

} UNIVERZITETNA KLINIKA ZA PLJUČNE
BOLEZNI IN ALERGIJO GOLNIK

Zbornik

sestanka:

18. redni posvet o

obravnavi in

spremljanju bolnikov s

tuberkulozo (TB) v

Sloveniji

Golnik
21. marec 2013

Izdajatelj

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo
Golnik

Uredniki zbornika

Mitja Košnik, Robert Marčun, Petra Svetina Šorli

Organizacija srečanja

Robert Marčun

Strokovno srečanje **18. redni letni posvet o
obravnavi in spremljanju bolnikov s
tuberkulozo (TB) v Sloveniji** so omogočili:

Takeda

Betamed
Boehringer Ingelheim
Glaxo SmithKline
Medias International
3M

12.30 – 13.00	Registracija	
13.00 – 13.15	Pozdrav in uvod	Mitja Košnik
13.15 – 13.30	Poročilo Registra za tuberkulozo	Petra Svetina
	I.del – Zunajpljučna tuberkuloza	
13.30 – 13.50	Zunajpljučna tuberkuloza	Petra Svetina
13.50 - 14.10	Tuberkuloza bezgavk in tuberkulozni plevritis	Sanja Grm Zupan
14.10 – 14.30	Tuberkuloza kosti	Ludvik Travnik
14.30 – 14.50	Tuberkuloza CŽS	Natalija Planinc Strunjaš
14.50 – 15.10	Ali lahko mikrobiološko diagnostiko zunajpljučne tuberkuloze še izboljšamo?	Manca Žolnir Dovč
15.10 - 15.25	Razprava	
15.25 – 16.10	Odmor	
	II. Aktualne teme	
16.10 – 16.30	Sateli: Daxas in KOPB	Matjaž Fležar
16.30 – 16.50	Tuberkuloza pri priseljenih	Sanja Grm Zupan
16.50 – 17.10	Tuberkuloza pri otrocih	Skupina za pripravo smernic
17.10 – 17.30	Pojav tuberkuloze v romskem naselju	Zdravko Roškar, Petra Svetina, Katja Pivk
17.30 – 17.45	Preskrba z neregistriranimi protituberkuloznih zdravil	Janez Toni
17.45 – 18.00	Svetovanje o klinično pomembnih interakcijah protituberkuloznih zdravil	Janez Toni
18.00 – 18.20	Razprava	
	Zaključek srečanja	

Prispevki niso lektorirani in recenzirani. Prispevki odražajo stališča avtorjev in ne nujno tudi stališč ustanov, kjer so zaposleni.

UVOD

Mitja Košnik

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

Slovenija je država z nizko incidenco tuberkuloze, ta stabilno upada.

Ko obvladujemo zdravljenje enostavnih oblik tuberkuloze pri kompliantnih bolnikih, se čedalje bolj kažejo problemi, ki zahtevajo butičen pristop. To so na primer bolniki iz kulturno drugačnih skupin. Lani smo postavili sistem, s katerim smo uspešno obvladali mikroepidemijo v romskem naselju. Osredotočamo se tudi na začasne delavce, ki iz držav z visoko incidenco prihajajo na delo v Slovenijo.

Problemi so s farmakoterapijo tuberkuloze. Razen Rifinaha in Rifaterja se drugih zdravil ne dobi v zunanjih lekarnah. Zato je v dogovoru z ZZS in tudi v Splošnem dogovoru zapisano, da z manjkajočimi zdravili ambulantne bolnike oskrbuje Klinika Golnik. Drug problem so neugodni učinki in klinično pomembne interakcije antituberkulotikov, predvsem pri starejših osebah, ki se zdravijo hkrati tudi zaradi drugih kroničnih bolezni. Pri vodenju zapletene farmakoterapije čedalje težje pogrešamo klinične farmacevte.

Stremimo k popolnosti. Zato nam statistiko zmoti vsak bolnik, ki ga zdravimo za tuberkulozo, ki je nismo dokazali. Zato se pogovarjamo o tem, kako pridobiti vzorec kužnine tudi od bolnikov, pri katerih se to zdi težko ali celo nemogoče. Sem sodijo na primer otroci. In zunajpljučna tuberkuloza, kateri je posvečen letošnji simpozij. Predstavljamo principe diagnostike in zdravljenja teh lokacij TB.

Izziv bo izvajati pričakovanja ECDC, da se vsako zaključeno zdravljenje tuberkuloze potrdi tudi z negativno kulturo. Kar pomeni, da bo potrebno narediti več induciranih sputumov.

Lani smo na Golniku zgradili sobe z negativnim tlakom, dve navadni in eno na intenzivnem oddelku. Mislim, da je to edina take vrste soba na intenzivnem oddelku v Sloveniji. Navadne sobe pa imajo že na pediatrični klinika v Ljubljani in v SB Murska Sobota.

Obravnavna tuberkuloze torej postaja tehnološko zahtevna...

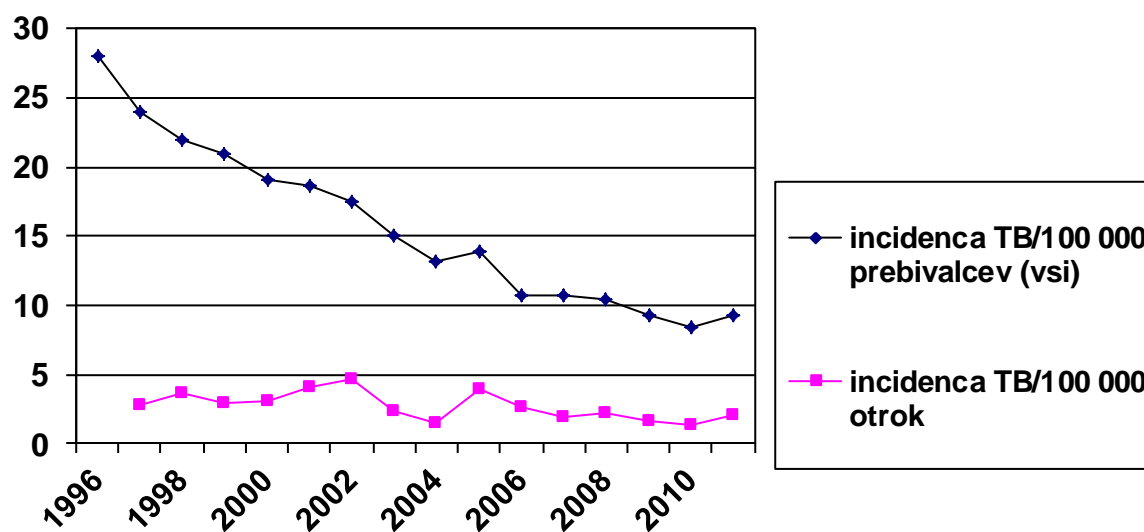
POROČILO REGISTRA ZA LETO 2010 IN 2011

Petra Svetina Šorli

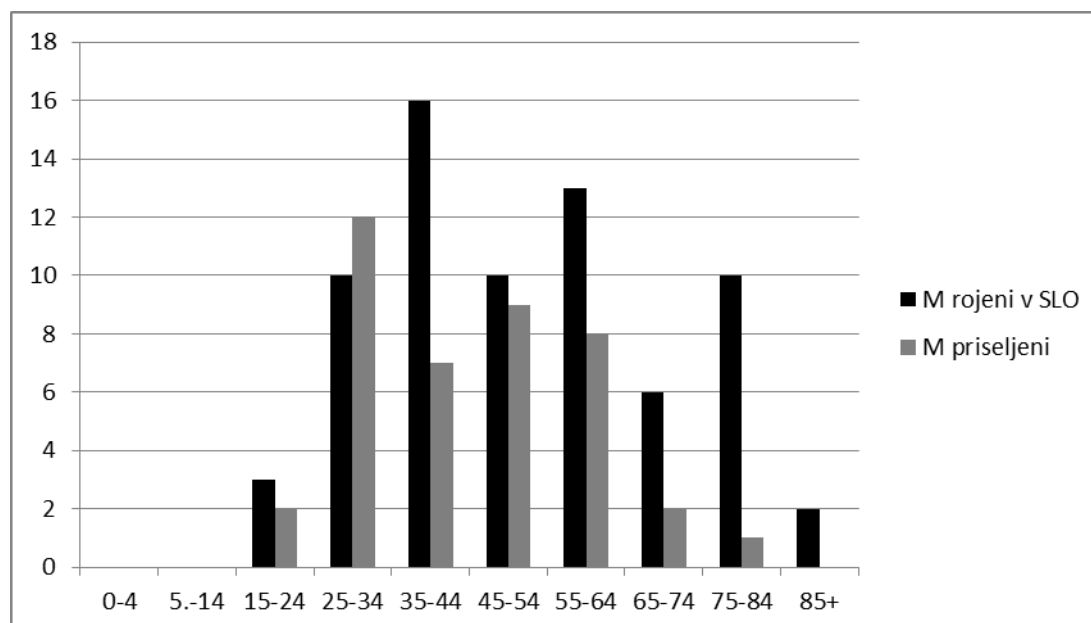
Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

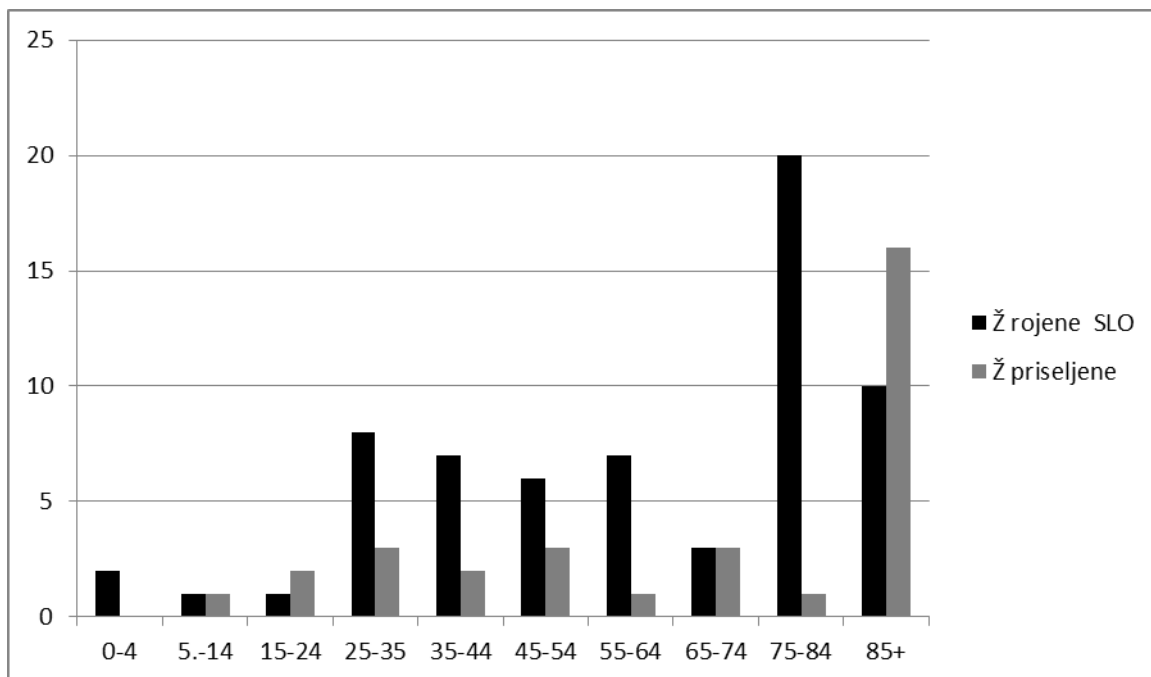
Graf št. 1: Incidenca TB in incidenca TB otrok v Sloveniji od 1996 do 2011



Graf št. 2: Moški bolniki s TB po kraju rojstva in starostni skupini, 2011



Graf št. 3: Ženske bolnice s TB po kraju rojstva in po starostnih skupinah, 2011



Graf št. 4: Število priseljenih TB bolnikov glede na državi rojstva in na lokalizacijo bolezni, 2011

