

BOLNAV CU LIMFEDEM CRONIC SECUNDAR UNEI TUBERCULOZE CUTANATE

PATIENT WITH CHRONIC LYMPHEDEMA SECONDARY TO SKIN TUBERCULOSIS

VIRGIL PĂTRAȘCU*, LILIANA GABRIELA GEOLOAICA*, RALUCA NICULINA CIUREA**

Rezumat

Introducere. Limfedemul reprezintă o acumulare interstițială regională excesivă de lichide bogate în proteine. Poate fi primar, cauzat în principal de hipoplazia congenitală (boala Meige) sau de agenezia vaselor limfatice (boala Milroy). Infecțiile, malignitățile, staza venoasă cronică, radiațiile ionizante, obezitatea și insuficiența cardiacă congestivă reprezintă cauze comune ale limfedemului secundar. Deși tuberculoza cutanată poate fi însoțită de limfangită, asocierea acestora cu limfedemul cronic este rar menționată în literatura de specialitate.

Caz clinic. Bărbat, în vârstă de 70 de ani, s-a spitalizat în Clinica Dermatologie pentru edem permanent, indurat și infiltrat la nivelul membrului inferior drept, cu tegument acoperit de papule translucide. De asemenea, pacientul prezenta în regiunea calcaneană dreaptă o formațiune keratozică, aspră la palpare, 1,5 cm diametru, cu ulcerare centrală (aspectul clinic sugerează o tuberculoză verucoasă). Din istoric reținem că, în urmă cu 7 ani, după o înțepătură la nivel calcanean drept, s-a format un abces care a fost chiuretat în serviciul Chirurgie, dar care a recidivat. După aproximativ 6 luni, membrul inferior drept a început să crească în diametru prin edem important. Pentru limfedemul cronic, pacientul a urmat, anterior spitalizării, tratament cu Detralex, Pentoxi Retard, Vessel Due F, fără rezultate notabile. Examenul histopatologic a pledat pentru diagnosticul de Tuberculoză cutanată. Investigațiile au exclus o tuberculoză viscerală, iar Echo Dopplerul nu a evidențiat patologie venoasă sau arterială.

Summary

Introduction. Lymphedema is an excessive regional interstitial accumulation of protein-rich fluids. It can be primary, mainly caused by congenital hypoplasia (Meige's disease) or lymphatic vessel agenesis (Milroy's disease). Infections, malignancies, chronic venous stasis, ionizing radiation, obesity, and congestive heart failure are common causes of secondary lymphedema. Although cutaneous tuberculosis may be accompanied by lymphangitis, its association with chronic lymphedema is rarely mentioned in the literature.

Case report. A 70-year-old man, attended the Dermatology Clinic due to the appearance of permanent, indurated and infiltrated edema of the right lower limb, with translucent papules on the skin. The patient also presented at the level of the right calcaneal region a hyperkeratotic lesion, 1.5 cm in diameter, with an ulcerated center (the clinical appearance suggests a tuberculosis verrucosa cutis). From the medical history we highlight that, 7 years ago, after a sting in the right calcaneal region, an abscess formed at the site of the sting, which was curetted in the Surgery Department, but which recurred. After about 6 months, the right lower limb began to grow in diameter due to significant edema. For chronic lymphedema, the patient was treated with Detralex, Pentoxi Retard, Vessel Due F prior to hospitalization, with no notable results. The histopathological examination pleaded for the diagnosis of cutaneous tuberculosis. Specific treatment with tuberculostatics (Isoniazid 300 mg,

* Departamentul de Dermatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România.

Dermatology Department, Emergency County Hospital, Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania.

** Departamentul de Patologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova, Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova, România.

Pathology Department Emergency County Hospital, Craiova, University of Medicine and Pharmacy of Craiova, Romania..

S-a instituit tratament specific cu tuberculostatice (Izoniazidă 300mg, Rifampicină 600 mg, Pirazinamidă 2000 mg, Etambutol 1600 mg 7/7) cu o durată de 9 luni, evoluția fiind favorabilă, cu dispariția formațiunii verucoase de la nivel calcanean drept, diminuarea limfedemului și dispariția papulelor de la nivelul membrului inferior drept.

Discuții. Tuberculoza verucoasă cutanată (TVC) reprezintă cea mai frecventă formă de tuberculoză exogenă paucibacilară. Este rezultatul inoculării primare la persoane anterior sensibilizate la tuberculină, care mențin imunitate moderată până la ridicată împotriva *M. tuberculosis*. Este vorba fie de autoinoculare, fie heteroinocularea în urma unui contact accidental sau profesional. Infecția bacteriană secundară și limfedemul cronic sunt posibile complicații ale leziunilor extinse care afectează de obicei extremitățile. TVC poate să persiste mulți ani dacă nu este tratată corespunzător. De obicei, există un răspuns favorabil la terapia antituberculoasă, asemenea cazului nostru.

Concluzii. Limfedemul cronic asociat tuberculozei verucoase poate fi remis prin tratament de durată cu tuberculostatice. Diagnosticul și tratamentul precoce al tuberculozei cutanate sunt esențiale pentru reducerea complicațiilor.

Cuvinte cheie. Limfedem cronic, tuberculoză cutanată, diagnostic, tratament.

Intrat în redacție: 9.12.2020

Acceptat: 18.01.2021

Rifampicin 600 mg, Pyrazinamide 2000 mg, Ethambutol 1600 mg, 7/7) was initiated, with a duration of 9 months, the evolution being favorable with the disappearance of the verrucous lesion from the right calcaneus region, with decreased lymphedema and disappearance of papules in the right lower limb.

Discussions. Tuberculosis verrucosa cutis (TVC) is the most common form of exogenous paucibacillary tuberculosis. It is the result of primary inoculation in previously tuberculin-sensitive individuals who maintain moderate to high immunity to *M. tuberculosis*. It is either self-inoculation or heteroinoculation following an accidental or professional contact. Secondary bacterial infection and chronic lymphedema are possible complications of extensive lesions that usually affect the extremities. TVC can persist for many years if not treated properly. Usually, there is a favorable response to antituberculosis therapy, as in our case.

