požitím nebo perkutánní inkulací, což může vést k onemocnění plic, lymfatických uzlin nebo kůže. Základní postižení závisí na druhu mykobakterií, cestě a míře expozice a především na imunitním stavu hostitele. V posledních desetiletích incidence atypických mykobakteriálních infekcí roste především s častější formou imunosupresivní terapie, rozšířeností biologické terapie, častěj-

Obr. 5. Lobulární panikulitida s vaskulitidou středních a malých cév při erythema induratum, patrné i mnohojaderné buňky Langhansova typu



Obr. 6. Erythema induratum, postižení zadních partií bérců, projevy typu erythema nodosum, s ulcerací a purulentní sekrecí



šími chirurgickými zákroky, a především i díky rutinně používané PCR diagnostice (7, 33). Přehled kožního postižení ukazuje tabulka 1.

Mycobacterium ulcerans

M. ulcerans je pomalu rostoucí mykobakterie, která typicky infikuje kůži, podkožní tkáň a vytváří indolentní vředy. Celosvětově je *M. ulcerans* po lepře a tuberkulóze třetí nejčastější mykobakteriózou u imunokompetentních pacientů. Postižení se někdy označuje jako „buruli vřed“ podle místa (Buruli v Ugandě) popisu prvních pacientů v roce 1897 Cookem (34). Infekce *M. ulcerans* se primárně vyskytuje v endemických oblastech v blízkosti sladkovodních mokřadů v tropických a subtropických zemích. Ačkoli přesný způsob přenosu není znám, předpokládá se, že určitou roli hraje vystavení vodě nebo bahnu z řek, rybníků nebo bažin. *M. ulcerans* se typicky inkuluje do kůže drobným traumatem a onemocnění se zřídka přenáší z pacienta na pacienta. Děti do 15 let jsou nejčastěji postiženy v západní Africe, ale infekce se může objevit ve všech věkových skupinách. V klinickém obraze z počátku dominuje nebolestivý tuhý podkožní nodul velikosti 1–2 cm. Zpravidla do dvou měsíců dochází k rozpadu projevu a vzniku několika centimetrového defektu, který je nekrotický, podminovaný, s mírnou nebolestivou lymfadenopatií. Většina lézí je na dolních končetinách, ale může být postižen obličej či genitál. Drobnější projevy se mohou zhojit vpáčenou jizvou, nebo splývají do rozsáhlých mutilujících ložisek (35, 36). Biopsie z plně vyvinutých lézí prokazují rozsáhlou nekrózu dermis a podkoží. Granulomatózní reakce je patrna v počátečních projevech (37).

Mycobacterium marinum

M. marinum je volně žijící mykobakterie, která způsobuje onemocnění sladkovodních i mořských ryb a ojedinelé i člověka. K infekci dochází po expozici s kontaminovanou vodou při porušené kožní bariéře. *M. marinum* bylo poprvé izolováno z mořských ryb ve Philadelphia Aquarium v roce 1926. První popis infekce u člověka byl publikován v roce 1951 u pacientů s granulomatózní dermatitidou, kteří se koupali v infikovaném bazénu (pravděpodobná vyšší rezistence *M. marinum* na chlór) (38). V našich podmínkách se se-

tkáváme především s infekcemi u chovatelů akvariálních rybiček či rybářů. K infekci dochází opět přes porušenou kožní bariéru či drobné trauma. Inkubační doba je obvykle 2 týdny, ale může dosahovat až dvou měsíců. V místě inokulace (horní končetiny, ruka) se objevuje zánětlivá lividní nebo erytematózní papula či nodul (Obr. 7). Projev může být relativně nenápadný, ale po několika týdnech až měsících se rozpadá, hnisá a vytváří se drobný absces. Projevy se šíří podél lymfatických cest a vytváří zpravidla nebolestivou regionální lymfadenopatii. Hlubší infekce mohou způsobit tenosynovitidu, artritidu a vzácně i osteomyelitidu. Stejně jako u jiných netuberkulózních mykobakterií se u imunokompromitovaných pacientů, včetně těch, kteří jsou léčeni inhibitory TNF, mohou vyskytnout atypické nebo diseminované léze. Histologické znaky, stejně jako u jiných mykobakteriálních infekcí, se pohybují od akutního a chronického zánětu až po dobře formované tuberkuloidní granulomy, které spíše vzácněji kaseifikují (39–41) (Obr. 8).