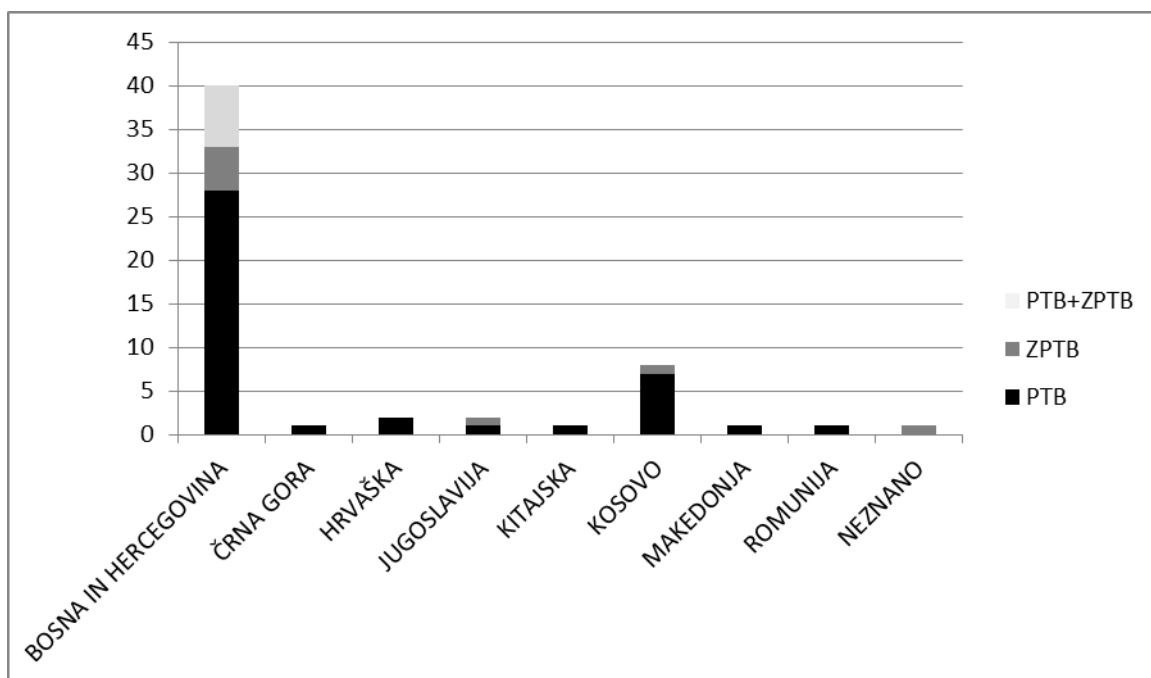


Tabela št. 1: Bolniki s TB glede na rizično skupino, mesto rojstva in spol, 2011

Rizične skupine	Rojeni v SLO		Rojeni izven SLO		Vsi
	Ž	M	Ž	M	
Kontakti	3	2	1	2	8
Brezdomci	1	5	-	2	8
Sindrom odvisnosti od alkohola	1	16	-	7	24
i.v. uživalci drog	1	4	-	1	6
Korekcijski zavod	2	1	-	2	5
Negovalna ustanova	5	3	1	1	10
Predhodno zdravljeni (relapsi)	4	3	3	1	11
Delavec v zdravstvu	3	-	1	-	4
Sladkorna bolezen	5	6	-	2	13
Sistemske steroid	2	2	-	-	4
Kemoterapija	3	1	-	-	4
Ostalo	16	13	8	16	53

Graf št. 5: Število posameznih primerov TB glede na klasifikacijo, 2011

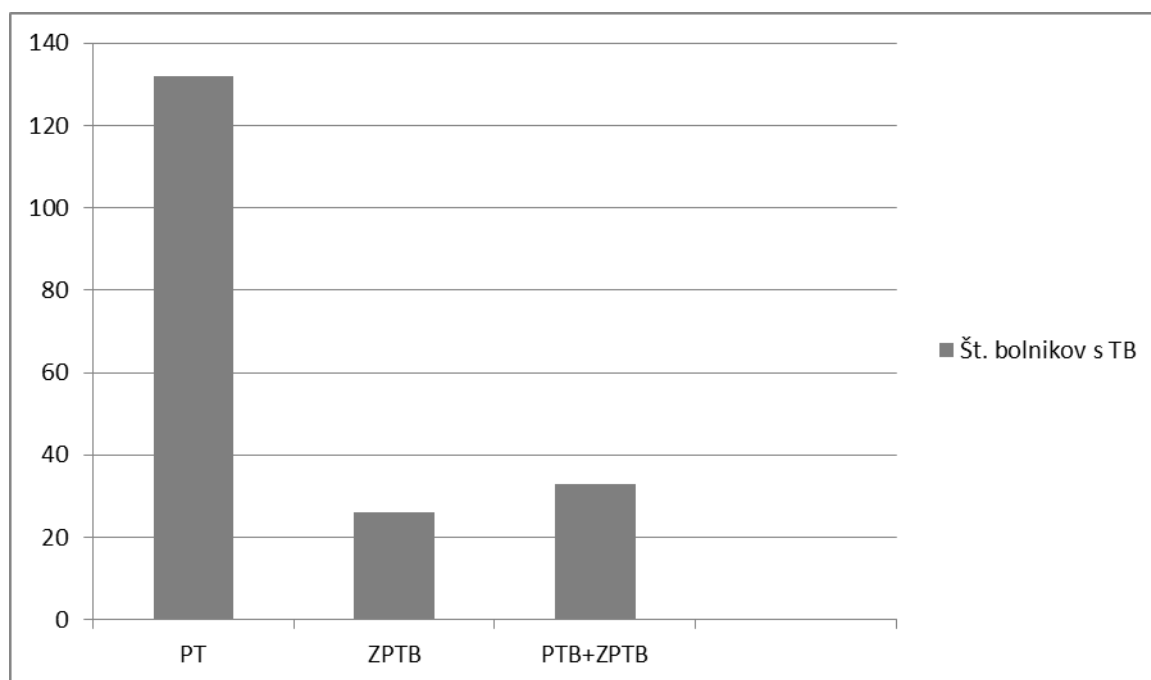


Tabela št. 2: Rezistenca PTZ (pridobljena in primarna), 2011

	Primarna rezistenca	Pridobljena rezistenca	Skupaj	Delež
IZONIAZID	2	1	3	1,6%
PIRAZINAMID	1	0	1	0,5%
STREPTOMICIN	4	0	4	2,2%
				4,4%

Tabela št. 3: Delež dokazanih TB, 2011

Potrditev	Število	Delež
Bakteriološko potrjena TB	182	94,8%
Skladna histologija	7	3,6%
Klinično potrjena	3	1,8%

Tabela št. 4: Uspeh zdravljenja TB, 2010

	Število	Delež
Zazdravljen	37	21,5%
Zdravljenje končano/zaključeno	104	60,5%
Zdravljenje prekinjeno	2	1,2%
Neuspeh	0	0
Odseljen	2	1,2%
Ugotovljena druga diagnoza	0	0
Umrli ob TB	10	5,8%
Umrli zaradi TB	17	9,8%

ZUNAJPLJUČNA TUBERKULOZA

Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Uvod

Tuberkuloza najpogosteje prizadene pljuča, pri tretjini bolnikov pa so lahko prizadeti tudi drugi organi. Kadar je prizadet v okviru TB katerikoli drug organ razen pljuč, govorimo o zunajpljučni tuberkulozi (ZPTB). Postavitev diagnoze ZPTB je pogosto težavna, zaradi pestrosti klinične slike in s tem težjega prepoznavanja bolezni in zaradi težje dostopnosti odvzema kužnin, za kar so pogosto potrebi invazivni posegi. ZPTB zdravimo enako kot pljučno TB s protituberkuloznimi zdravili, v nekaterih primerih ZPTB je zdravljenje podaljšano. Občasno je poleg zdravljenja z zdravili potrebno tudi kirurško zdravljenje (npr. TB hrbtenice). Nekatere oblike ZPTB, kljub ustreznemu zdravljenju, predstavljajo še vedno veliko smrtnost pri otrocih in odraslih.

Zunajpljučna tuberkuloza (ZPTB)

O ZPTB govorimo kadar je prizadet katerikoli organ v telesu, razen pljuča. Poleg hkratne prizadetosti drugih organov ob pljučni TB (13,7% vseh registriranih bolnikov v obdobju petih let v Sloveniji), je možna izolirana ZPTB v skoraj vseh organih in tkivih. V zadnjih petih letih je bilo v Sloveniji 15,3% bolnikov z ZPTB med vsemi registriranimi TB bolniki. Najpogosteje je pri ZPTB prizadeta plevra in predstavlja 42,5% vseh ZPTB v zadnjih petih letih. Na drugem mestu po pogostosti je bezgavčna TB, katera predstavlja 36,2% vseh bolnikov z ZPTB v zadnjih petih letih. Pogosteje so prizadete tudi kosti in sklepi, organi urogenitalnega sistema in meninge. Redkeje je prizadet CŽS (brez prizadetosti mening), peritonej in črevesje, perikard, koža in ušesa.

Bolezen je pogostejša pri ženskah, pogosteje se pojavlja pri osebah iz rizičnih skupin prebivalstva (priseljenci, osebe okužene s HIV, osebe zdravljenе z blokatorji TNF alfa, sladkorni bolniki, mlajši otroci, starejši, osebe na dolgotrajni kortikosteroidni terapiji, osebe zdravljenе s kemoterapijo,..).

Ker ZPTB lahko prizadene katerikoli organ, so simptomi in znaki bolezni različni. Večinoma so poleg splošnih simptomov (povišana telesna temperatura, nočno znojenje, izguba apetita, hujšanje) prisotni tudi simptomi, ki odražajo prizadetost določenega organa. Prav zaradi pestrosti klinične slike se na bolezen pogosto pomisli pozno.

V naslednjih predavanjih bodo predstavljene najpogostejše oblike ZPTB, zato bodo v nadaljevanju prispevka opisane le redkejšje oblike ZPTB.

Disiminirana (miliarna) TB je posledica hematogenega razsoja bacilov *M. tuberculosis*. V ospredju klinične slike je dlje časa trajajoča povišana telesna temperatura, vendar se bolnik glede na trajanje in višino povišane telesne temperature dobro počuti (subakuten ali kroničen potek - vročina neznanega izvora). Če pride do hematogenega razsoja v času primarne okužbe, lahko potega fulminantno, brez oblikovanja granulomov v tkivih, nastanejo sinhrono miliarna

žarišča velikosti prosa (millium - proso) po vsem telesu. Najpogosteje so prizadeta pljuča, v kolikor gre za zunajpljučno prizadetost, so pogosto prizadeta jetra, ledvice, redkeje rodila. Izolirana zunajpljučna prizadetost je pogostejša pri imunsko oslabeledih osebah (okuženi s HIV, zdravljeni z blokatorji TNF alfa, zdravljeni s kemoterapijo,..). Za diagnozo je pomembna hitra histološka potrditev bolezni, saj pogosto bakteriološko bolezni ne dokažemo. Bolezen ima pogosto kljub zdravljenju slabo prognozo.

Tuberkuloza larinksa je redka. Praviloma je posledica razsoja bakterij pri napredovali pljučni TB. Bolniki so zelo kužni.

TB sečil in rodil potek pogosto asimptomatsko in je le laboratorijsko prisotna hematurija s piurijo ob sterilnih urinokulturah. Lahko pa se kaže z bolečino, disurijo, hematurijo in pogostim uriniranjem. Za TB ledvic so značilne destruktivne spremembe ledvic z nekrozami in kavitacijami. V kolikor je prizadet sečevod, se razvijejo strikture in posledična hidronefroza ledvic. Prizadet je lahko tudi sečni mehur. Pri ženskah lahko poteka TB rodil brez prizadetosti sečil; najpogosteje se pojavijo bolečine v mali medenici, pojavijo se neredne menstruacije in infertilitnost. Pri moškem se lahko TB kaže kot prostatitis, orhitis ali epididimitis. Urinski izvid pogosto pokaže piurijo (sterilno) in/ali hematurijo.

Rezultati urina na *M. tuberculosis* so pogosto negativni, tako da je večinoma za potrditev diagnoze potrebna biopsija prizadetega organa.

TB perikarditis je navadno posledica drenaže okužene bezgavke v perikard (lokaliziran), lahko pa imajo bolniki sočasno tudi TB plevritis (tretjina bolnikov) in v tem primeru gre za limfogeno širjenje okužbe. Za potrditev specifičnega perikarditis je potrebna bakteriološka potrditev bacilov *M. tuberculosis* iz izliva perikarda dobljenega ob perikardiocentezi ali pa bakteriološka in/ali histološka potrditev olezni ob biopsiji perikarda. Kljub zdravljenju s PTZ, se pogosto razvije konstrikcijski perikarditis.

Potrditev diagnoze

Poleg usmerjene anamneze, kliničnega pregleda, slikovnih preiskav je tudi za diagnozo ZPTB zlati standard bakteriološka potrditev bacilov *M. tuberculosis*, kar je pa dostikrat težavno, saj so mesta ZPTB za odvzem kužnin težje dostopna, vsebujejo običajno manj bacilov, ki pa na tem mestu naredijo več škode. Zaželeno je da bi se pri ugotavljanju ZPTB odvzelo čim več kvalitetnejših kužnin (3-5 kužnin) za bakteriološke preiskave. Pogosteje kot pri pljučni TB je potrebna histološka diagnostika bolezni. V letih 2007 do 2011 smo v Sloveniji bakteriološko dokazali 78,3% (119 primerov) vseh ZPTB, samo histološko je bila bolezen potrjena v 13,8% (21 primerov). Pri 12 bolnikih (7,9%) z ZPTB pa bolezen nismo dokazali ne bakteriološko, niti ni bila opravljena histološka diagnostika, tako da je bila bolezen zdravljena na osnovi klinične slike in radioloških kriterijev za TB.

Zdravljenje

Zdravljenje ZPTB vodi pulmolog ob sodelovanju z drugimi specialisti. Ob rednih mesečnih kontrolah je potrebno poleg ugotavljanja morebitne hepatotoksičnosti, tudi

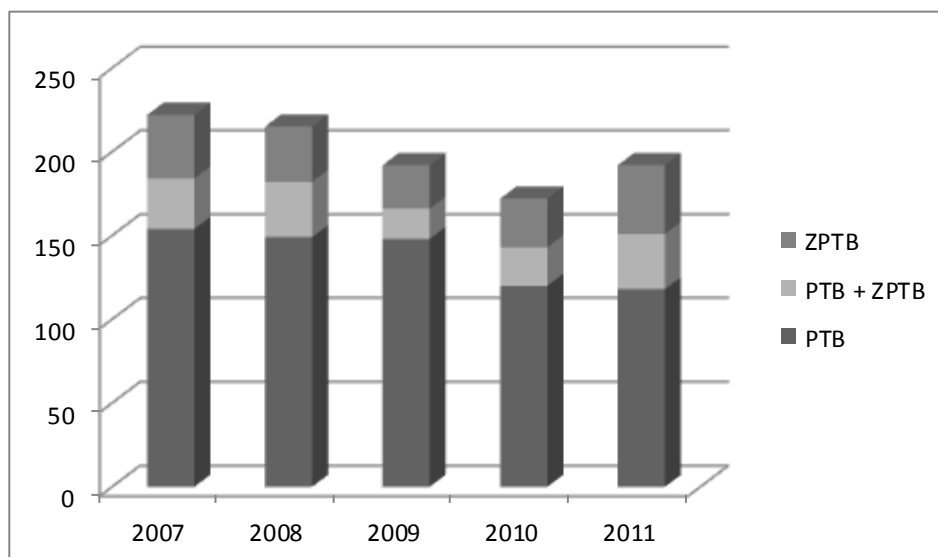
prepoznavanje morebitnih drugih stranskih učinkov PTZ in morebitnih zapletov med zdravljenjem. ZPTB se praviloma zdravi enako kot pljučna TB – standardni 6-mesečni režim zdravljenja s protituberkuloznimi zdravili (PTZ), kjer v prvih dveh mesecih zdravimo s tremi PTZ (rifampicin, pirazinamid in izoniazid), v naslednjih 4 mesecih pa z dvema PTZ (rifampicin in izoniazid). V nekaterih primerih ZPTB, kot so disiminirana (miliarna)TB, kostna TB ali TB CŽS pa je zdravljenje s PTZ podaljšano. Prav tako je zdravljenje s PTZ podaljšano v primeru neprenašanja posameznih PTZ ali pojava rezistence na posamezne PTZ.