Conclusions. Chronic lymphedema associated with tuberculosis verrucosa cutis can be cured by long-term treatment with tuberculostatics. Early diagnosis and treatment of cutaneous tuberculosis are essential to reduce complications.

Keywords: Chronic lymphedema, cutaneous tuberculosis, diagnosis, treatment.

Received: 9.12.2020

Accepted: 18.01.2021

Introducere

Limfedemul reprezintă o acumulare interstițială regională excesivă de lichide bogate în proteine. Poate fi primar sau secundar. Hipoplazia congenitală (boala Meige) și agenezia vaselor limfatice (boala Milroy) sunt principalele cauze ale limfedemului primar. Infecțiile, malignitățile, staza venoasă cronică, radiațiile ionizante, obezitatea și insuficiența cardiacă congestivă reprezintă cauze comune ale limfedemului secundar.[1]

Deși tuberculoza cutanată poate fi însoțită de limfangită, asocierea acesteia cu limfedemul cronic este rar menționată în literatura de specialitate.

Caz clinic

Bărbat, în vârstă de 70 de ani, din mediul rural, s-a spitalizat pentru edem permanent, indurat și infiltrat la nivelul membrului inferior

Introduction

Lymphedema is an excessive regional interstitial accumulation of protein-rich fluids. It can be primary or secondary. Congenital hypoplasia (Meige's disease) and lymphatic vessel agenesis (Milroy's disease) are the main causes of primary lymphedema. Infections, malignancies, chronic venous stasis, ionizing radiation, obesity, and congestive heart failure are common causes of secondary lymphedema. [1]

Although cutaneous tuberculosis may be accompanied by limfangitis, its association with chronic lymphedema is rarely mentioned in the literature.

Case Report

A 70-year-old man, residing in a rural environment, presented with permanent, indurated and infiltrated edema of the right

drept, cu tegument acoperit de papule translucide (fig.1), cu debut în urmă cu aproximativ 7 ani. De asemenea, pacientul prezintă în regiunea calcaneană dreaptă o formațiune keratozică, aspră la palpare, 1,5 cm diametru, cu ulcerare centrală (fig. 2) (aspectul clinic sugerează o tuberculoză verucoasă).

Istoric: Pacientul a afirmat că, în urmă cu 7 ani, după o înțepătură la nivel calcanean drept, s-a format un abces la locul înțepăturii, care a fost chiuretat în serviciul Chirurgie, dar care a recidivat. După aproximativ 6 luni, membrul inferior drept a început să crească în diametru prin edem important, care inițial se ameliorea în clinostatism, ulterior edemul a devenit permanent, cu tegument infiltrat și acoperit de papule translucide. Inițial, etichetat ca limfedem cronic membrul inferior drept, i s-a recomandat tratament cu Detralex, Pentoxi Retard, Vessel Due F, fără rezultate notabile.

lower limb, with translucent papules on the skin (Fig. 1), with onset about 7 years ago. The patient also presented at the level of the right calcaneal region a hyperkeratotic lesion, 1.5 cm in diameter, with an ulcerated center (Fig. 2) (the clinical appearance suggests a tuberculosis verrucosa cutis).

History: The patient affirmed that, 7 years ago, after a sting in the right calcaneal region, an abscess formed at the site of the sting, which was curetted in the Surgery Department, but which recurred. After about 6 months, the right lower limb began to grow in diameter with significant edema, which initially improved in clinostatism. Later the edema became permanent, with infiltrated skin covered by translucent papules. Initially considered as chronic lymphedema, he was recommended treatment with Detralex, Pentoxi Retard, Vessel Due F, with no notable results.



Figura 1. Edem important la nivelul membrului inferior drept, cu tegument acoperit de papule translucide
Figure 1. Significant edema in the right lower limb, with the skin covered with translucent papules



Figura 2. Formațiune keratozică, cu ulcerare centrală, localizată la nivelul regiunii calcaneene drepte
Figure 2. Keratotic lesion, with central ulceration, located in the right calcaneal region

APP: Colectectomie în 2013, Fractură claviculă dreaptă în 2014.

Examen obiectiv: Fototip III, normopondere, IMC 23, papule translucide la nivelul membrului inferior drept cu edem ce nu lasă godeu, leziune hiperkeratozică, 1,5 cm, aspră la palpare, cu ulceratie centrală, unghii mate, îngroșate, mobilitate redusă la nivelul articulației gleznei drepte. Puls arterial greu perceptibil la nivelul arterei pedioase drepte. Deformare postfractură la nivelul claviculei drepte.

Am practicat biopsia unui fragment cutanat de la nivelul gambei drepte, respectiv regiunea calcaneană dreaptă, iar examenul histopatologic a pledat pentru tuberculoza cutanată (fig. 3, 4).

Rx torace: sechele fibronodulare calcificate apico-subclavicular stâng. Cord în limite.

Examenul bacteriologic direct din spută și colorația Ziehl Neelson au fost negative.

Echo Doppler: nu sunt semne de tromboză venoasă profundă sau superficială membre inferioare, fără dilatații venoase profunde gambiere, edem prezent în țesutul adipos subcutanat de la nivelul gambei, vizibil până la nivelul fasciei profunde (foarte probabil de natură limfatică).

Ecografie părți moi regiune inghinală și poplitee dreaptă: fără adenopatii inghinale sau în spațiul popliteu drept.

Personal medical history: Cholecystectomy in 2013, Right clavicular fracture in 2014.

Objective examination: Phototype III, normal weight, BMI 23, translucent papules on the right lower limb with indurated edema, a hyperkeratotic lesion, 1.5 cm diameter, rough to the touch, with central ulceration, matte, thickened nails, reduced mobility in the right ankle joint, arterial pulse difficult to perceive in the right dorsalis pedis artery. Post-fracture deformity of the right clavicle.

We performed a biopsy of a skin fragment from the right leg, respectively the right calcaneal region, and the *histopathological examination* pleaded for cutaneous tuberculosis. (Fig. 3, 4)

Chest X-ray: left apico-subclavicular calcified fibronodular sequelae. Cord within limits.