Mycobacterium kansasii

M. kansasii bylo poprvé hlášeno v roce 1953 jako „žlutý bacil“. Tato charakteristická pigmentace je způsobena ukládáním krystalů β -karotenu po vystavení světlu (42). Tento organismus se vyskytuje po celém světě, ale více převládá v mírných pásmech, USA, Evropa. Byl izolován z dobytka a prasat, ale přirozeným rezervoárem může být voda. Nejčastěji jsou postiženi muži střední třídy, běloši středního věku městského původu. U *M. kansasii* převládá plicní postižení, kožní infekce se obvykle získává drobným traumatem, jako jsou bodné či řezné rány při zpracování masa, nebo rybářství. Kožní manifestace byla rozdělena do tří typů: (1) kožní chronická granulomatózní

forma; (2) kožní pyogenní forma; a (3) diseminovaná akutní pyogenní forma, která se vyskytuje u imunokompromitovaných jedinců (43). Histologické znaky jsou stejně variabilní jako klinické projevy. Mohou být pozorovány typické tuberkulózní granulomy nebo může být hustý neutrofilní infiltrát s nebo bez tvorby abscesu a epidermální nekrózy (44).

Mycobacterium fortuitum, *Mycobacterium chelonae* a *Mycobacterium abscessus*

Tato skupina mykobakterií, které se někdy označují jako fortuitum komplex, se nachází ve vodě, půdě, prachu a zvířatech. U imunokompromitovaných pacientů může být spíše střevní postižení než kožní, které je spíše raritní. K infekci kůže a podkoží může docházet po traumatu, operaci nebo jiných procedurách, včetně kontaktu s kontaminovanými lékařskými nástroji (např. liposukce, mezoterapie), implantaci prsních implantátů a po aplikaci tetovacího inkoustu nebo akupunkturních jehel. Dalším projevem je postinjekční absces, např. po injekcích botulotoxinu nebo dermálních výplní. Furunkulóza způsobená mykobakteriemi byla popsána i na dolních končetinách po koupelích nohou u zákazníků nehtových salonů. Kožní projevy se pohybují od celulitidy, abscesů a papulopustul až po ulcerace s rozsáhlou podkožní nekrózou s purulentním výtokem (Obr. 8). Z extrakutánní manifestace lze zmínit nekavitární pneumonii, keratitidy, endokarditidy, lymfadenitidy, nebo osteomyelitidu (45–47).

Mycobacterium avium complex

M. avium (mykobakterium ptačí tuberkulózy) a *M. intracellulare* jsou blíže příbuzné a je obtížné je odlišit, takže je běžné

je označovat jako *M. avium complex* (MAC) nebo *M. avium intracellulare* (MAI) (48). MAC je fakultativní patogen, který před epidemií AIDS způsoboval onemocnění lidí zcela výjimečně. U těchto pacientů se stala běžnou oportunní infekcí. Vyskytuje se spíše v terminálním stadiu a způsobuje diseminované onemocnění u 15–40 % těchto pacientů. *M. avium complex* se nachází v životním prostředí, včetně sladké a slané vody, v půdě, ale i v mléčných výrobcích a u domácích zvířat. Mohou se přenášet inhalací do plic, vodou a potravou do gastrointestinálního traktu, bez přenosu z člověka na člověka. Dokonce až z 48 % vzorků normální lidské stolice lze izolovat *M. avium complex* (49). U pacientů s AIDS se diseminované onemocnění projevuje nespecifickými příznaky, jako je horečka, noční pocení, ztráta hmotnosti, bolest kostí, hepatosplenomegalie a lymfadenopatie. Postižení kůže je neobvyklé a nejčastěji se projevuje jako papulopustuly s mnohočetnými hnisavými vředy. Může se také objevit lymfadenopatie s tvorbou abscesů, panikulitida, folikulitida s granulomatózní reakcí. U pacientů s AIDS a infekcí *M. avium complex* byla hlášena i papulonekrotická erupce podobná tuberkulidě v důsledku diseminované infekce (50–52).

Mycobacterium bovis

Z dalších mykobakterií lze zmínit *M. bovis*, které mohou mít vzácně podobné projevy jako kožní TBC, nebo jsou zdrojem postižení jako postvakcinační komplikace. Nespecifické reakce zahrnují tvorbu vředu, abscesu, keloidů, generalizovaný exantém charakteru *erythema multiforme*. Specifické léze zahrnují *lichen scrophulosorum*, *papulonekrotický tuberkulid*, *lichen nitidus*, *lupus vulgaris* a *skrofuloderma* (53). U pacientů s AIDS může docházet k závažné diseminaci (54, 55).