Viri:

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2011. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2011.
2. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing : WHO report 2008. Geneva 2008. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf
3. Tuberculosis. Vol 88. Number 2, 2008, 85-86
4. Register za tuberkulozo
5. NICE guideline. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE, March 2006.
6. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Best practice for the care of patients with tuberculosis. A Guide for Low-Income Countries, 2007; 34-37.
7. Eržen D et al: Osnove tuberkuloze, I. šola za obravnavo bolnikov s tuberkulozo in pregledovanja kontaktov, 2006

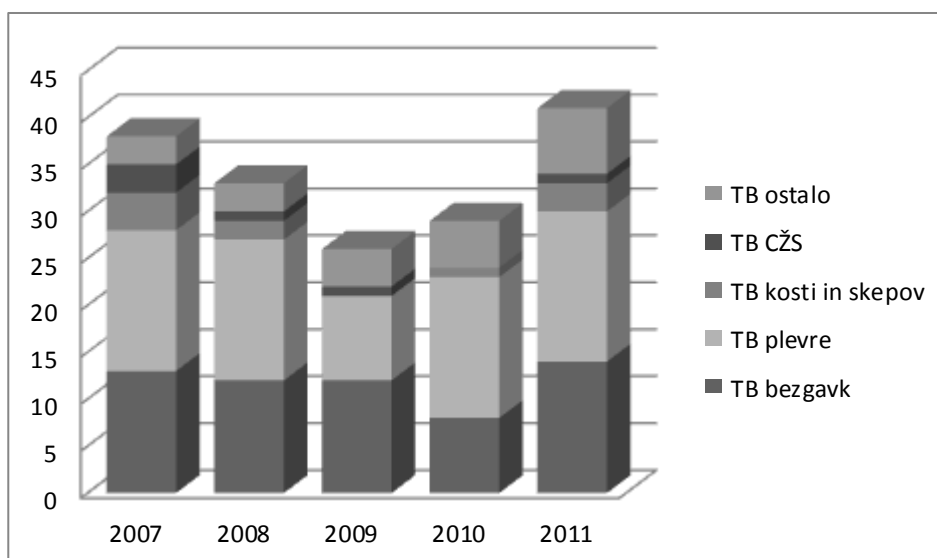
Graf 1: Število primerov pljučne TB (PTB), zunajpljučne TB (ZPTB) in pljučne in zunajpljučne TB (PTB+ZPTB) v letih od 2007 do 2011 v Sloveniji

(Vir: Register za tuberkulozo)



Graf 2: Število posameznih oblik zunajpljučne TB v letih od 2007 do 2011 v Sloveniji

(Vir: Register za tuberkulozo)



TUBERKULOZA BEZGAVK IN TUBERKULOZNI PLEVRITIS

Sanja Grm Zupan

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
sanja.grm@@klinika-golnik.si

Uvod: Tuberkuloza je bolezen, ki najpogosteje prizadene pljuča. Pri le tretjini bolnikov so prizadeti drugi organi. Govorimo o zunajpljučni tuberkulozi. Le-ta je pri nekoliko manj kot polovici bolnikov prisotna ob sočasno prisotni pljučni TB. Prizadet je lahko katerikoli organ v telesu, vendar sta najpogostejši obliki zunajpljučne TB: TB plevre (TB plevritis) in TB bezgavk (TB limfadenitis).

TUBERKULOZNI PLEVRITIS

Etiopatogeneza: TB plevritis je najpogostejša oblika zunajpljučne TB v Sloveniji v zadnjih letih. V letu 2011 je TB plevritis predstavljal 40,7% vseh primerov zunajpljučne TB.

Opisana sta dva patogena mehanizma za pojav TB plevritisa. Zgodaj v razvoju TB okužbe lahko nekaj bacilov vstopi v pleuralni prostor in ob prisotnosti celične imunosti sproži preobčutljivostno reakcijo. Do nastanka plevritisa pride 6 do 12 tednov po primarni okužbi. Ta oblika je pogosto neopažena in pride do spontane ozdravitve. TB plevritis se pojavlja tudi v sklopu postprimarne TB - reaktivacija, ko subpleuralno žarišče rupturira v pleuralni prostor. Antigeni mikobakterij povzročijo eksudativno vnetje plevre z visokim deležem monocitov in limfocitov. Na površini plevre nastanjejo granulomi in delitev mikobakterij se zameji.

Bolezen se pogosteje pojavlja pri moških.

Klinična slika: Klinično gre za akutno nastalo bolezen z vročino, neproduktivnim kašljem, plevritično bolečino in težka sapa v primeru obsežnejšega pleuralnega izliva. Pogosto so prisotni sistemski znaki TB. V večini primerov je izliv enostranski. Kadar v pleuralni votlini najdemo gost gnoj, ki je ujet v zadebeljeno plevro, govorimo o **TB empiemu**. Le- ta je precej manj pogost in je ponavadi posledica velikega števila bacilov v pleuralnem prostoru (ruptura kaverne, bronhopleuralna fistula).

Diagnostične metode: Diagnostično pot pričnemo z rentgenogramom prsnih organov ter odvzemom treh induciranih izmečkov ali aspiratov zgornjih dihal. Pri 30% bolnikov je rentgenogram prsnih organov lahko ocenjen kot normalen, vendar je glede na bioptične najdbe skoraj vedno prisotna parenhimska bolezen.

Potrjevanje TB ob prisotnem le pleuralnem izlivu je lahko težko. Z diagnostično pleuralno punkcijo ugotavljamo v večini primerov po Lightovih kriterijih eksudat s

povečanim številom celic (1.000-5.000 celic/mikrol) med katerimi akutno prevladujejo polimono nuklearni levkociti, katere kmalu zamenjajo limfociti (nad 50%, nekateri nad 90%). Dodatne značilnosti so pH pod 7.4, nizka glukoza, povišana adenozin deaminaza (ADA nad 40 U/L, negativna napovedna vrednost), povišan nivo gama-interferona. Diagnoza TB je malo verjetna, če najdemo med celicami v plevralnem punktu nad 10% eozinofilcev ali nad 5% mezotelinih celic. Ponavadi z mikroskopijo mikobakterij ne najdemo, ampak porastejo šele v kulturi. S slepo igelno biopsijo parietalne plevre, za opravljenje katere je danes najpomembnejša indikacija sum na TB plevritis, najdemo granulome pri 60 – 80 %. Zadnja metoda v vrsti preiskav za potrditev TB plevritisa je torakoskopija, ki je v večini primerov diagnostična.

V primeru TB empiema na rentgenogramu prsnih organov ponavadi vidimo obsežno pljučno TB. Ob plevralni punkciji najdemo gosto, motno vsebino. Gre za eksudat s prevlado limfocitov. V večini primerov sta tako mikroskopija kot kasneje kultivacija *M.tuberculosis* pozitivni.

BEZGAVČNA TUBERKULOZA

Etiopatogeneza: (škrofuloza, king's evil) je druga najpogostejša oblika zunajpljučne TB v Sloveniji. V letu 2011 je tuberkuloza intratorakalnih bezgavk predstavljala 11,1% vseh primerov zunajpljučne tuberkuloze, tuberkuloza ekstratorakalnih bezgavk pa 25,9%.

Bacili *M. tuberculosis* najpogosteje dosežejo bezgavke v času diseminacije po primarni okužbi. Kasneje v življenju ob zmanjšani odpornosti pride do reaktivacije okužbe. Bezgavke so lahko prizadete tudi v sklopu primarnega kompleksa ali v sklopu primarne diseminirane bolezni.

Pri vsaj dveh tretjinah so prizadete vratne bezgavke. Po podatkih retrospektivne analize, ki je zajemala 47 bolnikov zdravljenih v KOPA Golnik med leti 2004 in sredino leta 2009, so bile v 70% prizadete bezgavke na vratu (ob mišici SCLM, submandibularno). Sledile so naslednje lokacije: supraklavikularno (12.7%), pazdušna kotanja (8.5%), abdominalne bezgavke (4.2%), ingvinalne bezgavke (2.1%) in mediastinalne bezgavke (2.1%).

Pogosteje kot odrasli zbolijo otroci in pogosteje se bolezen pojavlja pri ženskah. V času epidemije bovine TB je škrofulozo povzročala *M.bovis*, danes pa je *M. tuberculosis* najpogostejši izolat. Pri mlajših otrocih bolezen lahko povzročajo tudi atipične mikobakterije (*M. avium*, *M. intracelulare*, *M. malmoense*).

Klinična slika: navadno ugotavljamo neboleče otekanje ene ali več bezgavk, pogosto lahko obojestransko. V začetku gre lahko za diskretno povečane bezgavke z nespremenjeno kožo nad njimi. Kasneje postanejo le-te lahko vnete. Pride lahko do centralne kazeozne nekroze ter do rupture prizadete bezgavke s fistulacijo bezgavke.

V našem okolju pride do fistulacije bezgavk pri približno tretjini bolnikov. Včasih so prisotni sistemski simptomi : hujšanje, slabo počutje, povišana telesna temperatura, potenje, kašelj. Sistemski simptomi so pogostejši kadar je tuberkuloza prisotna še v drugih organih.

Diagnostične metode: bezgavčno tuberkulozo lahko potrdimo na več načinov. V primeru fistulacije bezgavk, lahko napravimo bris fistule. V primeru povečanih bezgavk, se najprej odločamo za citološko punkcijo. V primeru, da do diagnoze ne pridemo, je na mestu biopsija povečane bezgavke. Pomembno je, da kužnino (bris fistule, punktata ali bioptata bezgavke) vedno pošljemo v **Mikobakteriološki laboratorij** za identifikacijo *M. tuberculosis*. Kultivacija *M. tuberculosis* je namreč zlati standard v diagnostiki tuberkuloze. Zdravljenje se ob izolaciji atipičnih mikobakterij razlikuje od zdravljenja v primeru izolacije *M. tuberculosis*. Histološko najdemo spekter sprememb, le nekaj granulomov z reaktivno hiperplazijo do obsežne kazeozne nekroze.

Glede na že omenjeno retrospektivno analizo opravljeno pri nas je bil pri 19% bolnikov diagnoza potrjena z brisom fistule, iz katerega je na gojišču v kulturah porastla *M. tuberculosis*. Na gojiščih je v kulturah porastla *M. tuberculosis* iz materiala odvzetega s citološko punkcijo bezgavke (38%) ali iz bioptata bezgavke (17%). V 25.4% primerov je bila diagnoza tuberkuloze postavljena le histološko. Vzorci namreč niso bili poslani v Mikobakteriološki laboratorij za identifikacijo *M. tuberculosis*. V polovici teh primerov so bili naknadno naročeni histološki vzorci (količki), na katerih je bil napravljen AT (atenuacijski test) na *M. tuberculosis* pozitiven.

Pri bolnikih napravimo tudi rentgenogram prsnih organov ter odvezamo tri inducirane izmečke ali aspirate zgornjih dihal, saj je potrebno izključiti TB pljuč.

ZDRAVLJENJE TB PLEVRITISA in TB LIMFADENITISA

Zdravljenje bezgavčne TB in TB plevritisa se ne razlikuje od zdravljenja pljučne tuberkuloze. Uporabljamo standardni 6- mesečni režim zdravljenja (2 HRZ+ 4 HR oziroma glede na ugotovljeno občutljivost *M. tuberculosis*). Pri bolnikih s fistulami lahko lokalno apliciramo streptomycin. Tekom zdravljenja včasih pride do povečanja novih bezgavk, ki so ponavadi bakteriološko sterilne. Gre za imunološko povzročen fenomen ob preobčutljivosti za tuberkuloprotein. V literaturi lahko zasledimo podatke o učinkovitosti kratkega zdravljenja s sistemskim steroidom v takem primeru. Ugotovljeno je, da kirurško zdravljenje nima pomembnega mesta v zdravljenju bezgavčne tuberkuloze.

V literaturi najdemo različna priporočila za zdravljenje TB plevritisa . Nekateri avtorji zagovarjajo terapevtsko plevralno punkcijo ob začetku zdravljenja. V primeru simptomov se odločamo za ponavljajoče razbremenilne plevralne punkcije. Pojavljajo se manjše študije, kjer so uspehi zdravljenja le z zdravili, primerljivi. Do resorpcije

plevralnega izliva ponavadi pride v 6 tednih, lahko v 12 tednih. Tudi vloga zdravljenja s sistemskimi steroidi ni natančno opredeljena. Trenutno priporočilo je, da ob vztrajanju simptomov kljub terapevtski plevralni punkciji dodamo 80 mg prednizolona vsak drugi dan in nato odmerek hitro nižamo. S pomočjo markerjev v plevralnem izlivu ali kliničnih značilnosti bolnika, še ne znamo napovedat, pri katerem bolniku bo prišlo do nastanka rezidualnih plevralnih zadebelitev in restriktivnih motenj v pljučni funkciji po zaključku zdravljenja.