Direct bacteriological examination of the sputum and Ziehl Neelson staining were negative.

Echo Doppler: there are no signs of deep or superficial venous thrombosis of the lower limbs, without deep venous dilatations of the legs, edema present in the subcutaneous adipose tissue of the lower limb, visible to the level of the deep fascia (most likely lymphatic).

Ultrasound of the soft parts of the groin and right popliteal region: without inguinal lymphadenopathy or in the right popliteal space.

Laboratory tests: No leukocytes: $10.24 \cdot 10^3$ /microL, ESR 44 mm / h. The rest of the tests

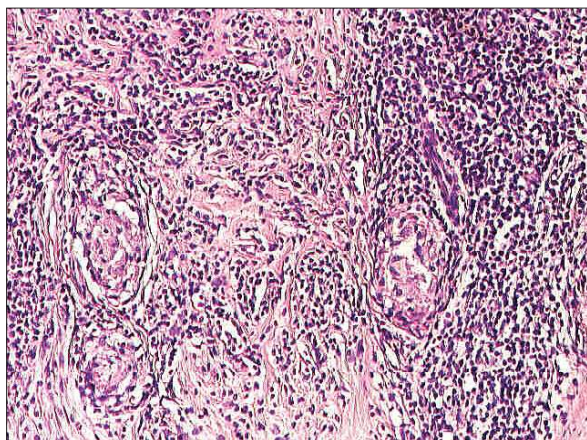


Figura 3. Granuloame epitelioido gigante-celulare, col. HE, x100

Figure 3. Giant-cell epithelioid granulomas, col. HE, x100

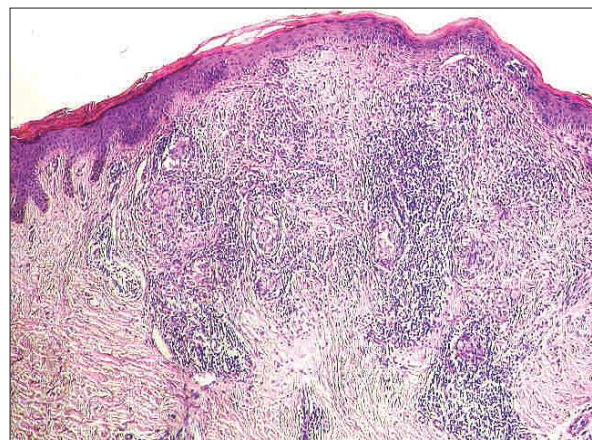


Figura 4. Epiderm cu acantoză, granuloame epitelioido gigante-celulare, col. HE, x100

Figure 4. Epidermis with acanthosis, giant cell epithelioid granulomas, col. HE, x100

Analizele de laborator: Nr. leucocite: $10.24 \cdot 10^3$ microL, VSH 44 mm/h. Restul analizelor (GOT, GPT, GGT, glucoza, ureea, creatinina, examenul sumar de urină) au fost în limite normale. QuantiFERON TBC test a fost pozitiv.

Pe baza istoricului, a examenului clinic, a examenului histopatologic am stabilit diagnosticul: ***Limfedem cronic membrul inferior drept stadiul III cu punct de plecare tuberculoza cutanată regiunea calcaneană.***

Am instituit tratament specific antibacilar cu tuberculostatice (Isoniazidă 300 mg, Rifampicină 600 mg, Pirazinamidă 2000 mg, Etambutol 1600 mg, 7/7) cu o durată de 9 luni, evoluția fiind favorabilă cu dispariția formațiunii verucoase de la nivel calcanean drept (fig. 5), cu diminuarea limfedemului și cu dispariția papulelor de la nivelul membrului inferior drept. (fig. 6)

(GOT, GPT, GGT, glucose, urea, creatinine, summary urine test) were within normal limits. QuantiFERON TB test was positive.

Based on the case history, on the clinical examination and on the histopathological findings, the diagnosis of ***Chronic lymphedema of the lower limb stage III starting point cutaneous tuberculosis in the calcaneal region*** was supported.

We initiated specific treatment with tuberculostatics (Isoniazid 300 mg, Rifampicin 600 mg, Pyrazinamide 2000 mg, Ethambutol 1600 mg, 7/7) with a duration of 9 months, the evolution being favorable with the disappearance of the verrucous lesion from the right calcaneus (Fig. 5), with decreased lymphedema and disappearance of papules in the right lower limb. (Fig. 6)



Figura 5. Aspectul clinic al regiunii calcaneene, cu dispariția formațiunii verucoase, după tratament cu tuberculostatice

Figure 5. Clinical appearance of the calcaneal region, with the disappearance of the verrucous formation, after treatment with tuberculostatics



Figura 6. Aspectul clinic al gambei drepte după tratament cu tuberculostatice

Figure 6. Clinical appearance of the right lower limb after treatment with tuberculostatics

Discuții

Limfedemul reprezintă o colecție anormală de lichide bogate în proteine în interstițiu, care rezultă din obstrucția drenajului limfatic. Obstrucția limfatică determină creșterea conținutului de proteine a țesutului extravascular, cu reținerea ulterioară a apei și edemațierea țesutului moale. Creșterea extravasculară a proteinelor stimulează proliferarea fibroblastelor, și dezvoltarea unui edem ferm al extremității afectate. Fibroza obstruează, de asemenea, canalele limfatice și duce la creșterea concentrației proteinelor în țesuturi, continuând acest ciclu. Limfedemul afectează cel mai frecvent extremitățile, dar poate, în funcție de cauze, implica fața, trunchiul sau organele genitale.[2]

1. *Forma primară* - este cauzată de anomalii ale sistemului limfatic, deși nu întotdeauna sunt evidente clinic de la naștere: limfedemul congenital (boala Milroy), limfedemul precoce (boala Meige), formele tardive.[1]

Limfedemul primar poate fi prezent în tabloul clinic al următoarelor sindroame: sindromul Turner, sindromul Noonan, sindromul limfangiectazii-limfedem (sindromul Hennekam), sindromul colestază-limfedem (sindromul Aagaens), sindromul microcefalie-limfedem și displazie corioretiniană, distichiasis-limfedem, sindromul hipotricoză - limfedem - telangiectazii. [3]