Raritní infekce mohou vyvolávat i *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. gordonae*, *M. xenopi*, *M. haemophilum*, *M. malmoense*, *M. terrae*, *M. genavense* a *M. nonchromogenicum* (56).

Diagnostický postup

Základem diagnostiky je přímý průkaz patogena, což zejména u atypických mykobakte-

Obr. 7. Noduly na dorzu ruky, šíření nodulů podél lymfatických cest na předloktí



rióz nemusí být jednoduché. U dlouhotrvajících, nehojících se projevů obvykle provádíme diagnostickou kožní biopsii, kterou je nutné provádět hluboko se zavětím podkožního tuky, mimo již nekrotické tkáně. Mikroskopicky je nejběžnější průkaz granulomatózního zánětu, který může ale i nemusí podléhat kaseifikační nekróze (Obr. 9, 10). Granulom je tvořen epitelioidními buňkami, které tvoří radiální lem kolem případné nekrózy. Langhansovy buňky vznikají splynutím více histiocyty, typicky jsou velké kulaté a mnohojaderné. Jádra jsou uspořádána na periférii buňky ve tvaru podkovy otočené do směru nekrózy. V granulomu může být přítomna centrální kaseifikace (Obr. 10), resp. kaseózní nekróza, což je typ koagulační nekrózy, která je charakteristická pomalejším průběhem díky inhibici proteáz mykobakterií. Jádra zůstávají déle zachována, což se projeví bazofilním popraškem jejich fragmentů v jinak eozinofilní hmotě. Centrální nekróza je o něco typičtější pro TBC než atypické mykobakteriální. Její absence však nevylučuje ani TBC (57). V histologickém vyšetření lze provádět i rozšířené barvicí techniky, včetně barvení dle *Ziehl-Neelsena*. Barvení na acidorezistenci je určeno pro acidorezistentní bakterie rodu *Mycobacterium* a *Nocardia*. Tyto mikroorganismy se nebarví podle *Gram* kvůli buněčné stěně, která obsahuje lipidy s mykolovými kyselinami. Tyto lipidy špatně absorbují barviva a musejí se proto barvit za horka. Takto absorbovaná barviva se poté nedají vymýt ani odbarvením rozpouštědly s příměsí sil-

ných kyselin (acidorezistence) nebo zásad. Toto barvení nemusí být však u atypických mykobakteriálních infekcí spolehlivé, a navíc neodliší jednotlivé typy mykobakterií. Zcela zásadní je proto provedení cíleného odběru na kultivaci. Vedle provedení běžné kultivace bakteriální a mykologické (ne však pouhým stěrem) provádíme biopický odběr tkáně, který odesíláme na kultivaci a PCR (52, 58). Tkáň se odebírá do tzv. suché zkumavky, na tampón, který je eventuálně možné zvlhčit fyziologickým roztokem a neprodleně transportovat do laboratoře. V případě podezření na atypické mykobakterie je vhodné předem informovat laboratoř o odběru, tak aby bylo možné připravit adekvátní kultivační prostředí, jelikož např. *Mycobacterium marinum* lze kultivovat pouze za snížené teploty termostatu na 29–31 °C (59). V laboratoři je standardně prováděn otlakový preparát na barvení dle *Ziehl-Neelsena*, případně fluorescenční barvení (většinou jen na *Mycobacterium tuberculosis*) a založení kultivace očkováním na *Löwenstein-Jensenovu* půdu (vaječná) a tekutou Šulovu půdu. Odečet se provádí standardně po 3, 6 a 9 týdnech. Zrychlená kultivace (většinou pouze pro TBC) se provádí na obdobném principu jako u vyšetření hemokultur s odečtem do 5 dní. Většina mikrobiologických laboratoří nabízí i možnost molekulárně genetického vyšetření pomocí PCR, včetně vyšetření atypických mykobakterií. PCR lze provádět i z histologického parafinového bloku. I když díky PCR může být infekce mykobakteriemi potvrzena do 48 hod, je kultivace nadále zlatým diagnostickým standardem. Její role je nezastupitelná především při provedení testu citlivosti na jednotlivá antituberkulotika (58, 60). Některá pracoviště disponují vyšetřováním tkání a vzorků pomocí hmotnostní spek-