Bolnika naučimo izvajati dihalne vaje, s čimer želimo zmanjšati tvorjenje plevralnih zarastlin. V primeru TB empiema je prehajanje protituberkuloznih zdravil v plevralni prostor omejeno, zato je potrebna kirurška drenaža in včasih dekortikacija plevralnega prostora. TB empiem namreč lahko pušča obsežne kalcinirane plevralne debelike.

Literatura:

1. PDO Davies, PF Barnes, SB Gordon: Clinical tuberculosis
2. Murray, Nadel's: Textbook of respiratory medicine
3. Kocijancic et all: Interna medicina
4. Zbornik Golniški kongres 2009, Bled
5. Šola za vodenje bolnikov s TB, 2010
6. Register za tuberkulozo
7. BTS guideline 2010: Investigation of unilateral pleural effusion in adults
8. W.Light: Update on tuberculosis pleural effusion, 2010

KOSTNA TUBERKULOZA

Prim. mag. Ludvik Travnik

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ortopedska klinika, Ljubljana

ludvik.travnik@kclj.si

Povzetek

Tuberkuloza (TB) spada v svetovnem merilu med najpogostejše nalezljive bolezni kosti in sklepov. Razvija se kot počasno napredovanje bolečin v kosteh in sklepih. Pogosteje so prizadeti gravitacijsko obremenjeni sklepi, drobne kosti rok in stopal, na hrbtenici pa vretenca torakalnega in ledvenega predela. Od velikih sklepov sta najpogosteje prizadeta kolk in koleno, zelo redko več kot en velik sklep. Opisani bodo mehanizmi nastanka in širjenja TB bolezni na skeletu, navedene diagnostične metode ter nakazani načini zdravljenja.

Ključne besede: kostna tuberkuloza, vzroki, diagnostični postopki, zdravljenje

Uvod

Tuberkulozne spremembe na hrbtenici so odkrili na več kot pet tisoč let starih egipčanskih mumijah. Prvi zapis o tuberkulozi (TB) kot bolezni je zapisan v sanskrtu v letih 1500 do 700 pred našo ero. Obolevnost zaradi kostne in sklepne tuberkuloze je bila v naših krajih še po 2. svetovni vojni zelo pogosta in je predstavljala enega največjih ortopedskih problemov. Z uvedbo tuberkulostatikov in antibiotikov se je izboljšalo tako konservativno, kot operativno zdravljenje osteoartikularne TB.

TB epidemiološko uvrščamo med tri najbolj smrtonosne nalezljive bolezni na svetu, kostna in sklepna TB predstavljata tretjino primerov ekstrapulmonalne TB. Za TB zbolijo večinoma tisti, ki živijo v slabih socialno ekonomskih razmerah. TB kosti in sklepov se lahko pojavi v katerem koli življenjskem obdobju, vendar je najpogostejša v prvih treh desetletjih življenja.

Etiologija

Bolezen poteka v dveh oblikah: kot primarna in postprimarna TB. Bacil se širi kapljično, z zrakom pride v pljuča. Po okužbi se razvije primarna pljučna TB. Iz pljuč potujejo bacili v bezgavke, ki otečejo, v njih se razvijejo nekroze, ki kasneje poapnijo. Pri 3% ljudi bezgavke bacila ne zadržijo, kar privede do generalizirane TB (TB možganskih ovojnic, kostna TB). Tuberkulozno vnetje se lahko širi iz pljučnega v kostno in sklepno tkivo. Prenese se hematogeno ali limfogeno iz primarnega žarišča v pljučih ali regionalnih bezgavkah. Poleg skeletnega sistema je lahko prizadet centralni živčni sistem (TBC meningitis), limfatični sistem, obtočila (miliarna tuberkuloza) in urogenitalni sistem. Le 1% primarnih infekcij se nadaljuje s TB, 9%

okuženih pa bo razvilo TB kasneje po reaktivaciji latentnih bacilov, lahko nekaj let ali desetletij kasneje.

Pri postprimarni TB ostanejo bacili v poapnelih bezgavkah živi in se ob zmanjšani odpornosti organizma začnejo razmnoževati. Odziv tkiv je pri vnovični okužbi drugačen kot pri primarni okužbi. V tkivih nastajajo granulomi in kaverne, ki se pojavijo kjerkoli v telesu. Ponovna okužba z bacili iz okolja je redka, saj imunost po primarni okužbi uspešno ščiti pred ponovno okužbo.

Dejavniki tveganja

Dejavniki tveganja so: zmanjšana splošna obrambna sposobnost ali zaradi HIV/AIDS okužbe, sladkorna bolezen, druge težke pljučne bolezni (npr. silikoza pljuč), zdravljenje s kortikosteroidi (intaartikularna uporaba kortikosteroidov lahko aktivira latentni TB proces), kemoterapija, nekatera zdravila proti artritisu. Pomembni dejavniki so tudi tesni stiki z okuženo osebo in pozitivna družinska anamneza. Moški obolevajo pogosteje. Pri pacientih je pogosto prisotna odvisnost od alkohola ali opioidov in druge kronične bolezni, pogoste so poškodbe. Pacienti z imunoin suficientno boleznijo imajo kar petsto odstotkov večjo možnost, da zbolijo za TB.

Patološka slika kostne tuberkuloze

Pogosteje so prizadeti gravitacijsko obremenjeni sklepi, na hrbtenici predvsem vretenca torakalnega in ledvenega predela. Od velikih sklepov sta najpogosteje prizadeta kolk in koleno, zelo redko več kot en velik sklep. Pogosto so prizadete drobne kosti rok in stopal (daktilitis). Kochovi bacili se lahko zaustavijo v majhnih hematomi, ki so posledice poškodb in se tam razmnožujejo. Razvije se tipičen tuberkulozni granulom z endotelialnimi celicami, limfociti in velikankami. Ti granulomi so na periferiji dobro prekrvljeni, v centralnih predelih pa ne in tam odmirajo. Pojavi se značilna sirasta (kazeozna) nekroza. Pri utekočinjaju take nekroze nastanejo velike količine gnoja, ki tvori obsežne abscese. Ti se obdajo z ovojnico in se zaradi teže spuščajo med fascijami in drugimi anatomskimi strukturami v nižje predele. Ker ne povzročajo vnetne reakcije v okolici, jih imenujemo hladni abscesi.

Klinični znaki kostne tuberkuloze

TB kosti in sklepov se razvija kot počasno napredovanje bolečin v kosteh in sklepih. Klinični znaki so neznačilni, le tretjina bolnikov ima pozitivno anamnezo v smislu pljučne TB. Vedno so prisotni slabo razpoloženje, utrujenost, nagnjenost k znojenju, slabokrvnost in hujšanje ter proti večeru tudi subfebrilno stanje. Lokalni znaki TB so bolečnost pri gibanju in zaščitni mišični spazem. Pri povrhnje ležečih prizadetih sklepih je vidna testena oteklina, ki ni pordela. Značilni za skeletno TB so hladni abscesi in otekanje posameznega predela brez značilnih vnetnih znakov. Pri razvoju TB sklepov se pojavijo kontraktura, oteklina in lokalno povišana temperatura kože

nad sklepom. Bližnji limfni vozli so povečani in boleči. Pri TB v področju hrbtenice opazujemo otrdelost trupa in mišične krče. Lahko so prisotni nevrološki znaki.

Vendar bolečina ni vedno na mestu prizadetega predela. Pri TB spondilitisu pri otrocih se pojavlja bolečina v trebuhu, pri odraslih pa v pasasti obliki v področju prizadetega vretenca. Pri koksitisu se pojavlja bolečina v kolenu.

Prizadeti otroci so manj živahni, izogibajo se telesnih dejavnosti in gibanja. V spanju se mišični tonus zmanjša in s tem popusti kontrola bolečine z omejevanjem gibanja. Ob nenadnem premiku se sproži močna bolečina, ki otroka s krikom zbudi iz spanja, kar je pomemben diagnostični znak.

Diagnostični postopki

Za ugotovitev TB so pomembni anamnestični podatki o kontaktu s tuberkuloznim bolnikom, prisotnost pljučne TB, pozitiven Mantoux test, prizadetost obolelega predela in RTG slika. V punktatu sinovialne tekočine so prisotni mononuklearni levkociti, običajno več kot 10.000 v 1 mm³. Viskoznost sinovialne tekočine je zmanjšana. Sedimentacija eritrocitov je zvišana, število levkocitov pa le malo, v DKS prevladujejo limfociti.

Za končno diagnozo TB sta najpomembnejša amplifikacijski test in bakteriološka kultura.

Rentgenske spremembe prizadetosti velikih sklepov so podobne kot pri piogenih artritidih. Prizadeti so lahko sinovialni prostori, burze in tetive. Na RTG sliki je najprej očitna demineralizacija, kasneje pa tudi destrukcija hrustanca in kostnine na obremenjenih površinah sklepov in zožitve sklepnih špranj. Na metafizi in epifizah se na RTG lahko vidijo svetla žarišča nejasnih robov. Če so žarišča na površini kosti, so na teh mestih konture kosti zabrisane. Pogosto se na RTG sliki vidi sled širjenja infekcije iz žarišča v metafizi skozi epifizni hrustanec v sklep. Pri TB spondilitisu se najprej opazi zoženje intervertebralnega diskusa, šele kasneje nastanejo vidne spremembe na telesih priležnih vretenc. Zaradi uporabe tuberkulostatikov so v današnjem času RTG spremembe manj značilne. Osteolitična žarišča so bolj podobna cističnim spremembam, votline imajo bolj ostre meje z izrazito perifokalno sklerozo.

Z računalniško tomografijo (CT) ocenjujemo kostne spremembe v smislu destrukcije in prisotnosti sekvestrov v abscesnih votlinah kosti. Uporabljamo jo tudi pri CT vodenih igelnih biopsijah.

Magnetna resonanca (MR) je najpomembnejša preiskavna metoda za določanje vnetnih procesov na okostju, sklepih in mehkih ob sklepnih delih. Pri vnetnih spremembah v smislu TB ima MR nekaj prednosti pred CT, predvsem večjo občutljivost za različno gostoto tkiva, kar omogoča boljšo oceno prizadetosti mehkih tkiv, vendar slabše prikaže kalcinacije v bezgavkah. Dodatno in boljšo ločljivost dosežemo z uporabo kontrastnega sredstva. Scintigrafija skeleta je dopolnilna diagnostična metoda, ki s kopičenjem radioindikatorja opredeljuje mesta vnetja, ne more pa opredeliti etiologije.

Pozitronska emisijska tomografija (PET/CT) Z PET slikanjem se prikaže poraba glukoze v organih in tkivih telesa. Ker je poraba glukoze v organih in tkivih pri

določenih boleznih spremenjena, je mogoče s pomočjo preiskave odkriti in natančneje opredeliti take bolezni. PET/CT preiskava uporablja za ugotavljanje prisotnosti, razširjenosti in učinkovitosti zdravljenja malignih bolezni, za iskanje mesta vnetnega žarišča. Preiskava ni specifična za TB procese.

SPECT/CT (Single Photon Emission Computed Tomography) Radioaktivni izotopi, ki se jih uporablja, so gama sevalci ali pozitronski sevalci. Gama sevalci sevajo gama žarke, ki se zaznavajo s planarno gama kamero ali SPECT kamero. Detektorji skenerja zabeležijo večje število različnih projekcij porazdelitve radioaktivnosti v telesu, s pomočjo katerih se ustvari tridimenzionalna slika porazdelitve radioaktivnosti v telesu. Tudi ta preiskava ni specifična za prikaz TB.

Ultrazvok Preiskava je koristna pri oceni sklepnih izlivov v velikih sklepih kot so rama, komolec, kolk in koleno. Z njo se oceni izlive v sklepih in zadebelitve sinovialnih ovojnic. Sledimo lahko tudi poteku hladnih abscesov.

Tuberkuloza hrbtenice

Tuberkuloza hrbtenice je najpogostejši pojav kostne TB. Prvi jo je v strokovni literaturi opisal angleški zdravnik Percival Pott (1715 – 1788), po katerem se imenuje Pottova bolezen, in ki ima tri značilnosti: gibus, absces in v poznem stadiju bolezni paraplegijo. Pott je prvi ugotovil povezavo med tuberkuloznimi spremembami vretenc torakalne hrbtenice in paraplegijo.

TB hrbtenice se kaže kot skupek težav. Značilno je, da se bolezen začne na anteroinferiornem delu telesa vretenca in se širi ob sprednjem longitudinalnem ligamentu na sosednje priležne vretence. Zoženje diskalnega prostora je posledica destrukcije spongioznega dela kostnine vretenca, ko se diskalni material ugnezne v prizadeto kostnino vretenca. Osteonekroza kostnine vretenca zniža njegovo višino. Stanje je povezano z nastankom epiduralnega abscesa.