2. *Forma secundară* - apare datorită unei obstrucții a fluxului limfatic, întâlnită în: filariază, silicoză, podoconioză (apare la fermierii care au mers desculți pe sol vulcanic roșu, frecvent întâlnită în Etiopia), postchirurgical (mastectomie), fibroză secundară infecțiilor cronice (TBC), complicație a unui limfom non Hodgkin, obezitate morbidă, după circumcizie (elefantiazis penian).[4]

Parazitul *Wuchereria bancrofti* - filariaza - reprezintă cauza majoră a instalării limfedemului. Parazitul este transmis prin înțepături de țânțar și afectează milioane de persoane din Africa, Asia, America Centrală și America de Sud.[5]

O altă cauză frecventă a limfedemului secundar este combinația chirurgie-radioterapie, utilizată în cazul cancerului mamar, însă orice intervenție chirurgicală care presupune eliminarea nodulilor limfatici sau lezarea vaselor

Discussions

Lymphedema is an abnormal collection of protein-rich fluids in the interstitium that results from obstruction of lymphatic drainage. Lymphatic obstruction increases the protein content of the extravascular tissue, with subsequent water retention and soft tissue edema. The extravascular growth of proteins stimulates the proliferation of fibroblasts and the development of a firm edema of the affected extremity. Fibrosis also obstructs the lymphatic ducts and increases the concentration of proteins in the tissues, continuing this cycle. Lymphedema most commonly affects the extremities, but can, depending on the cause, involve the face, trunk or genitals. [2]

1. *Primary form* - is caused by abnormalities of the lymphatic system, although not always clinically evident from birth: congenital lymphedema (Milroy's disease), lymphedema praecox (Meige's disease), lymphedema tarda. [1]

Primary lymphedema can be present in the clinical aspect of the following syndromes: Turner syndrome, Noonan syndrome, lymphangiectasis-lymphedema syndrome (Hennekam syndrome), cholestasis-lymphedema syndrome (Aagaens syndrome), microcephaly-lymphedema syndrome, dysplasia and dysplasia - lymphedema - telangiectasias. [3]

2. *Secondary form* - occurs due to an obstruction of lymphatic flow, found in: filariasis, silicosis, podoconiosis (occurs in farmers who walked barefoot on red volcanic soil, commonly found in Ethiopia), post-surgical (mastectomy), fibrosis secondary to chronic infections (TB), complication of a non-Hodgkin's lymphoma, morbid obesity, after circumcision (penile elephantiasis). [4]

The parasite *Wuchereria bancrofti* -filariasis- is the major cause of secondary lymphedema. The parasite is transmitted by mosquito bites and affects millions of people in Africa, Asia, Central America and South America. [5]

Another common cause of secondary lymphedema is the combination of surgery and radiation therapy, used in breast cancer, but any surgery that involves the removal of lymph nodes or damage to the lymph vessels can increase the risk of lymphedema. Combination with radiotherapy increases the risk of

limfatice poate crește riscul pentru apariția limfedemului. Combinația cu radioterapia crește riscul limfedemului datorită cicatricilor și fibrozei țesutului.[6]

Alte cauze ale limfedemului sunt: obezitatea morbidă [7], traumatismele, chirurgia varicelor, insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea portală, lipectomia, arsurile. Episoade recurente de celulită și limfangită streptococică au fost, de asemenea, raportate ca fiind cauze ale limfedemului.

S-a stabilit o legătură între deficiența adrenomodulinei peptice și limfedemul secundar. [8]

A fost descris cazul unei femei cu gamapatie monoclonală și limfedem rapid progresiv.[9]

Manifestări clinice: primul simptom al limfedemului îl reprezintă edemul zonei afectate, cel mai frecvent la nivelul extremităților distale. Cu timpul se dezvoltă fibroza în grăsimea subcutanată și edemul progresează. Pacienții prezintă eritemul zonei afectate și îngroșarea pielii. Semnul Kaposi-Stemmer este pozitiv (infiltrarea pielii degetelor de la picioare, cu imposibilitatea plisării pe fața dorsală).[10]

A fost descris elefatiasis nostra verrucosa, o formă cronică de limfedem de etiologie non-filarială, care se prezintă cu plăci hiperkeratozice papilomatoase, acoperite de cruste sau de exudat limpede sau gălbui. De asemenea, pot fi observate fisuri, ulceratii, limforee.

Au fost descrise și xantoame veruciforme în asociere cu limfedemul.[11]

Examenul histopatologic, fără să fie întotdeauna necesar, evidențiază hiperkeratoză cu zone de parakeratoză, acantoză și edem dermic difuz, cu spații limfatice dilatate. În limfedemul cronic se remarcă fibroză marcată și focare de infiltrat inflamator.

Ecografia de înaltă frecvență, limfoscintigrafia izotopică, scanner, IRM pot ajuta la stabilirea diagnosticului și a etiologiei.[3, 12]

Evoluție și prognostic. Depind de cronicitatea limfedemului, de complicațiile (infecțioase, neoplazice, disimunitare) și de afecțiunea subiacentă care a stat la baza acestuia.

Pacienții cu limfedem cronic cu istoric de 10 ani prezintă un risc de 10% de a dezvolta limfangiosarcom, o afecțiune agresivă, care necesită amputația radicală a extremității respective și are prognostic rezervat. [13] Sindromul Stewart-

lymphedema due to scarring and tissue fibrosis. [6]

Other causes of lymphedema are: morbid obesity [7], trauma, varicose vein surgery, congestive heart failure, portal hypertension, lipectomy, burns. Recurrent episodes of cellulitis and streptococcal lymphangitis have also been reported as causes of lymphedema.