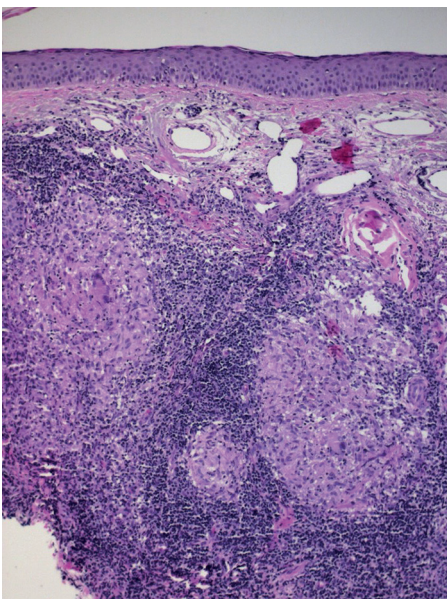
trometrie (MALDI-TOF – Hmotnostní spektrometrie s laserovou desorpcí a ionizací za účasti matrice s průletovým analyzátozem), což umožňuje diagnostiku patogena v poměrně krátké době (61).

Při průkazu mykobakteriální infekce je nezbytné vyloučení systémového postižení. Rutinně provádíme RTG vyšetření hrudníku, případně nativní HRCT (High-resolution CT) vyšetření plic. Při podezření na plicní postižení se dále provádí kultivace sputa a PCR vyšetření. Tuberkulinový test (Mantoux II test či PPD – purified protein derivative) lze využít v diagnostice latentní formy TBC. Jedná se o kožní zkoušku, principem je intradermální aplikace tuberkulinu (nejčastěji do volární strany levého předloktí) a sledování vzniku indurace kůže v místě vpichu po 48–72 hod. V posledních letech se již rutinně provádí i vyšetření tzv. Quantiferonu. Tento test je zařazen mezi tzv. metody IGRA (Interferon Gamma Releasing Assays). QuantiFERON TB Gold Plus (QFT-Plus) je diagnostický test in vitro s použitím směsi proteinů ESAT-6 a CFP-10, které jsou specifické pro patogenní druhy komplexu *Mycobacterium tuberculosis* a nevyskytují se ve vakcinačních kmenech BCG. Z atypických mykobakterií reagují *M. kansasii*, *M. szulgai* a *M. marinum*. Jsou-li u pacienta přítomny aktivované paměťové T lymfocyty, jsou těmito peptidy stimulovány k tvorbě interferonu gama. Jeho koncentrace je poté stanovena imunochemicky metodou ELISA. Některá pracoviště disponují i testem pro detekci latentní infekce *Mycobacterium tuberculosis* T-spot. Jedná se o separaci mononukleárních buněk periferní krve (PBMC) a následný ELISPOT test (58, 62). Tyto testy jsou určeny k identifikaci nemocných s latentní formou infekce *M. tuberculosis* před razantní formou imunosupresivní terapie, a především před biologickou terapií anti-TNF-α.

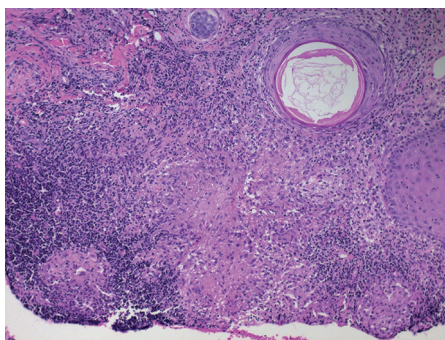
Léčba

Léky používané k léčbě kožních forem TBC jsou stejné jako u systémové TBC. Přehled léčiv použitelných k léčbě TBC a atypických mykobakteriálních infekcí ukazuje tabulka 2. Základní zásadou antituberkulózní terapie je léčit intenzivně kombinovanou léčbou a dostatečně dlouhou dobu. Základní formát terapie je např. kombinace rifampicin, isonia-

Obr. 9. Granulomy bez nekrózy, zvětšeno 100×



Obr. 10. Granulom s nekrózou, při okraji řezu, zachovaná jaderná barvitelnost, zvětšeno 200×



Tab. 2. Souhrn jednotlivých antituberkulotik a antibiotik používaných v terapii těchto infekcí