Poznamo štiri razvojne stadije TB bolezni hrbtenice; začetni stadij, stadij polnega razvoja in destrukcije, stadij začetnih reparacij in končni stadij bolezni. Klinična slika TB hrbtenice loči splošne in lokalne simptome. Bolezen se razvija postopno. Na začetku so prisotni splošni znaki, kot so opisani v klinični sliki TB. Kmalu po nastanku bolezni se na mestu bolezenskih sprememb pojavijo bolečine. Te se povečajo pri fizičnem naporu, gibanju in pri mišičnem napenjanju (kihanju, kašljanju in defekaciji). Bolečina postane trajna, poveča se pri direktnem pritisku na prizadeto mesto. Bolečina se lahko širi vzdolž spinalnih živcev. Če je prizadeta vratna hrbtenica, se bolečina omeji v zatilju, lahko pa se prenaša tudi na predel ramen in rok. Bolečina v zatilju je posebej močno izražena pri prizadetosti prvih dveh vratnih vretenc (malum subokcipitale). Ko so prizadeta vretenca prsne hrbtenice, se bolečina širi po prsnem košu po medrebrnih prostorih ali po pasu. Pri prizadetosti ledvenih vretenc se bolečina širi v predel ingvinalnih lož, v kolka in v noge. Pojavlja se lahko v vseh predelih hrbtenice, redkeje v vratnih vretencih.

Prizadene telesa vretenc, redko se širi v ostale dele vretenca. V končni fazi TB bolezni vretenca (po demarkaciji in absorpciji tuberkuloznega tkiva) nastane kostna premostitev med sosednjima prizadetima vretencema z bolj ali manj izrazito kifotično deformacijo, katere velikost in oblika je posledica prizadetosti števila vretenc. Deformacija je večinoma angularna, pri večjem številu prizadetih vretenc pa arkuarna. Pri stranski lokalizaciji abscesa in destrukciji vretenc se razvije kifoskoliotična deformacija. Če se pri spontanem zdravljenju TB spondilitisa pojavi kifotična deformacija v tolikšnem obsegu, da je utesnjena duralna vreča in medula, se razvijejo pareze ali paraplegije. Te nastanejo zaradi kompresije duralne vreče in medule zaradi nastale kifotične deformacije, zaradi delno izpahnjjenih vretenc ali zaradi pritiska granulacijskega tkiva direktno na živčno tkivo. Paraplegije so sprva spastične v položaju ekstenzije telesa in udov, ekstenzijski vzorec postopoma preide v fleksijskega. Zgodnje paraplegije nastanejo v prvem in drugem letu poteka bolezni in so posledica pritiska na medulo zaradi hladnega abscesa, kazeozne nekroze, ali edema vnetih tkiv ob meduli. Po zgodnji operativni intervenciji je prognoza zgodnjih paraplegij dobra. Pozne paraplegije se razvijejo po ozdravitvi osnovnega TB procesa na hrbtenici. Vzroki za pozne paraplegije so lahko reaktivacija TB vnetja in pritisk neravnih kostnih mas na duro in medulo. Paraplegije te vrste niso kompletne, vendar lahko ostanejo trajne.

Pojav hladnih abscesov je pogost. Pojavijo se tudi sekvestri. Do pojava abscesa pri TB spondilitisu pride v drugem letu po nastanku infekcije, to je v drugi, destruktivni fazi bolezni. Abscesi se nahajajo pred telesom vretenca in pod sprednjim vzdolžnim ligamentom. Na tem mestu so abscesi lahko dolgo prisotni in ne povzročajo nobenih težav. Absces se lahko širi v več smereh, nazaj v vertebralni kanal, kar lahko povzroča kompresijo duralne vreče in živčnih korenov. Če se TB absces širi še bolj navzad, v predel malih sklepov hrbtenice in prečnih odrastkov, v tako imenovani paravertebralni absces, lahko fistulira skozi kožo na hrbtu. TB absces se lahko širi navspred in navzdol vzdolž mišičnih fascij in velikih žil. V končni fazi se absces lahko naseli deleč od mesta primarnega žarišča.

Diagnostična biopsija pri TB hrbtenice

Diagnostična biopsija predela vnetja je najpomembnejši diagnostični postopek. Biopsija je tehnično zahteven postopek, ki se izvaja na tri načine. Pod kontrolo RTG-ojačevalca naredimo diskografski pristop v medvretenčni prostor. Sledi aspiracija diskalne vsebine oz. preko uvedenega troakarja odščip bioptičnega vzorca. Če ne moremo dobiti ustreznega tkivnega vzorca, lahko naredimo izpirek in aspirat. V aspiratu lahko občasno dokažemo povzročitelja vnetja. Pri spondilitisu, kjer je vnetno spremenjeno telo vretenca, pa naredimo perkutani transpedikularni pristop. Pod kontrolo RTG-ojačevalca uvedemo troakar skozi pedikel vretenca in ga usmerimo v predel, od koder želimo vzeti vzorec. Z odprto operativno metodo vzamemo vzorce tkiva iz operativnega polja. Zanimivo je, da s punkcijo diska ali s transpedikularnim pristopom vretenca zmanjšamo tkivni tlak, ob tem se lahko bolečina značilno zmanjša. Za hitro diagnostiko se uporablja se amplifikacijski test in test na gojišču.

Bakteriološka kultura je najpomembnejši del diagnostičnega postopka TB vnetja hrbtenice, saj omogoča, da v laboratoriju vzgojijo povzročitelja in ugotovijo občutljivost na antibiotike. Pri klinično nejasnih primerih naredimo histološko diagnostiko dobljenega tkivnega vzorca. Preiskava potrdi ali ovrže morebiten vnetni, tumorski oz. metastatski proces v prizadetem tkivu.

Operativno zdravljenje TB hrbtenice

Operativni postopki so indicirani zaradi odstranjevanja vnetnih fokusov, kazeoznih nekroz in prostih kostnih fragmentov iz področja TB vnetja. Operativno zdravljenje je nujno pri nastajanju nevrološkega primanjkljaja ali pri nastajanju kifotičnih deformacij. Namen operativnega zdravljenja je izpraznitev abscesnega področja v kosti in mehkih obhrbteničnih tkivih, odstranitev kazeoznih nekroz in stabilizacija prizadetih nestabilnih segmentov. Za stabilizacijo uporabljamo instrumentarij za transpedikularno in interkorporealno fiksacijo in vgrajevanje trikortikalnih kostnih transplantatov, vzetih iz medenice.

Konzervativno zdravljenje TB hrbtenice

Konzervativno zdravljenje je splošno in lokalno. Glavni element konzervativnega zdravljenja je uporaba protirne antibiotične terapije. Antibiotično zdravljenje traja do 12 mesecev, izjemoma tudi dalj. Poleg tega uporabljamo stabilizacijske ortoze v obliki trotočkovnih steznikov. Namen zdravljenja z ortozami je zmanjšanje mišičnih spazmov in bolečine. Ležanje v mavčevih posteljih je preživeta oblika zdravljenja.

Tuberkuloza v drugih predelih skeleta

Tuberkuloza kosti

Patološko sliko TB kosti smo opisali zgoraj. Glede na položaj kazeoznih abscesov se ti lahko spuščajo skozi rahlo vezivo, ob mišičnih ovojnica in tetivah ter ob velikih žilah. Abscesi prodrejo v podkožje in fistulirajo na površino. Fistule se sekundarno inficirajo z mešano kožno bakterijsko floro. Če se tuberkulozni absces hitro širi v sosednja tkivna področja, govorimo o infiltrirajoči progresivni TB. Če se tuberkulozni absces širi počasi in pri tem ni izrazitejše eksudacije, govorimo o suhem tuberkuloznem abscesu, caries sicca.

Tuberkuloza sklepov

Iz TB žarišča v metafizi ali epifizi se proces lahko širi v sklep, v katerem se razvije difuzno vnetje kostnega in mehkih ob sklepnih tkiv. Nastaja tuberkulozni panus oz. fungus. TB vnetje sklepa lahko nastane tudi iz tuberkuloznega žarišča, ki se je primarno razvilo v sinovialni ovojnici. Tako nastane tuberkulozni sinovitis, iz katerega se vnetje razširi v celotni sklep in se kaže kot serofibrinozni izliv. V sklepnih tekočini oz. punktatu se nahajajo levkociti in obilo limfocitov. V sinovialni ovojnici, pogosto v sinovialnih gubah, se tvorijo tuberkulozni vozli. Prizadeta sinovialna ovojnica je hiperemična in otečena, z nje granulacijsko tkivo preide na sklepnih hrustanec. Na hrustancu nastanejo značilne erozije. Erozivne spremembe se pojavijo tudi na

obsklepni kostnini. Če se v sklepu razvije obilno granulacijsko tkivo, ga imenujemo *fungus tuberculosis articularis*. Ker je ob tem edematozno tudi periartikularno mehko tkivo, imenujemo to spremembo *tumor albus*. V tej fazi razvoja specifičnega artritisa skorajda ni sklepnega izliva. Razkroj sklepnega hrustanca nastane tako, da se na mestu, kjer je ta pokrit z granulacijskim tkivom in toksično spremenjen, vanj vraščajo fibroblasti. Istočasno začno delovati tudi osteoklasti iz subhondralnega kostnega tkiva, čeprav v tem času v subhondralni kosti še ni tuberkuloznega vnetja. S širjenjem vnetja prihaja do mehčanja in odluščenja hrustanca s podlage. Istočasno granulacije vraščajo v sklepno ovojnico, kjer se pojavijo otočki kazeozne nekroze in gnoj. Proces ima težnjo k fistulaciji navzven skozi kožo. Pojavijo se tuberkulozne sklepne fistule.

TB na zgornjih udih

Tuberkulozni artritis rame je redka lokalizacije vnetja. Potek bolezni je počasen. Gibi v prizadeti rami so boleči in omejeni, predvsem abdukcija in elevacije. Vidna je atrofija mišic rotatorne manšete in deltoidne mišice. Hladni absces se spusti v aksilo in se spušča po nadlahtnici. Pri fibroznih ankilozah se naredi ekstraartikularno artrodezo rame.

Tuberkuloza komolca je najbolj pogosta vnetna bolezen v tem sklepu. Bolečina in omejena gibljivost sta prva znaka bolezni. Vretenasta oblika komolčnega sklepa je posledica vnetne zadebelitve sklepa in atrofije okolnih mišic. Pri minimalni in boleči gibljivosti je indicirana artrodeza.

Tuberkuloza zapestja in prstov na roki se pojavlja redko. Tuberkulozni sinovitis prstnih sklepov se pojavlja pri bolnikih od druge do pete življenjske dekade, več pri moških. V področju TB vnetja je vidna testenasta oteklina, bolečina je manjša kot pri drugih vnetnih stanjih na roki. Vretenaste odebelitve prstov imenujemo *spina ventosa*.

TB na spodnjih udih

Tuberkuloza kolka nastane s hematogenim razsojem iz primarnega žarišča. Predisponirani mesti sta glavica in vrat femorja, sledi veliki trohanter in streha acetabula. Diagnoza TB kolka ni lahka, saj je kolčni sklep globoko v mišični masi. Pojavi se šepanje in nepopolna ekstenzija. V začetni fazi je pomembno, da spoznamo kontrakturo kolka, ki je fleksijska, abdukcijska in zunanje rotatorna. Nastane navidezna podaljšava noge. V nadaljevanju nastane adduktorna kontraktura z navideznim skrajšanjem noge. Destrukcijo sklepa spremlja nastanek abscesa, ki se spušča vzdolž iliotibialnega traktusa do golenice ali pa preide v področje velikega trohantra. Ob pojavu ankiloze kolka se lahko več let po ozdravitvi razmišlja o vgradnji totalne endoproteze.

Tuberkuloza kolena (*Gonitis tuberculosa*) je vedno sekundarna, nastala hematogeno. Možna je primarno kostna ali primarno sinovialna oblika infekcije. Pojavlja se pretežno v otroškem obdobju. Zaradi bolečin se pojavi izrazita mišična atrofija kolenskih mišic. Na začetku je diagnoza TB kolena težavna, vendar je pomembna za nadaljevanje zdravljenja. Gibljivost kolena se lahko ohrani samo z

ustreznim antibiotičnim zdravljenjem. Pri sinovialni obliki vnetja se lahko doseže popolna ozdravitev. Pri težki deformaciji kolenskega sklepa se lahko razvije popolna ankiloza. V takih primerih se z operativno artrodezo koleno zatrdi.

Tuberkuloza gležnja in stopala predstavlja do 10% primerov kostne TB. Najbolj pogosto so prizadeti talus, kalkaneus in talokruralni sklep. Pri otrocih so pogosto prizadete metatarzalne kosti, ki se zadebelijo v obliki spine ventoze. Na začetku bolezni je prisotna neznačilna topa bolečina, ki se poveča pri obremenitvi. RTG kaže kostno atrofijo in uzure na sklepnih površinah. Diferencialno diagnostično je pomembno razlikovati TB od Sudekove atrofije.

Zdravljenje

Zdravljenje kostne TB je kombinacija medikamentoznega in kirurškega pristopa. S kirurškim posegom (trepanacijo) se iz prizadete kostnine odstrani vnetno žarišče. Pri sklepnih TB se s sinovektomijo odstrani obklesne TB fokuse. Abscese izpraznimo. Odstranjujemo žarišča v kosti, praznino nadomestimo s spongioznimi transplantati. Osne deformacije dolgih kosti se zdravijo z ustreznimi osteotomijami, prizadeti sklepi pa se zatrdijo. Možna je kasnejša vstavev sklepnih protez. Bistvo konzervativnega zdravljenja so antituberkulozna zdravila, kot so Rifampicin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol in Streptomycin. Imobilizacija je vedno potrebna.

Literatura

1. Grosskopf I, Ben David A, Charach G, Hochman I, Pitlik S. Bone and joint tuberculosis-a 10-year review. *Isr J Med Sci* 1994;30:278-83.
2. Lifeso RM, Weaver P, Harder EH. Tuberculous spondylitis in adults. *J Bone Joint Surg Am* 1985;67:1405-13.
3. Lopez L, Stern D, Serrano CL (editors). *International Orthopaedics, Official Journal, Special Issue: Spinal Infections*. February 2012, Vol. 36; No.2.
4. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bones and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:288-98.