A link has been established between peptic adrenomedullin deficiency and secondary lymphedema. [8]

The case of a woman with monoclonal gamopathy and rapidly progressive lymphedema has been described. [9]

Clinical aspects: the first symptom of lymphedema is edema of the affected area, most commonly in the distal extremities. Over time, fibrosis develops in the subcutaneous fat and edema progresses. Patients present with erythema of the affected area and thickening of the skin. The Kaposi-Stemmer sign is positive (infiltration of the skin of the toes, with the impossibility of pleating on the dorsal face). [10]

Elephatiasis nostra verrucosa has been described, a chronic form of lymphedema of non-filarial etiology, presenting with papillomatous hyperkeratotic plaques, covered with crusts or with clear or yellowish exudate. Cracks, ulcerations, lymphoids can also be observed.

Wart-shaped xanthomas have also been described in association with lymphedema. [11]

Histopathological examination, without always being necessary, reveals hyperkeratosis with areas of parakeratosis, acanthosis and diffuse dermal edema, with dilated lymphatic spaces. In chronic lymphedema there are marked fibrosis and foci of inflammatory infiltrate.

High frequency ultrasound, isotopic lymphoscintigraphy, scanner, MRI can help establish the diagnosis and etiology.

The evolution and prognosis depend on the chronicity of the lymphedema, on the complications (infectious, neoplastic, disimmune) and on the underlying condition.

Patients with chronic lymphedema with a 10-year history have a 10% risk of developing lymphangiosarcoma, an aggressive condition that requires radical amputation of the limb and has a poor prognosis. [13] Stewart-Treves syndrome is an endothelial sarcoma developed

Treves este un sarcom endotelial dezvoltat pe un limfedem cronic, clasic pe un braț gros după mamectomie. Se întâlnește la 0,3 % din cazurile operate de cancer de sân și apare în medie după 10 ani de la mamectomie. La nivelul brațului, pe fondul limfedemului cronic, se dezvoltă mici noduli infiltrativi, albaștri-violacei, care pot fi confundați cu leziunile din boala Kaposi.[3] Alte neoplasme asociate cu limfedemul cronic sunt: carcinomul cu celule scuamoase, sarcomul Kaposi, limfomul cu celule B, histiocitomul fibros malign.[14, 15]

Tratament. Nu există o terapie care să vindece limfedemul, dar anumite măsuri pot ameliora simptomele și preveni complicațiile.

Scopul terapiei în limfedem este restabilirea funcției, reducerea suferințelor fizice și psihologice și prevenirea complicațiilor. Inițierea tratamentului trebuie să fie precoce, înainte de apariția unor modificări fibrosclerotice ireversibile. [16, 17]

În limfedemul secundar, înlăturarea cauzei reprezintă atitudinea corectă.

Metode de tratament:

- reducerea edemului prin: exerciții fizice pentru drenarea limfei, bandaje compresive, masaj, compresie pneumatică;
- tratament chirurgical, în funcție de localizarea și cauza limfedemului: anastomoza limfatică-venoasă, transpunerea omentală, clape dermice îngropate, puntea enteromezenterică, limfangioplastia;
- tratament medicamentos: benzopirinele (cumarina și flavonoidele) se leagă de proteinele interstițiale acumulate, inducând fagocitoza macrofagă și proteoliză. Fragmentele de proteine rezultate trec mai ușor în capilarele venoase și sunt eliminate de sistemul vascular[18-22]; retinoizii orali pot reprezenta un tratament al modificărilor limfatice cronice, inclusiv elefantiazisul. Ajută la normalizarea keratinizării și reducerea modificărilor inflamatorii și fibrotice[23,24]; la pacienții cu limfangită recurentă sau celulită se folosește penicilina, cefalexinul, eritromicina [25];
- local, se pot aplica emolienți topici, keratolitice, retinoizi;

on a chronic lymphedema, classic on a thick arm after mammectomy. It occurs in 0.3% of breast cancer cases and occurs on average 10 years after mammectomy. At the level of the arm, on the background of chronic lymphedema, small infiltrative, blue-violet nodules develop, which can be confused with the lesions of Kaposi's disease. [3] Other neoplasms associated with chronic lymphedema are: squamous cell carcinoma, Kaposi's sarcoma, B-cell lymphoma, malignant fibrous histiocytoma. [14, 15]

Treatment. There is no therapy to cure lymphedema, but certain measures can relieve symptoms and prevent complications.

The goal of lymphedema therapy is to restore function, reduce physical and psychological distress, and prevent complications. Initiation of treatment should be early before irreversible fibrosclerotic changes occur. [16, 17]

In secondary lymphedema, removing the cause is the right attitude.

Treatment methods:

- reduction of edema through: physical exercises for lymph drainage, compressive bandages, massage, pneumatic compression;
- surgical treatment, depending on the location and cause of lymphedema: lymphatic-venous anastomosis, omental transposition, buried dermal flaps, enteromesenteric bridge, lymphangioplasty;
- drug treatment: benzopyrines (coumarin and flavonoids) bind to accumulated interstitial proteins, inducing macrophage phagocytosis and proteolysis. The resulting protein fragments pass more easily into the venous capillaries and are eliminated by the vascular system [18-22]; Oral retinoids may be a treatment for chronic lymphatic changes, including elephantiasis. They help normalize keratinization and reduce inflammatory and fibrotic changes [23,24]; in patients with recurrent lymphangitis or cellulite, penicillin, cephalexin, erythromycin are used [25];
- topical emollients, keratolytics, retinoids can be applied;
- gene therapy is currently a hope for primary lymphedema. Administration of VEGF-C (the most promising molecule in

- terapia genică este la ora actuală o speranță pentru limfedemul primar. Administrarea de VEGF-C (molecula cea mai promițătoare în limfedemul primar sau secundar) induce efect de creștere a vaselor limfatice cutanate la șoarece.[3]

Tuberculoza verucoasă cutanată (TVC) reprezintă cea mai frecventă formă de tuberculoză exogenă paucibacilară. Este rezultatul inoculării primare la persoane anterior sensibilizate la tuberculină, care mențin imunitate moderată până la ridicată împotriva *M. tuberculosis*. [26]

Este vorba fie de autoinoculare - leziuni pe dosul mâinilor, după ștergerea sputei conținând bacili Koch, fie heteroinocularea în urma unui contact accidental, asemenea bolnavului nostru, sau profesional (măcelari, veterinari, grăjdari, anatomo-patologi). În zonele tropicale, este întâlnită frecvent la copiii care merg desculți pe solul contaminat cu spută de la bolnavii cu tuberculoză pulmonară. [27]

Leziunile sunt de obicei solitare, nedureroase, predomină la nivelul degetelor de la mâini sau picioare [28, 29]. Debutează ca papule eritematoase, înconjurate de halou inflamator, care evoluează ca plăci verucoase, asimptomatice, de 1 până la 5 cm dimensiune. [30] Acestea cresc prin extensie periferică, uneori însoțită de atrofie centrală. Rareori pot ulceră. [31]

Diagnosticul se bazează pe istoricul și evoluția bolii, aspectul clinic, caracteristicile histologice și cultura micobacteriană din leziune.