1. volba	Typ	Charakteristika
Rifampicin	úzkospektré antibiotikum	<i>M. tuberculosis</i> , <i>leprae</i> , omezeně <i>avium</i>
Isoniazid	antituberkulotikum	Zajišťovací terapie, preventivní terapie, baktericidní lék s účinností na extra – i intracelulární mykobakterie
Pyrazinamid	antituberkulotikum	Působí baktericidně na intracelulárně fagocytovaná mykobakterie
Etambutol	antituberkulotikum	Synteticky připravené antituberkulotika s mykobakteriostatickým účinkem
Rifapentin, rifabutin	úzkospektrá antibiotika	Deriváty rifampicinu
2. volba		
Kanamycin, amikacin, streptomycin	šírokospektrá antibiotika	Aminoglykosidy, baktericidní antibiotika
Levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin	šírokospektrá antibiotika	Chinolony, chemoterapeutika, primárně baktericidní
Ethionamid, prothionamid	antituberkulotika	Thioamidy
Kapreomycin, viomycin	antituberkulotika	Deriváty aminoglykosidů
3. volba		
Amoxicillin/klavulonát	šírokospektrá antibiotika	Kombinace kyseliny klavulanové a amoxicilinu
Linezolid	šírokospektrá antibiotika	Oxazolidinony představují skupinu antibiotik s bakteriostatickým účinkem
Imipenem	šírokospektrá antibiotika	Karbapenemy jsou vysoce účinná baktericidní betalaktamová antibiotika
Thiacetazon	antituberkulotika	Podobný efekt jako izoniazid
Klarithromycin		Makrolidy jsou bakteriostatická antibiotika, na některé kmeny působící i baktericidně.
Klofazimin	antituberkulotika	Používá se u <i>M. leprae</i>

zid, pyrazinamid podávána 2 měsíce, následo-

vaná 4měsíční kombinací rifampicin, isoniazid.

LITERATURA

- Bañals AL, Sanou A, Van Anh NT, Godreuil S. Mycobacterium tuberculosis: ecology and evolution of a human bacterium. J Med Microbiol. 2015;64(11):1261-9.
- Cole ST, Eiglmeier K, Parkhill J, et al. Massive gene decay in the leprosy bacillus. Nature. 2001;409(6823):1007-11.
- Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020;27(1).
- Brito AC de, Oliveira CMM de, Unger DAA, et al. Cutaneous tuberculosis: epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic update. An Bras Dermatol. 2022;97(2):129-44.
- Schuster M. Mycobacterial disease: A historical and epidemiologic perspective. Clin Dermatol. 1995;13(3):191.
- Bhatt A, Quazi Syed Z, Singh H. Converging Epidemics: A Narrative Review of Tuberculosis (TB) and Human Immunodeficiency Virus (HIV) Coinfection. Cureus. 2023;15(10).
- Gopalaswamy R, Shanmugam S, Mondal R, et al. Of tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial infections - a comparative analysis of epidemiology, diagnosis and treatment. J Biomed Sci. 2020;27(1).
- Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, et al. Molecular Markers of Early Immune Response in Tuberculosis: Prospects of Application in Predictive Medicine. Int J Mol Sci. 2023;24(17).
- Tebruegge M, Dutta B, Donath S, et al. Mycobacteria-Specific Cytokine Responses Detect Tuberculosis Infection and Distinguish Latent from Active Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(4):485-99.
- Diatlova A, Linkova N, Lavrova A, et al. Molecular Markers of Early Immune Response in Tuberculosis: Prospects of Application in Predictive Medicine. Int J Mol Sci. 2023;24(17).
- Bhatt A, Quazi Syed Z, Singh H. Converging Epidemics: A Narrative Review of Tuberculosis (TB) and Human Immu-