TUBERKULOZA OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Natalija Planinc Strunjaš

Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja

Tuberkuloza osrednjega živčevja je ena najhujših oblik tuberkuloze. Zajema okoli 6 % vseh zunaj pljučnih oblik tuberkuloze in približno 1% vseh primerov tuberkuloze. Kljub temu, da gre za redko bolezen, je poznavanje kliničnih značilnosti bolezni, diagnostike in zdravljenja zelo pomembno. V področjih z visoko incidenco tuberkuloze bolezen prizadene predvsem otroke in mlajše odrasle, v področjih z nizko incidenco tuberkuloze, pa se bolezen pojavlja predvsem pri odraslih (1).

Klinična slika tuberkuloze osrednjega živčevja je raznolika, kar otežuje diagnostiko, izid bolezni pa je med drugim odvisen od pravočasnosti zdravljenja. Zdravljenje bolezni je dolgotrajno. Smrtnost je višja pri otrocih mlajših od 5 let, pri starejših od 50 let in pri bolnikih pri katerih je zdravljenje začeto več kot 2 meseca po začetku bolezni.

Uvod

Tuberkuloza osrednjega živčevja (TB OŽ) je redka bolezen, ki predstavlja približno 6% vseh zunaj pljučnih oblik tuberkuloze (2).

Dejavniki tveganja za razvoj TB OŽ so starost (prizadene bolj pogosto otroke), HIV okužba, podhranjenost, alkoholizem, maligno obolenje in imunosupresivno zdravljenje (3,4). Izid bolezni je odvisen od starosti bolnika, trajanja bolezni pred pričetkom zdravljenja ter prisotnih nevroloških okvar. Smrtnost je višja pri otrocih starih do 5 let (20 %), pri starejših od 50 let (60%) in pri bolnikih pri katerih od pričetka bolezni do uvedbe zdravljenja mine več kot 2 meseca (80%) (5). Pri 25 % preživelih bolezen zapušča trajne nevrološke okvare (6).

Patogeneza

Okužba z *Mycobacterium tuberculosis* je praviloma aerogena. Po primarnem razmnoževanju v pljučih se bacili tuberkuloze lahko s krvjo raznesejo v različne organe, med drugim tudi v osrednje živčevje. Razvijejo se subependimalna žarišča (tuberkli), ki so lahko klinično nema različno dolgo. V kolikor se subependimalni tuberkli le povečajo, govorimo o tuberkulomih. V primeru razpoka subependimalnih tuberklov se razvije tuberkulozni meningitis (5). Vdor bacilov tuberkuloze v subarahnoidni prostor povzroči intenzivno hipersenzitivno reakcijo, ki je vzrok za vnetne spremembe predvsem na bazi možganov. Proliferativni arahnoiditis prizadene v tem predelu potekajoče živce, vnetje področnih žil ima lahko za posledico nastanek anevrizem, tromboz in infarktov. Z napredovanjem vnetnega procesa proti bazalnim cisternam ali razvojem tuberkuloma v možganskem deblu se lahko razvije hidrocefalus (7).

Klinična slika

Tuberkulozni meningitis ima lahko zelo raznoliko klinično sliko. Običajno se začne neznačilno z utrujenostjo, hujšanjem, glavobolom ter blago povišano telesno temperaturo. V 2-3 tednih se glavobol stopnjuje, pridružijo se še znaki prizadetosti osrednjega živčevja, kot so slabost in bruhanje, z napredovanjem bolezni pa še zmedenost in žariščni nevrološki izpadi (8). Pri 20-50% bolnikov so prisotni znaki prizadetosti možganskih živcev, ki je v večini primerov enostranska. Najpogosteje je prizadet šesti, sledita sedmi in tretji možganski živec (5). Izguba vida zaradi prizadetosti vidnega živca je lahko v nekaterih primerih vodilni znak bolezni. Pregled

očesnega ozadja lahko razkrije edem papile in horoidne tuberkle. Slednji so pogosti pri bolnikih s tuberkuloznim meningitisom povezanim z miliarno obliko bolezni (9, 10). Pri otrocih se glavobol v sklopu tuberkuloznega meningitisa pojavlja manj pogosto, so pa bolj pogosto prisotni krči. Najpogosteje se razvije znotraj 3 mesecev od primarne okužbe in je pogosto tesno povezan z miliarno obliko bolezni (11). V 50-60% primerov je pozitivna družinska anamneza za tuberkulozno obolenje, tuberkulinski test pa je pozitiven v 30-50% (12). Bolezen lahko ima tudi neznačilen potek in na ta način posnema druga nevrološka obolenja. Lahko poteka akutno s sliko gnojnega meningitisa ali počasi (mesece ali leta) s sliko progresivne demence, redko pa se kaže s sliko encefalitisa brez spremljajočega meningitisa (13).

Intrakranialni tuberkulom

Intrakranialni tuberkulomi so konglomerati granulomatoznih fokusov v možganovini, ki nastanejo z združitvijo tuberklov nastalih med hematogenim razsojem bacilov. Centralno lokalizirani tuberkulomi, kljub velikem obsegu, pogosto ne povzročajo meningealnega draženja. Klinično tihe tuberkulome pogosto najdemo pri bolnikih z meningitisom, občasno pa tudi pri bolnikih z miliarno obliko bolezni brez meningitisa (14, 15).

Simptomatski tuberkulomi se običajno kažejo s pojavom žariščnih ali generaliziranih krčev ali glavobola, redkeje s hemiplegijo ali z znaki povišanega intrakranialnega pritiska. Le izjemoma tuberkulomi povzročajo sistemske znake bolezni ali znake meningealnega draženja (16).

Tuberkulozni arahnoiditis hrbtenjače

Hrbtenjača je prizadeta v približno 10% TB OŽ. Simptomi bolezni se običajno razvijajo počasi (tedne, mesece). Pri bolnikih se pojavijo znaki subakutne prizadetosti živčnih korenin in hrbtenjače, kot so radikulitične bolečine, hiper- ali parestezije, paraliza spodnjega motoričnega nevrona in sfinkterske motnje (17). Vaskulitis lahko povzroči trombozo sprednje spinalne arterije in s tem infarkt hrbtenjače. V področju hrbtenjače se lahko pojavijo tudi ekstraduralni ali intraduralni tuberkulomi ter epiduralni abscesi.

Diagnostika TB OŽ

Ključnega pomena za diagnostiko tuberkuloznega meningitisa je pregled likvorja.

Število celic se giblje od 0 – 1500 x10⁶/L. Med celicami prevladujejo limfociti, v zgodnjem poteku bolezni pa je pri približno četrtini bolnikov možna tudi predominanca nevtrofilnih granulocitov. Zmerno je povišana tudi koncentracija beljakovin, koncentracija glukoze pa je znižana (5). Likvorski izvid pri bolnikih s tuberkulomi je v večini primerov normalen in najprimernejšo kužnino za dokaz povzročitelja predstavlja tkivni vzorec (npr igelna biopsija). Poleg likvorja je smiselno sočasno v mikrobiološki laboratorij poslati tudi druge kužnine, s čemer marsikdaj olajšamo in pospešimo diagnostiko.

Najhitrejša mikrobiološka metoda za dokaz tuberkuloze osrednjega živčevja je mikroskopski pregled likvorja, v katerem iščemo acido in alkoholorезistentne bacile. Pozitivna je pri 80% odraslih in le pri 15 – 20% otrok s tuberkuloznim meningitisom. Osamitev *M. tuberculosis* na gojišču je najbolj občutljiva in specifična metoda. Ima nenadomestljivo mesto zaradi možnosti testiranja občutljivosti na protituberkulozna zdravila, glavna pomanjkljivost pa je počasnost. Občutljivost testov pomnoževanja nukleinskih kislin iz likvorja je primerljiva z občutljivostjo klasičnih laboratorijskih metod, njihova prednost pa je njihova večja občutljivost v primerih že pričetega specifičnega zdravljenja, kjer test ostane pozitiven še približno mesec dni po uvedbi zdravljenja. Najpomembnejši pogoj za ustrezen rezultat vseh mikrobioloških preiskav

je količina vzorca likvorja, ki mora biti vsaj 6 ml. V kolikor to ni mogoče je potreben večkratni odvzem manjših količin likvorja (18,19).

Uporaba slikovne diagnostike je v veliki meri olajšala tako diagnostiko, kot spremljanje zdravljenja bolnikov s tuberkulozo osrednjega živčevja. Preiskavi izbire sta računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI). MRI je v primerjavi s CT jem primernejša za diagnostiko zgodnjih sprememb, sprememb v zadnji možganski kotanji in pri sumu na tuberkulozo v področju hrbtenice. Najpogostejši morfološki najdbi, ki ju najdemo pri 80 % otrok in 40 % odraslih bolnikov s tuberkuloznim meningitisom, sta hidrocefalus in zadebeljene možganske ovojnice na bazi možganov. Pri 20 % bolnikov najdemo infarkte, ki so posledica vnetja žil (20,21). Kožni tuberkulinski test in novejši gama interferonski test, pri odkrivanju aktivne bolezni nimata diagnostičnega pomena (19).

Diferencialna diagnoza

Klinična slika tuberkuloznega meningitisa je podobna številnim drugim okužbam osrednjega živčevja. Tako je klinični potek podoben poteku pri neustrezno zdravljemem gnojnem meningitisu, meningitisu povzročen z *Borrelia burgdorferi* sensu lato ali *Treponema pallidum* ter različnim virusnim in glivičnim meningoencefalitisom. Med neinfekcijske bolezni, ki lahko potekajo podobno, kot tuberkulozni meningitis, sodijo nevrosarkoidoza, nekatere maligne in sistemske vezivne bolezni. Tuberkulomi lahko posnemajo ekspanzivne lezije v osrednjem živčevju, pri otrocih pa je pogosto težavno razločevanje intraparenhimske nevrocisticerkoze (22).

Zdravljenje

Pravočasno zdravljenje igra ključno vlogo v prognozi bolezni. Zato vse bolnike s seroznim meningitisom, ki imajo povišano koncentracijo beljakovin in znižano koncentracijo glukoze v likvorju, pričnemo takoj zdraviti s protituberkuloznimi zdravili, sočasno pa nadaljujemo z diagnostičnimi postopki, da diagnozo potrdimo oz. ovržemo. Zdravljenje tuberkuloze osrednjega živčevja je dolgotrajno. Priporočila za zdravljenje TB OŽ so zbrana v tabeli 1.

Poleg protituberkuloznih zdravil za zdravljenje TB OŽ uporabljamo tudi kortikosteroide, ki dokazano vplivajo na izboljšanje preživetja. Deksametazon v začetnem dnevnem odmerku 0,4 mg/kg telesne teže dajemo skupno 6-8 tednov (23). Kirurško zdravljenje je pri TB OŽ potrebno le izjemoma, ko konzervativno zdravljenje ni uspešno (24).

Tabela 1. Priporočila za zdravljenje tuberkuloze osrednjega živčevja pri odraslem bolniku (24).

Zdravilo	Odmerek	Način	Trajanje (mesece)
izoniazid	300 mg	per os	
rifampicin	450 mg (< 50 kg) 650 mg (≥ 50 kg)	per os	
pirazinamid	1,5 g (< 50 kg) 2 g (≥ 50 kg)	per os	
etambutol ¹	15 mg/kg telesne teže	per os	

¹ etambutol lahko zamenjamo s streptomycinom ali fluorokinoloni

Literatura:

1. al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neurotuberculosis: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 Suppl:S30.
2. CDC, reported tuberculosis in the United States, 2006. Atlanta, GA. US Department of Health and Human Services, CDC. September 2007. <http://www.cdc.gov/tb/>.
3. Rana F S, Hawken M P, Mwachari C, Bhatt S M, Abdullah F, Ng'ang'a L W, Power C, Githui W A, Porter J D, Lucas S B. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:23–29.,
4. Bidstrup C, Andersen PH, Skinhoj P, Andersen AB. Tuberculous meningitis in a country with a low incidence of tuberculosis: still a serious disease and a diagnostic challenge. *Scand J Infect Dis*. 2002;34:811–814.
5. Fitzgerald D, Haas DW. *Mycobacterium tuberculosis*. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p. 2852-86.
6. Raviglione MC, O'Brien RJ. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: McGraw Hill; 2008. p. 1006-20.
7. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 733-52.
8. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection*. 2003;31:387–391.
9. Berger JR. Tuberculous meningitis. *Curr Opin Neurol*. 1994;7:191–200.
10. Leonard JM, Des Prez RM. Tuberculous meningitis. *Infect Dis Clin North Am*. 1990;4:769–787.
11. Donald P R, Schaaf H S, Schoeman J F. Tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: the Rich focus revisited. *J Infect*. 2005;50:193–195.
12. Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect*. 2009;59:156–166.
13. Udani PM, Dastur DK. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. Clinical features and pathological correlations. *J Neurol Sci* 1970; 10:541.
14. Stevens DL, Everett ED. Sequential computerized axial tomography in tuberculous meningitis. *JAMA* 1978; 239:642.
15. Weisberg LA. Granulomatous diseases of the CNS as demonstrated by computerized tomography. *Comput Radiol* 1984; 8:309.
16. Traub M, Colchester AC, Kingsley DP, Swash M. Tuberculosis of the central nervous system. *Q J Med* 1984; 53:81.
17. Wadia NH, Dastur DK. Spinal meningitides with radiculo-myelopathy. 1. Clinical and radiological features. *J Neurol Sci* 1969; 8:239.
18. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.
19. Ružić-Sabljić E, Žolnir-Dovč M, Kotnik V, Avšič-Županc T, Keše D. Serozni bakterijski meningitis – povzročitelji in diagnostika.. *Med Razgl* 2009; 48 Suppl 5: 23-31.
20. Ozates M, Kemaloglu S, Gurkan F, Ozkan U, Hosoglu S, Simsek MM. CT of the brain in tuberculosis meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000; 41: 13-7.,
21. Abdelmalek R, Kanoun F, Kilani B, Tiouiri H, Zouiten F, Ghoubantini A, et al. Tuberculous meningitis in adults: MRI contribution to the diagnosis in 29 patients: *Int J Infect Dis* 2006; 10: 372-7.
22. Singhi P, Ray M, Singhi S, Khandelwal N. Clinical spectrum of 500 children with neurocysticercosis and response to albendazole therapy. *J Child Neurol* 2000; 15:207.
23. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: CD002244.
24. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167-87.

ALI LAHKO MIKROBIOLOŠKO DIAGNOSTIKO ZUNAJPLJUČNE TUBERKULOZE ŠE IZBOLJŠAMO?

Manca Žolnir – Dovč*, Živa Petrovič**, Petra Svetina Šorli*

*Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 34, 4204 GOLNIK

**Zavod za varstveno varstvo Maribor, Prvomajska 1, 2000 MARIBOR

Uvod

Zunajpljučna tuberkuloza (TB) predstavlja precej večji diagnostični problem kot pljučna oblika bolezni. Vzrokov za to je več. Običajno je povzročena z manjšim številom bacilov kot pljučna oblika, dostopnost do ustreznih kakovostnih kužnin je bolj zapletena in pogosto povezana z bolj invazivnimi postopki, razen tega pa se zdravniki z zunajpljučno TB srečujejo redkeje in je zato njena diagnostika manj standardizirana. Zato je neredko pot do končne diagnoze dolga, ali pa ostane bolezen tudi neodkrita in zato pogosto usodna. Osamitev bacilov TB na gojiščih iz kužnin bolnika s kliničnimi znaki TB je za sedaj še vedno najboljši dokaz bolezni. V zadnjih dveh desetletjih so pomembno vlogo pri hitrejšem dokazovanju bolnikov s TB odigrali tudi molekularno biološki test (testi pomnoževanja nukleinskih kislin), ki pa so še vedno slabše občutljivi od kultivacije. To velja tako za bolnike s pljučno TB, še bolj pa za zunajpljučno TB. Namen našega prispevka je analizirati mikrobiološko diagnostiko zunajpljučne TB v letih 2011-2012 v Sloveniji, poiskati morebitne šibke točke in pogledati, ali jo lahko še izboljšamo.

Material in metode

V analizo mikrobiološke diagnostike zunajpljučne tuberkuloze v Sloveniji smo zajeli 43 bolnikov iz cele države, pri katerih je bila med 1.1.2011 in 31.12.2012 postavljena končna diagnoza zunajpljučna TB (brez sočasne TB katerega koli drugega organa). Vsi bolniki so bili prijavljeni v Register Republike Slovenije za TB Golnik (Register Golnik), tako da so bili izhodiščni vir podatkov za našo analizo so bili uradni podatki Registra Golnik. Te podatke smo dopolnili z mikrobiološkimi podatki Laboratorija za mikobakterije Univerzitetne klinike za pljučne bolezni in alergijo Golnik, ter Laboratorija za mikobakterije Zavoda za zdravstveno varstvo Maribor. Za pomoč pri analizi podatkov bolnikov in njihovih kužnin smo uporabili laboratorijski program MBL (Infonet, Kranj).

Rezultati

Med leti 2011 in 2012 je po podatkih Centralnega registra za TB Golnik (CR Golnik) bilo na novo registriranih 43 bolnikov, ki je imelo končno diagnozo zunajpljučna TB (brez prizadetosti pljuč ali katerega koli drugega organa). Ne glede na obliko zunajpljučne TB smo s kultivacijo kot najbolj občutljivo laboratorijsko metodo uspeli bolezen dokazati pri 34 bolnikih (79,1%).

Najpogostejši obliki zunajpljučne bolezni v tem obdobju sta bili tuberkulozni plevritis z 46,5% in bezgavčna TB z 32,6%, medtem ko je znašal delež vseh ostalih oblik zunajpljučne TB 20,9% (9 bolnikov). V tem dvoletnem obdobju smo po uradnih podatkih CR Golnik v Sloveniji na novo registrirali 20 bolnikov s TB plevre brez sočasne TB pljuč ali drugih organov in pri 18 od jih (90,0%) so na gojiščih najmanj iz ene kužnine porasli bacili TB. Samo v dveh primerih končne diagnoze nismo bakteriološko potrdili. Potrebno je poudariti, da je pri enem od njih bil za mikrobiološko diagnostiko poslan samo en plevralni izliv, medtem ko pri drugem bolniku za kultivacijo nismo dobili niti ene kužnine. Pri vseh 20 bolnikih je bilo za

mikrobiološko diagnostiko skupno poslanih 52 vzorcev (44 plevralnih izlivov in 8 koščkov plevre). Iz 44 plevralnih izlivov so na gojiščih porasli bacili TB v 23 primerih (52,3%). Vsi plevralni izlivi so bili mikroskopsko negativni, na gojiščih pa je zraslo iz njih do največ 20 kolonij bacilov TB. Košček plevre je bil odvzet pri 8 bolnikih in kar v 7 primerih (87,5%) so iz njih porasli bacili TB. Če povzamemo, v izredno visokem deležu bolnikov smo diagnozo TB plevritisa uspeli tudi mikrobiološko potrditi.

TB bezgavk brez prizadetosti pljuč ali drugih organov je bila zaključena pri 14 bolnikih v istem dvoletnem obdobju. Pri 10 od njih je bila v mikobakteriološki laboratorij poslana vsaj ena kužnina za mikroskopski pregled in kultivacijo, v 3 primerih (21,4%) ni bila poslana nobena kužnina, medtem ko smo v enem primeru (7,1%) dobili histološki količek in diagnozo TB potrdili z molekularno biološkimi metodami. Samo pri 9 od izhodiščno 14 bolnikov (64,3%) smo uspeli končno diagnozo potrditi tudi z osamitvijo bacilov TB na gojiščih.

Pri 4 bolnikih z registrirano TB kosti smo uspeli mikrobiološko potrditi v 3 primerih (75%) iz bioptičnih vzorcev, medtem ko je bila pri zadnjem bolniku diagnoza dokazana samo s histološko diagnostiko. V enem od omenjenih 3 primerov je bil pozitiven že mikroskopski pregled, kasneje še test pomnoževanja nukleinskih kislin (AT) in kultivacija, pri drugem je bil mikroskopski pregled negativen (pozitiven samo AT in kultivacija), medtem ko smo pri zadnjem bolniku TB hrbtenice dokazali samo s pozitivno kultivacijo.

Diskusija

Po podatkih iz literature predstavlja zunajpljučna TB v državah z nizko incidenco bolezni približno 15-25% primerov, medtem ko je njen delež v državah z visoko incidenco TB zaradi koifekcije z virusom HIV lahko še višji. Po podatkih Evropskega centra za nalezljive bolezni (ECDC) iz Stockholma v Evropi delež pljučne TB upada, kar pa nikakor ne velja za zunajpljučno obliko TB, ki narašča in je v nekaterih razvitih državah v letu 2010 celo preseгла 40% (Velika Britanija, Nizozemska, Norveška, Malta).

Naša analiza mikrobiološke diagnostike zunajpljučne TB v Sloveniji je pokazala, da smo z osamitvijo bacilov TB na gojiščih uspeli dokazati zunajpljučno bolezen kar v 79,1% bolnikov, ki so registrirani v Registru za TB Golnik med letoma 2011-2012. V primerjavi z drugimi državami sveta je to izredno visok delež, tako da se samo po sebi postavi vprašanje, ali morda v Register za TB Golnik ne prijavimo dovolj bolnikov, ki imajo končno diagnozo TB potrjeno samo s histološkim pregledom pred ali po smrti. Po drugi strani pa je res, da smo majhna država, z zelo dobrim nacionalnim programom za tuberkulozo (to nam že nekaj let priznavajo številni tujci), rednimi letnimi srečanji oseb, ki sodelujejo v diagnostiki, dobro razvito mrežo pulmologov v vseh delih Slovenije, ki vendarle še vedno opravijo večino diagnostike TB. Res je tudi, da je delež bolnikov okuženih z virusom HIV, kakor tudi delež ostalih imunsko kompromitiranih oseb za sedaj v naši državi še nizek, kar je za zunajpljučno TB izredno pomembno. Prav HIV pozitivni in ostali imunsko kompromitirani bolniki namreč zelo pogosto razvijejo zunajpljučno obliko, ki zelo hitro napreduje in je prav zato pogosto ostane nediagnosticirana ali celo smrtna.

Podobno visoki so tudi deleži mikrobiološko dokazanih posameznih oblik zunajpljučne TB. Tako smo kar 90% bolnikov s končno diagnozo TB plevritis, 75% bolnikov s kostno TB in 64,3% bolnikov z diagnozo TB bezgavk uspeli dokazati z osamitvijo bacilov TB. Naša podobna analiza mikrobiološke diagnostike med letoma 2000-2004, ki smo jo opravili v letu 2005, je pokazala, da smo že takrat pri 60,2% bolnikov z diagnozo TB plevre in 56,4% z diagnozo TB bezgavk smo uspeli končno diagnozo potrditi tudi z osamitvijo bacilov TB na gojiščih. Sedanji deleži za obdobje

2011-2012 so še višji, kar pa je delno zagotovo tudi posledica rednih izobraževanj ljudi, ki sodelujejo v diagnostiki TB. Tako na primer skoraj vsako leto govorimo o pomenu odvzema kužnin, kakor tudi o ostalih diagnostičnih problemih. Precej delamo pa tudi na individualni ravni, saj se lahko klinični zdravniki ali medicinske sestre ob vsakem diagnostičnem problemu kadar koli posvetujejo z zdravniki ali medicinskimi sestrami na oddelku za zdravljenje TB Golnik, kakor tudi v Laboratoriju za mikobakterije klinike Golnik.

Kljub zelo dobrim rezultatom v diagnostiki zunajpljučne TB pa smo prepričani, da lahko njeno kakovost še izboljšamo, če:

- še večkrat pomislimo na možno diagnozo zunajpljučna TB – prepričani smo, da še vedno ne odkrijemo vseh oseb s to zahrbtno obliko TB;
- vsak sum na TB poizkušamo tudi mikrobiološko potrditi:
 - za potrditev/izločitev zunajpljučne TB potreben odvzem 3-5 kužnin,
 - za potrditev/izločitev pljučne TB potreben odvzem 2-3 kužnin;
- se ob sumljivem primeru posvetujemo z osebami, ki se redno srečujejo s TB (klinični zdravnik / medicinska sestra na oddelku za TB, osebje v laboratoriju za mikobakterije);
- bomo poskrbeli tudi za izobraževanje ostalih zdravnikov (nepulmologov), ki se redko srečujejo s TB ali delajo še vedno po starem (npr. kirurgi, ki še vedno pogosto dajo ves vzorec odvzet med operacijo v formaldehid, kar je za mikrobiološke preiskave nesprejemljivo).

Zaključek

Za mikrobiološko diagnostiko zunajpljučne TB še vedno velja standard odvzema najmanj 3-5 kužnin tako v primeru potrjevanja kakor tudi izključevanja TB (za pljučno TB velja standard odvzema 2-3 kakovostnih kužnin). Količina odvzetih kužnin mora biti čim večja, saj je zunajpljučna TB v večini primerov povzročena z manjšim številom bacilov kot pljučna oblika bolezni in je zato težje dokazljiva. Naša retrogradna analiza je potrdila zelo kakovostno diagnostiko zunajpljučne TB v Sloveniji med letoma 2011-2012, ki se je v primerjavi z našo analizo opravljeno med leti 2000-2004 še izboljšala. Kljub temu pa nas dobri rezultati ne smejo uspavati, saj se bo v prihodnjih letih relativni delež zunajpljučne TB še povečeval, zdravniki pa se bodo zaradi upada TB z diagnozo TB srečevali še redkeje. Prav neodkrita ali kasno odkrita bolezen pa je za bolnika pogosto tudi usodna.

Slovstvo

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe: Tuberculosis surveillance in Europe 2010. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 2012.
2. Žolnir-Dovč M, Kern I, Eržen D, Šorli J. Mikrobiološka diagnostika zunajpljučne tuberkuloze - predlog standardizacije. In: Zbornik prispevkov 10. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2005 mar 18; Ljubljana. Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2005; 1-2.
3. Žolnir-Dovč M. Navodila o odvzemu in pošiljanju kužnin za mikrobiološko diagnostiko pljučne in zunajpljučne tuberkuloze in ostalih mikobakterioz. In: Zbornik prispevkov 10. redni letni posvet o obravnavi in spremljanju bolnikov s tuberkulozo (TB); 2005 mar 18; Ljubljana. Ljubljana: Bolnišnica Golnik, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, 2005; 1-4.
4. Pai M. Improving TB diagnosis: difference between knowing the path and walking the path. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:241-4. doi: 10.1586/erm.11.6.
5. Žolnir-Dovč M and Bidovec-Stojković U. Laboratorijska diagnostika in molekularna epidemiologija tuberkuloze. In: Zbornik prispevkov Okužbe pri starostnikih; Infektološki simpozij 2010, marec 2010; Ljubljana. Sekcija za protimikrobno zdravljenje SZD, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Katedra za infekcijske bolezni in epidemiologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani, 2010; 197-203.

6. Hillemann D, Rüscher-Gerdes S, Boehme C, Richter E. Rapid molecular detection of extrapulmonary tuberculosis by the automated GeneXpert MTB/RIF system. *J Clin Microbiol.* 2011 Apr;49(4):1202-5. doi: 10.1128/JCM.02268-10.

TUBERKULOZA PRI PRISELJENCIH

Sanja Grm Zupan, Petra Svetina

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

sanja.grm@klinika-golnik.si

Uvod: Tuberkuloza (TB) je najpogostejša nalezljiva bolezen v svetu. Verjetnost obolevanja za TB je večja med rizičnimi skupinami prebivalstva, med katere sodijo tudi priseljenci iz držav z višjo incidenco TB.

Analiza: Pregledali smo dokumentacijo skupine bolnikov s TB v letu 2011, ki niso bili rojeni v Sloveniji. Z analizo smo želeli ugotoviti njihovo starost, spol, dolžino bivanja v Sloveniji in poklic. Pridobljene podatke smo primerjali s podatki incidence TB med priseljenci in avtohtonim prebivalstvom od leta 2001 do 2011. Podatki so bili pridobljeni iz Registra za tuberkulozo (RTB).

Rezultati: V letu 2011 je bilo na RTB prijavljenih 192 bolnikov s tuberkulozo. Incidenca tuberkuloze v Sloveniji v tem letu je bila 9,35 primerov na 100.000 prebivalcev. 57 (29,7%) bolnikov ni bilo rojenih v Sloveniji. Večina bolnikov je bila priseljena iz držav bivše Jugoslavije, kjer je incidenca TB večja kot pri nas. Največ bolnikov s TB je bilo priseljenih iz Bosne in Hercegovine (70,1%), sledili so bolniki priseljeni iz Kosova (14%), Hrvaške (3,5%), Jugoslavije (3,5%) in Črne Gore ter Makedonije (1,7%). Dva bolnika (3,5%) sta bila priseljena iz drugih držav (Romunija, Ukrajina). Večina bolnikov je bila moškega spola (71,9%). Za TB so zboleli najmanj 3 mesece in največ 61 let po vstopu v Slovenijo, povprečen čas bivanja v Sloveniji do pojava TB je bil 22 let. Povprečna starost med moškimi je bila 44 let, med ženskami 53 let. Kar 26,3% bolnikov je bilo zaposlenih v gradbeništvu, 19% brezposelnih, 26,3% upokoencev. V 86% primerih je šlo za pljučno TB, ostalo za zunajpljučno TB (TB plevritis 7%, TB ekstratorakalnih bezgavk 3,5%, ter TB hrbtenice in TB intratorakalnih bezgavk v 1,7%).

Med bolniki s TB se povečuje odstotek bolnikov, ki niso rojeni v Sloveniji. V letu 2001 in 2002 je bilo teh bolnikov okoli 22%. V letih od 2003 do 2007 se je delež teh bolnikov gibal med 14 in 18%. V zadnjih štirih letih pa delež teh bolnikov narašča (do 29,7% v letu 2011). Vrh obolevnosti za TB med priseljenci beležimo pri aktivnem prebivalstvu, medtem ko je vrh obolevnosti med avtohtonim prebivalstvom pri starejših osebah. Od leta 2000 do 2012 smo obravnavali 8 mikroepidemij med gradbenimi delavci priseljenimi iz Bosne in Hercegovine.

Zaključek: V Sloveniji se incidenca bolnikov s TB znižuje, vendar v zadnjih letih opažamo porast TB v posameznih rizičnih skupinah prebivalstva. Ena izmed rizičnih skupin so priseljenci iz držav z višjo incidenco TB, med katerimi beležimo tudi pojav mikroepidemij.

Mnenja smo, da je pri ljudeh, ki zaprosijo za delovno dovoljenje in/ali dovoljenje za prebivanje (vizo), kateri prihajajo v Slovenijo iz področij z višjo incidenco TB, potrebno pred pridobitvijo teh dovoljenj izključiti aktivno tuberkulozo s kliničnim pregledom ter rentgenogramom prsnih organov. Zaradi pogostejših obiskov teh oseb domovine, so smiselni ponavljajoči obdobjni pregledi.

Vir podatkov: Register za tuberkulozo

POJAV TUBERKULOZE V ROMSKEM NASELJU

Petra Svetina, dr.med.², asist. mag. Zdravko Roškar, Katja Pivk, dipl.m. s.²

¹ Splošna Bolnišnica Murska Sobota

² Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik

V začetku meseca septembra 2012 smo v Register za tuberkulozo prejeli tri prijave tuberkuloze pri otrocih. Situacija nas je presenetila, saj imamo običajno v enem letu toliko otrok s TB v celi državi. Sočasno smo prejeli tudi klic pediatra dr. Roškarja iz Splošne bolnišnice Murska Sobota, ki je te otroke pregledal in ugotovil tuberkulozo in nas opozoril na možnost še več primerov TB, saj gre za prebivalce romskega naselja, ki živijo v strjenem naselju v slabših bivalnih pogojih. Na Registru za TB smo se zavedali resnosti problema in takoj pričeli z delom. Kmalu smo ugotovili, da se je iz tega naselja v zadnjih 14 letih zdravilo 10 bolnikov s TB, ena oseba kar trikrat. S predhodno opravljenim fingerprintigom, smo ugotovili, da so vsi bolniki s TB iz tega naselja, razen treh, imeli isti sev mikobakterij *M. tuberculosis*. Večina teh oseb se takrat povabilu na pregled kontakta ni odzvala. V kolikor so se odzvali povabilu in jim je bila ob tem ugotovljena latentna okužbe z mikobakterijo *M. tuberculosis*, pa predpisanega kemoprofilaktičnega zdravljenja niso prejeli ali ga niso prejeli redno.

Kljub temu, da smo imeli jasen plan, da je potrebno čim prej najti odraslo osebo s kužno TB (vir okužbe), s katero so bili otroci s TB v vsakodnevnikih stikih in s tem preprečiti razvoj bolezni pri okuženih prebivalcih naselja, smo se srečali s kar nekaj nam nevsakdanjih problemov. Koliko je vseh prebivalcev tega naselja, katere želimo pregledati (točnega podatka nam niso mogle posredovati niti določene za to pristojne ustanove, ker natančnih podatkov nimajo niti same, zaradi stalne migracije teh oseb)? Kako prebivalce tega naselja prepričati, da pridejo na pregled? Kje opraviti preglede? Kako naj pridejo na pregled (večinoma so brez lastnih prevoznih sredstev ali brez voznških dovoljenj, z neregistriranimi avtomobili)?

Zaradi vseh zgoraj navedenih vprašanj, smo se odločili, da je potreben najprej obisk romskega naselja in ob tem prepričati prebivalce o resnosti problema in jih povabiti na pregled. Prvi obisk, katerega smo opravili v naselju, je bil uspešen. Pridobili smo poimenske podatke o vseh trenutnih prebivalcih naselja. Naslednji korak je bila organizacija in izvedba pregledov. Za pomoč pri tem smo zaprosili SB Murska Sobota, ki nam je odstopila prostor za pregledovanje in nam omogočila rentgensko slikanje preiskovancev. Preglede pri odraslih smo opravili zdravnik in dipl. med. sestra iz Klinike Golnik, otroke iz naselja je pregledal pediater dr. Roškar iz SB Murska Sobota. Prevoz iz romskega naselja do SB Murska Sobota smo organizirali. Pregledali smo 69 prebivalcev romskega naselja, od tega 35 otrok. Na pregled niso prišli štirje, saj trenutno ne živijo v naselju. Med pregledanimi Romi smo našli eno odraslo osebo s kužno TB pljuč (vir okužbe pri otrocih) in eno z v kulturi pozitivno TB

pljuč. Pri dveh otrocih smo odkrili na rentgenogramu prsnih organov spremembe sumljive za TB.

Prvi del naše naloge smo uspešno zaključili, saj smo našli vir okužbe in ga napotili na zdravljenje v SB MS in tako preprečili širjenje okužbe na ostale prebivalce tega naselja. Drugi del naloge je bilo zdravljenje latentne okužbe z *M. tuberculosis*. Ob pomoči lokalne patronažne službe smo organizirali nadzorovano zdravljenje vseh oseb v naselju, pri katerih smo ugotovili latentno okužbo. S tem želimo preprečiti obolevnost pri osebah z latentno okužbo in s tem ponoven pojav TB v tem romskem naselju.

Z do sedaj opravljenim delom smo zadovoljni. Ne le, da smo našli osebo, ki je bila vzrok za širjenje bolezni v romskem naselju, ampak tudi zaradi pomoči in dobre organiziranosti tako zdravstvenega, laboratorijskega in administrativnega osebja iz različnih zdravstvenih ustanov.

Primer obravnave oseb v romskem naselju ob pojavu tuberkuloze je primer dobre prakse pri obravnavi pediatrične in odrasle populacije ob pojavu TB v določeni skupnosti. Ob tej izkušnji smo dokazali, kako pomembno je zgodnje prepoznavanje bolezni pri otrocih in sočasno iskanje vira okužbe v njihovi neposredni okolici. Ob pomoči lokalne skupnosti smo uspešno izvedli preglede kontaktov in nadzorovano kemoprofilaktično zdravljenje.

Z opravljenim delom smo dokazali, da mora biti obravnava TB pri otrocih in odraslih neposredno povezana in koordinirana.

PRESKRBA Z NEREGISTRIRANIMI PROTITUBERKULOZNIMI ZDRAVILI

Janez Toni

Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik
janez.toni@klinika-golnik.si

Protituberkulozna zdravila (PTZ), ki se uporabljajo v Sloveniji so dostopna bodisi kot registrirana zdravila bodisi so na seznamu nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini, v izjemnih primerih pa se poslužujemo t.i. interventnega uvoza. Registrirana zdravila (Rifater, Rifinah) so praviloma na voljo v vseh lekarnah. Zaradi razmeroma majhne porabe, jih večina zunanjih lekarn nima na zalogi. V praksi to pomeni, da bodo bolniki zdravilo po oddaji recepta v lekarni pridobili najkasneje naslednji delovni dan. Bolnike s tuberkulozo na to opozorimo ob odpustu iz Klinike. Če je odpust na zadnji delovni dan, jim po dogovoru v posamičnih primerih zagotovimo zdravila do prvega delovnega dne.

Zdravil, ki so na seznamu nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini (cikloserin kapsule, etambutol kapsule, izoniazid tablete, pirazinamid tablete, piridoksin tablete, protionamid tablete, streptomycin raztopina za injiciranje), zaradi različnih razlogov, največkrat je to pomanjkanje navodil v slovenskem jeziku, ni možno dobiti v zunanjih lekarnah. Ta zdravila se uporabljajo za zdravljenje proti zdravilom odpornih sevov *Mycobacterium tuberculosis* oziroma v primerih neprenašanja posameznega zdravila. Preskrba s temi zdravili je v času ambulantnega zdravljenja glede na Splošni dogovor za pogodbeno leto 2013 možna preko Klinike Golnik.

Preskrba z zdraviloma rifampicin in etambutol v obliki tablet poteka drugače saj nista niti registrirana niti ju ni na omenjenem seznamu nujno potrebnih zdravil za uporabo v humani medicini. Ti zdravili je Klinika Golnik uvozila po t.i. interventnem uvozu. Tudi preskrba s tema zdravilom je v času ambulantnega zdravljenja glede na Splošni dogovor za pogodbeno leto 2013 možna preko Klinike Golnik.

Zdravila, ki jih ni možno dobiti v zunanjih lekarnah, pošljemo po dogovoru z ustanovo, kjer se bolnik vodi. Pred pošiljanjem zdravil je za bolnike z aktivno tuberkulozo nujno potrebno izpolniti in poslati Prijavo aktivne tuberkuloze (DEL-1), v ostalih primerih pa je potrebno soglasje vodje Registra za tuberkulozo. Brez izpolnjenega obrazca DEL-1 oziroma omenjenega soglasja, zdravil zaradi tveganja za razvoj proti zdravilom odpornih sevov, ne moremo poslati.

Za preskrbo z zdravili se obrnite na Register za tuberkulozo. Logistiko pošiljanja zdravil uredi lekarna oziroma osebje oddelka za tuberkulozo.

KONTAKTNI PODATKI

Nacionalni program za tuberkulozo

Nacionalni koordinator
Prof. Mitja Košnik, dr. med., spec.
e-naslov: mitja.kosnik@klinika-golnik.si

KLINIKA GOLNIK

Oddelek za tuberkulozo, Register za tuberkulozo, vodja nacionalnega programa
Petra Svetina Šorli, dr. med., spec.
telefon: 04 25 69 287, GSM 051 332 633
e-naslov: petra.svetina-sorli@klinika-golnik.si

Oddelek za tuberkulozo in Register za tuberkulozo
Katja Pivk, dipl. m. s.
Telefon: 04 25 69 287 (362)
e-naslov: katja.pivk@klinika-golnik.si

Oddelek za tuberkulozo in Register za tuberkulozo
Barbara Zadnik, dipl. m. s.
Telefon: 04 25 69 287
e-naslov: barbara.zadnik@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Urška Hribar
Telefon: 04 25 69 363
e-naslov: urska.hribar@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Andraž Jakelj, dipl. upr. org.
Telefon: 04 25 69 362
e-naslov: andraz.jakelj@klinika-golnik.si

Register za tuberkulozo
Jože Delimar
Telefon: 04 25 69 364
e-naslov: joze.delimar@klinika-golnik.si

Laboratorij za mikobakterije
Dr. Manca Žolnir Dovč, univ. dipl. biol.
Telefon: 04 25 69 408
e-naslov: manca.zolnir@klinika-golnik.si

Lekarna
Janez Toni, mag. farm.
Telefon: 04 25 69 358
e-naslov: janez.toni@klinika-golnik.si

PEDIATRIČNA KLINIKA UKC LJUBLJANA

Tuberkuloza pri otrocih
Uroš Krivec, dr. med., spec.
Telefon: 01 522 9292
e-naslov: uros.krivec@kclj.si