Examenule histopatologic evidențiază:

- hiperkeratoză și acantoză, papilomatoză epidermică;
- infiltrat dermic dens cu neutrofile, limfocite și celule gigante dispuse sub forma de granuloame tuberculoase bine formate; foarte rar se observă bacili, iar necroza caseoasă este rareori prezentă.[32]

Rapoartele de caz din literatura de specialitate nu pledează pentru folosirea curentă a reacției PCR pentru detectarea *M. tuberculosis* în tuberculoza verucoasă. În cazuri pentru care clinicianul are suspiciune puternică, dar rezultatele testelor de laborator sunt negative, ar putea fi posibil să se utilizeze răspunsul la medicație antituberculoasă ca criteriu de diagnostic. [33, 34] Un studiu asupra pacienților cu rezultate

primary or secondary lymphedema) induces an effect of increasing cutaneous lymphatic vessels in mice. [3]

Tuberculosis verrucosa cutis (TVC) is the most common form of exogenous paucibacillary tuberculosis. It is the result of primary inoculation in previously tuberculin-sensitive individuals who maintain moderate to high immunity to *M. tuberculosis*. [26]

It is either self-inoculation - lesions on the back of the hands, after wiping the sputum containing Koch's bacilli, or heteroinoculation following an accidental contact, like our patient, or professional (butchers, veterinarians, stablemen, pathologists). In the tropics, it is common in children walking barefoot on the soil contaminated with sputum from patients with pulmonary tuberculosis. [27]

The lesions are usually solitary, painless, predominating on the fingers or toes. [28, 29] It begins as erythematous papules, surrounded by an inflammatory halo, which evolves as warty, asymptomatic plaques, 1 to 5 cm in size. [30] They grow by peripheral extension, sometimes accompanied by central atrophy. They can rarely ulcerate. [31]

The diagnosis is based on the history and evolution of the disease, the clinical appearance, the histological characteristics and the mycobacterial culture of the lesion.

The histopathological examination reveals:

- hyperkeratosis and acanthosis, epidermal papillomatosis;
- dense dermal infiltrate with neutrophils, lymphocytes and giant cells arranged in the form of well-formed tuberculous granulomas; bacilli are rarely seen, and caseous necrosis is rarely present. [32]

The case reports in the literature do not argue for the current use of the PCR reaction for the detection of *M. tuberculosis* in tuberculosis verrucosa cutis. In cases for which the clinician has a strong suspicion, but the results of laboratory tests are negative, it is possible to use the response to antituberculosis medication as a diagnostic criteria. [33, 34] A study of patients with equivocal laboratory results, noted a 100% clinical improvement in all patients who took antituberculosis medication for 20 days and it was proposed that the response to treatment

echivoce de laborator a notat o îmbunătățire clinică 100% la toți pacienții care au luat medicație antituberculoasă timp de 20 de zile și s-a propus ca răspunsul la tratament în 4 săptămâni să poată fi utilizat pentru a susține diagnosticul. [35]

TVC poate să persiste mulți ani dacă nu este tratată corespunzător. Infecția bacteriană secundară și limfedemul cronic sunt posibile complicații ale leziunilor extinse care afectează de obicei extremitățile. [36]

De obicei, există un răspuns favorabil la terapia antituberculoasă, ceea ce am obținut și noi la cazul prezentat. Chimioterapicele antituberculoase cele mai utilizate sunt Rifampicina, Isoniazida, Pirazinamida, Etambutolul și Streptomycin cu durată de 6-9 luni. Pacienții cu imunodepresie sunt tratați 12 luni. Dozele se adaptează greutății corporale. Tratamentul prin doze zilnice este mai eficient decât tratamentul discontinuu. [37]

În anul 2019, în India, a fost descris un caz de limfedem cronic cu elefantiazis [38] al membrului inferior stâng la un bărbat de 70 de ani și prezența unei plăci verucoase la nivelul gleznei stângi, care la examenul histopatologic a fost diagnosticată ca TVC. Pacientul a urmat terapie antituberculoasă. De asemenea, i s-au recomandat ciorapi de compresie pneumatică pentru limfedem, împreună cu masaj regulat al membrelor și fizioterapie. El a obținut un răspuns bun la terapie, cu îmbunătățirea treptată a plăcii verucoase, precum și cu regresia limfedemului.

În noiembrie 2019, Ramesh A și colab. au efectuat un studiu clinico-patologic al tuberculozei cutanate pe o perioadă de un an:

- au fost diagnosticați 60 de pacienți, majoritatea bărbați, cu tuberculoză cutanată, reprezentând 0,11% din totalul afecțiunilor cutanate;
- 26 de pacienți au fost diagnosticați cu lupus vulgar;
- 19 pacienți au avut cu TVC; în 89,47 % dintre cazurile de TVC, și 53,84 % dintre cazurile cu lupus vulgar, au fost implicate extremitățile inferioare;
- 11 pacienți au avut scrofuloderma;
- un bolnav cu tuberculoză gomoasă și alt bolnav cu eritem indurat Bazin;

within 4 weeks could be used to support the diagnosis. [35]

TVC can persist for many years if not treated properly. Secondary bacterial infection and chronic lymphedema are possible complications of extensive lesions that usually affect the extremities. [36]

Usually, there is a favorable response to antituberculosis therapy, which we also obtained in the present case. The most commonly used antituberculosis chemotherapeutics are Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, Ethambutol and Streptomycin lasting 6-9 months. Patients with immunosuppression are treated for 12 months. Doses are adjusted for body weight. Daily dose treatment is more effective than discontinued treatment. [37]

In 2019, in India, a case of chronic lymphedema with elephantiasis [38] of the left lower limb was described in a 70-year-old man and the presence of a verrucous plaque in the left ankle, which at the histopathological examination was diagnosed as TVC. The patient underwent antituberculosis therapy. He was also recommended pneumatic compression stockings for lymphedema, along with regular limb massage and physiotherapy. He obtained a good response to therapy, with the gradual improvement of the verrucous plaque, as well as with the regression of lymphedema.

In November 2019, Ramesh A et al. performed a clinicopathological study of cutaneous tuberculosis over a period of one year:

- 60 patients, mostly men, were diagnosed with cutaneous tuberculosis, representing 0.11% of the total skin conditions;
- 26 patients were diagnosed with lupus vulgaris;
- 19 patients had TVC; in 89.47% of cases of TVC, and 53.84% of cases of lupus vulgaris, the lower extremities were involved;
- 11 patients had scrofuloderma;
- one patient had gumma tuberculosis and another patient had erythema induratum of Bazin;
- trauma was the main mechanism of production (35 cases).

Of the 60 cases, only 2 patients had cutaneous tuberculosis associated with lymphedema.

- trauma a fost mecanismul principal de producere (35 cazuri).

Din cele 60 de cazuri, doar 2 pacienți au avut tuberculoză cutanată asociată cu limfedem. Leziunile cutanate bacilare au răspuns bine la terapia antituberculoasă, dar cu persistența limfedemului). [39]

Ramesh V. a descris 3 cazuri de limfedem al regiunii genitale secundare tuberculozei cutanate:

- primul caz, cu scrofulodermă, a fost tratat cu rifampicină, pirazinamidă și etambutol, cu rezultate vizibile după 3 luni de tratament;
- al doilea caz, tot scrofulodermă, tratat cu terapie antituberculoasă timp de 9 luni, toate semnele de boală activă au dispărut, fără a se nota o scădere semnificativă a edemului genital;
- al treilea caz, diagnosticat cu lupus vulgar, cu remisia leziunilor după 6 luni de tuberculostatice, dar edemul scrotal s-a redus puțin în dimensiuni. Medicația a fost oprită iar un an mai târziu organele genitale au avut aspect normal.

În lupus vulgar circulația limfatică afectată a fost restaurată, dar în scrofulodermă a rezultat o distrugere tisulară mai mare, cu fibroză și cicatrici.[40]

Concluzii

Limfedemul cronic asociat tuberculozei verucoase poate fi remis prin tratament de durată cu tuberculostatice.

Diagnosticul și tratamentul precoce al tuberculozei cutanate sunt esențiale pentru reducerea complicațiilor.

Bacillary skin lesions responded well to anti-tuberculous therapy, but with the persistence of lymphedema). [39]

Ramesh V. described 3 cases of lymphedema of the genital region secondary to cutaneous tuberculosis:

- the first case, with scrofuloderma, was treated with rifampicin, pyrazinamide and ethambutol, with visible results after 3 months of treatment;
- the second case, also scrofuloderma, treated with antituberculosis therapy for 9 months, all signs of active disease disappeared, without a significant decrease in genital edema;
- the third case, diagnosed with lupus vulgaris, with remission of lesions after 6 months of tuberculostatics, but the scrotal edema was slightly reduced in size. The medication was stopped and a year later the genitals looked normal.

In lupus vulgaris, the affected lymphatic circulation has been restored, but in scrofuloderma, greater tissue damage has resulted, with fibrosis and scarring. [40]

Conclusions

Chronic lymphedema associated with tuberculosis verrucosa cutis can be cured by long-term treatment with tuberculostatics.

Early diagnosis and treatment of cutaneous tuberculosis are essential to reduce complications.

Bibliografie/Bibliography

1. Rockson, S. G. (2013). Diseases of the Lymphatic Circulation. *Vascular Medicine: A Companion to Braunwald's Heart Disease*, 697-708.
2. Connell F, Brice G, Jeffery S, Keeley V, Mortimer P, Mansour S. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin Genet*. 2010 May. 77(5):438-52.
3. Virgil Pătrașcu. Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile. Ediția a V-a 2020, Vol II, pg 682-697.
4. Aghajan Y, Diaz J, Sladek E. Mysteriously puffy hand: puffy hand syndrome. *BMJ Case Rep*. 2018 Dec 22. 11 (1)
5. Babu S, Nutman TB. Immunology of lymphatic filariasis. *Parasite Immunol*. 2014 Aug. 36(8):338-46.
6. Lee R, Saardi KM, Schwartz RA. Lymphedema-related angiogenic tumors and other malignancies. *Clin Dermatol*. 2014 Sep-Oct. 32 (5):616-20

7. Fife C. Massive localized lymphedema, a disease unique to the morbidly obese: a case study. *Ostomy Wound Manage.* 2014 Jan. 60(1):30-5.
8. Nikitenko LL, Shimosawa T, Henderson S, Mäkinen T, Shimosawa H, Qureshi U, et al. Adrenomedullin Haploinsufficiency Predisposes to Secondary Lymphedema. *J Invest Dermatol.* 2013 Jan 30. [Medline].
9. Thielitz A, Bellutti M, Bonnekoh B, Franke I, Wiede A, Lotzing M, et al. Progressive lipo-lymphedema associated with increased activity of dermal fibroblasts in monoclonal gammopathy of undetermined significance: is there a causal relationship?. *Lymphology.* 2012 Sep. 45:124-9.
10. McGuinness, C. L., & Burnand, K. G. (2009). Lymphedema. *Comprehensive Vascular and Endovascular Surgery*, 862–875.
11. Stemmer R: Ein klinisches Zeichen zur fruh-und differential-Diagnose des Lymphodems. [A clinical symptom for the early and differential diagnosis of lymphedema], *Vasa* 5:261, 1976
12. Robert A Schwartz, William D James. Lymphedema. Dec 16, 2019 . *Medscape.* .
13. Azurdia RM, Guerin DM, Verbov JL. Chronic lymphoedema and angiosarcoma. *Clin Exp Dermatol.* 1999 Jul. 24(4):270-2.
14. Atillasoy ES, Santoro A, Weinberg JM. Lymphoedema associated with Kaposi sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001 Jul. 15(4):364-5. [Medline].
15. Torres-Paoli D, Sanchez JL. Primary cutaneous B-cell lymphoma of the leg in a chronic lymphedematous extremity. *Am J Dermatopathol.* 2000 Jun. 22(3):257-60.
16. Mayrovitz HN. The standard of care for lymphedema: current concepts and physiological considerations. *Lymphat Res Biol.* 2009. 7(2):101-8. [Medline].
17. Pereira De Godoy JM, Amador Franco Brigidio P, Buzato E, Fátima Guerreiro De Godoy M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis. *Int Angiol.* 2012 Oct. 31(5):494-9.
18. Grada AA, Phillips TJ (December 2017). "Lymphedema: Diagnostic workup and management". *Journal of the American Academy of Dermatology.* 77 (6): 995–1006.
19. Koul R, Dufan T, Russell C, Guenther W, Nugent Z, Sun X, Cooke AL (March 2007). "Efficacy of complete decongestive therapy and manual lymphatic drainage on treatment-related lymphedema in breast cancer". *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 67 (3): 841–6.
20. Szuba A, Achalu R, Rockson SG (December 2002). "Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression". *Cancer.* 95 (11): 2260–7.
21. Granzow JW, Soderberg JM, Kaji AH, Dauphine C (April 2014). "Review of current surgical treatments for lymphedema". *Annals of Surgical Oncology.* 21 (4): 1195–201.
22. Narushima M, Mihara M, Yamamoto Y, Iida T, Koshima I, Mundinger GS. The intravascular stenting method for treatment of extremity lymphedema with multiconfiguration lymphaticovenous anastomoses. *Plast Reconstr Surg.* 2010 Mar. 125(3):935-43.
23. Feind-Koopmans A, van de Kerkhof PC. Successful treatment of papillomatosis cutis lymphostatica with acitretin. *Acta Derm Venereol.* 1995 Sep. 75(5):411. [Medline].
24. Boyd J, Sloan S, Meffert J. Elephantiasis nostrum verrucosa of the abdomen: clinical results with tazarotene. *J Drugs Dermatol.* 2004 Jul-Aug. 3(4):446-8.
25. Olszewski WL, Jamal S, Manokaran G, Tripathi FM, Zaleska M, Stelmach E. The effectiveness of long-acting penicillin (penidur) in preventing recurrences of dermatolymphangioadenitis(DLA) and controlling skin, deep tissues, and lymph bacterial flora in patients with "filarial" lymphedema. *Lymphology.* 2005 Jun. 38(2):66-80.
26. Santos JB, Figueiredo AR, Ferraz CE, Oliveira MH, Silva PG, Medeiros VL. Cutaneous tuberculosis: epidemiologic, etiopathogenic and clinical aspects - part I. *An Bras Dermatol.* 2014;89(2):219–228. doi:10.1590/abd1806-4841.20142334
27. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol.* 2007;25:173–180
28. Lai-Cheong JE, Perez A, Tang V, Martinez A, Hill V, Menagé Hdu P. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:461–466.
29. Sehgal VN, Sehgal R, Bajaj P, Srivastava G, Bhattacharya S. Tuberculosis verrucosa cutis (TBVC) *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:319–321.
30. Gruber PC, Whittam LR, du Vivier A. Tuberculosis verrucosa cutis on the sole of the foot. *Clin Exp Dermatol.* 2002;27:188–191.
31. Lai-Cheong JE, Perez A, Tang V, Martinez A, Hill V, Menagé Hdu P. Cutaneous manifestations of tuberculosis. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32:461–466.
32. MacGregor RR. Cutaneous tuberculosis. *Clin Dermatol.* 1995;13:245–255

33. Hsiao PF, Tzen CY, Chen HC, et al. Polymerase chain reaction based detection of Mycobacterium tuberculosis in tissues showing granulomatous inflammation without demonstrable acid-fast bacilli. *Int J Dermatol.* 2003;42:281-286.
34. Tan SH, Tan BH, Goh CL, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis DNA using polymerase chain reaction in cutaneous tuberculosis and tuberculids. *Int J Dermatol.* 1999;38:122-127.
35. Sehgal VN, Sardana K, Bajaj P, et al. Tuberculosis verrucosa cutis: antitubercular therapy, a well-conceived diagnostic criterion. *Int J Dermatol.* 2005;44:230-232.
36. Abebe F, Bjune G. The protective role of antibody responses during Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Exp Immunol.* 2009;157:235-243.
37. Ramesh V, Misra RS, Saxena U, et al. Comparative efficacy of drug regimes in skin tuberculosis. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16:106-109.
38. Preema Sinha, Durga Madhab Tripathy, Subramaniyan Radhakrishnan, Biju Verghese, BS Sunita. Tuberculosis verrucosa cutis presenting with unilateral elephantiasis nostras verrucosa of the left lower limb: A rare entity. Department of Dermatology, Armed Forces Medical College, Pune, Maharashtra, India. 14-Jun-2019.
39. Ramesh A., Sampath V., Deepika S. A clinicopathological study on cutaneous tuberculosis in a tertiary care teaching institution. *IJORD*, Vol4, No 4, 2019.
40. Ramesh V. Lymphoedema of the genitalia secondary to skin tuberculosis: report of three cases. *Genitourin Med.* 1997 Jun;73(3):226-7.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Liliana Gabriela Geoloaica
Universitatea de Medicină și Farmacie din Craiova
România
E-mail: liliana.geoloaica@yahoo.com

Correspondance address: Liliana Gabriela Geoloaica
University of Medicine and Pharmacy of Craiova
Romania
E-mail: liliana.geoloaica@yahoo.com