- nodeficiency Virus (HIV) Coinfection. Cureus. 2023;15(10).
- Nguyen KH, Alcantara CA, Glassman I, et al. Cutaneous Manifestations of Mycobacterium tuberculosis: A Literature Review. Pathog (Basel, Switzerland). 2023;12(7).
- Pino Gil M, Velasco M, Vilata JJ, et al. Primary tuberculous chancre: an unusual kind of skin tuberculosis. J Am Acad Dermatol. 1994;31(1):108-9.
- Sehgal VN, Sehgal R, Bajaj P, et al. Tuberculosis verrucosa cutis (TBVC). J Eur Acad Dermatol Venereol. 2000;14(4):319-21.
- Ntavari N, Syrmou V, Tourlakopoulos K, et al. Multifocal Tuberculosis Verrucosa Cutis: Case Report and Review of the Literature. Medicina (Kaunas). 2023;59(10).
- Foo CCI, Tan HH. A case of tuberculosis verrucosa cutis – Undiagnosed for 44 years and resulting in fixed-flexion deformity of the arm. Clin Exp Dermatol. 2005;30(2):149-51.
- Karnan A. Tubercular lymphadenitis with scrofuloderma. Pan Afr Med J. 2024;47:78.
- Silva AB da, Nacao AC do AJ. Scrofuloderma: The Neglected Tuberculosis. Rev Soc Bras Med Trop. 2024;57:e009122024.
- Couppoussamy KI, Shanmugam S, Devanda R, et al. Lupus vulgaris: a narrative review. Int J Dermatol. 2024;63(4):431-7.
- Motta A, Feliciani C, De Benedetto A, et al. Lupus vulgaris developing at the site of misdiagnosed scrofuloderma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003;17(3):313-5.
- Saritha M, Parveen BA, Anandan V, et al. Atypical forms of lupus vulgaris – A case series. Int J Dermatol. 2009;48(2):150-3.
- High WA, Evans CC, Hoang MP. Cutaneous miliary tuberculosis in two patients with HIV infection. J Am Acad Dermatol. 2004;50(5 SUPPL):110-3.
- Deng LJ, Ye Q, Luo SY, et al. Case Report: Clinical and Pathological Findings of Tuberculous Gumma: A Case Report and Literature Review. Am J Trop Med Hyg. 2024;110(4):805-8.
- Yaghoobi R, Khazanee A, Bagherani N, et al. Gastrointes-

Minimální doba léčby má být 6 měsíců (52, 58). Podávání vhodné terapie také pomáhá při prevenci bakteriální rezistence a snížení přenosu *M. tuberculosis*. Kromě nárůstu multirezistentní TBC se objevily také extenzivně rezistentní kmeny TBC, které je ještě obtížnější léčit, proto je nutné i terapii kožní formy tuberkulózy centralizovat na pracoviště, která s touto problematikou má dostatek zkušeností (plicní pracoviště, infekční pracoviště). Pro dermatologa je léčba obtížná již jen z důvodu preskripčního omezení na jednotlivá antituberkulotika (preskripční omezení na odbornost pneumolog, infektolog). U atypických mykobakteriálních infekcí se vedle antituberkulotik o něco více uplatňují i antibiotika, případně možnost i chirurgického debridementu. U těchto infekcí je navíc vhodné vyčkat na test rezistence na antituberkulotika, jelikož se často jedná o rezistentní kmeny a empirická volba terapie nemusí být efektivní. Nevýhodou tohoto postupu je poměrně dlouhá doba kultivace, určení správného typu mykobakterie (určení a potvrzení cestou národní referenční laboratoře) a provedení testu citlivosti může trvat i 2–3 měsíce (63).

- tinal tuberculosis with anal and perianal involvement misdiagnosed as Crohn's disease for 15 years. Acta Derm Venereol. 2011;91(3):348-9.
- Polat AK, Karaali MG, Aksu AEK, et al. A rare cutaneous tuberculosis form, erythema induratum of bazin: 6 years' experience. Acta Dermatovenereologica Alpina, Pannonica Adriat. 2020;29(3):123-8.
- Dhattarwal N, Ramesh V. Tuberculids: A Narrative Review. Indian Dermatol Online J. 2022;14(3):320-9.
- Hallensleben NDL, de Vries HJC, Lettinga KD, et al. Tuberculids: cutaneous indicator diseases of Mycobacterium tuberculosis infection in young patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2016;30(9):1590-3.
- Kaul S, Kaur I, Mehta S, et al. Cutaneous tuberculosis. Part I: Pathogenesis, classification, and clinical features. J Am Acad Dermatol. 2023;89(6):1091-103.
- Molpuriya A, Ramesh V. Lichen scrofulosorum: importance of early recognition. Clin Exp Dermatol. 2017;42(4):369-73.
- Mascaró JM, Baselga E. Erythema Induratum of Bazin [Internet]. Dermatologic Clinics. 2008;(26):439-45.
- Borges AS, Brasileiro A, Apetato M. Nodular vasculitis associated with lung adenocarcinoma [Internet]. Anais Brasileiros de Dermatologia. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2018;(93):887-9.
- Doktor V, Hadi A, Hadi A, ET AL. Goodheart H. Erythema elevatum diutinum: a case report and review of literature [Internet]. International Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd. 2019;(58):408-15.
- Koh W-J. Nontuberculous Mycobacteria-Overview. Microbiol Spectr. 2017;5(1).

**Další literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz**