

Akutní miliární tuberkulóza u kojence

MUDr. Karolina Doležalová¹, prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.¹, MUDr. Jindřich Pohl¹,
MUDr. Petr Koťátko², MUDr. Tamara Svobodová, CSc.³, doc. MUDr. Hana Houštková, CSc.¹

¹Pediatrická klinika IPVZ a 1. LF UK, FTN, Praha

²Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN, Praha

³Klinika pediatrie, FN Motol Praha

Autoři prezentují případ 5měsíční dívky, která byla neúspěšně očkována proti TBC a která onemocněla akutní miliární tuberkulózou. Akutní miliární tuberkulóza je společně s TBC bazilární meningitidou nejzávažnější formou postprimární tuberkulózy. Má vysokou smrtnost. Na našem území se toto onemocnění vyskytlo poprvé od roku 1979. Proti takto invazivnímu průběhu TBC chrání kalmetizace. Autoři představují tuto již vzácnou klinickou jednotku, aby se na ni nezapomínalo v rámci širších diferenciálně diagnostických úvah. Navíc by svojí kazuistikou rádi připomněli, že toto velmi závažné onemocnění s vysokou mortalitou vzniká u nekalmetizovaných či neúspěšně kalmetizovaných jedinců.

Klíčová slova: TBC, akutní miliární tuberkulóza, kalmetizace, antituberkulotika.

Acute miliary tuberculosis in a suckling

Authors presents a case report of a 5 month's girl which was unsuccessfully calmetised and which was taken ill with tuberculosis. Acute miliary tuberculosis is accordingly with acute basillary meningitis the most severe form of postprimary tuberculosis and has a high mortality. In the area of Czech republic this illness was not seen since 1979. The calmetisation protects against those severe forms. The main goal of this presentation is to remind this rare disease which is very dangerous for no-calmetised or unsuccessfully calmetised persons.

Key words: TBC, acute miliary tuberculosis, calmetisation, antituberculotics.

Pediatr. pro Praxi 2009; 10(6): 397–400

Úvod

Článek se přehlednou formou věnuje incidenci, diagnostice a léčbě tuberkulózy v dětském věku. Na příkladu vzácné kazuistiky dívky s akutní miliární tuberkulózou je popisován průběh a léčba této opomíjené klinické jednotky.

Incidence tuberkulózy v České republice má od roku 1989 klesající tendenci. V roce 2008 bylo v České republice hlášeno 835 nových případů TBC všech forem a lokalizací, což představuje 8,1 hlášeného případu TBC na 100 000 obyvatel. V roce 2006 poprvé poklesl absolutní počet hlášených případů TBC pod 1 000. Díky tomuto faktu se Česká republika řadí mezi skupinu evropských zemí označovaných za země s nízkou náloží TBC (1). Mortalita na TBC je velmi nízká – 0,5/100 000 obyvatel. Dlouhodobě zůstává zachován poměr 85 % TBC onemocnění dýchacího ústrojí a 15 % mimoplicních lokalizací. V ČR je zatím epidemiologická situace TBC příznivá a pod kontrolou (2).

Ve světě zůstává tuberkulóza závažným problémem. Jedna třetina lidstva je touto nemocí infikována a každoročně onemocní na celém světě 8 milionů nových pacientů. Z tohoto počtu 2 až 3 miliony osob zemřou, přičemž 95 % jich je z rozvojových zemí. Na tuberkulózu zemře ročně přibližně 250 000 dětí. Největší výskyt tuberkulózy je v subsaharské Africe, kde výskyt převyšuje více než 100 případů na 100 tisíc obyvatel

za rok, dále pak jihovýchodní Asie, Mongolsko, Kazachstán, Čína a Indie. V Evropě je nejvyšší incidence v Rumunsku, kde dosahuje počtu 135/100 000 obyvatel (2).

Definice

Tuberkulóza (TBC) je infekční onemocnění vyvolané některým kmenem ze skupiny *Mycobacterium (M.) tuberculosis komplex*. Do této skupiny patří *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis* a z něho odvozený bacil *Calmette-Guérinův* (BCG). V České republice je v současnosti původcem onemocnění prakticky výhradně *M. tuberculosis*. Zdrojem nákazy TBC je v dnešní době v naprosté většině případů nemocný člověk vylučující patogenní mykobakteria. Bránou vstupu infekce je dýchací ústrojí, vzácně trávicí ústrojí nebo kůže. Tuberkulózní zánět je řazen mezi specifické zánětlivé procesy. Typickým patologicko-anatomickým projevem tohoto zánětu popsáným Wirchowem je uzlíček, latinsky tuberculum, z čehož je odvozen i název nemoci. Hippokrates nazval TBC původně phtisis, což znamená hubnutí a vysychání organizmu, tento název se pak do češtiny překládal jako souchotiny (3, 4).

Akutní miliární tuberkulóza je spolu s tuberkulózní meningitidou nejzávažnější formou postprimární TBC. Její název je odvozen od latinského slova milium (proso), což odpovídá

patologicko-anatomickému obrazu, kdy jsou plíce vyplněny drobnoložiskovými uzlíčky zánětu. Onemocnění vzniká v prvních 4 měsících po primoinfekci a je známkou hematogenní generalizace TBC infekce. Typickou věkovou skupinou, která je postižena tímto onemocněním, jsou kojenci a batolata.

Diagnostika tuberkulózy

Rozhodujícím vyšetřením pro stanovení etiologie infekčního onemocnění je nesporně bakteriologický průkaz vyvolavatele, ten se však u nejčastější primární plicní tuberkulózy v dětském věku daří nejvýše v 10 % případů. Somatický i auskultační nález bývají fyziologické. Diagnostika tuberkulózy a mykobakterií se v dětském věku opírá o následující kritéria: epidemiologická souvislost, rentgenologické vyšetření, tuberkulinová reakce, bakteriologický průkaz, histologické vyšetření a pomocné vyšetřovací metody (1).

Z anamnestických údajů u kojenců s podezřením na akutní miliární TBC je důležité neprospívání, nechutenství, bledost, hepatosplenomegalie, subikterus nebo ikterus, dušnost, dráždivý kašel. Onemocnění provázejí vysoké horečky, často septického charakteru. Vzácněji je možný i průběh se subfebrilními teplotami či bez teplot (5).

Dále je velmi důležité aktivně pátrat po kontaktu s TBC. Bývá to dospělá osoba s nakažlivou,

často mikroskopicky pozitivní formou plicní TBC, která žije přímo v rodině nebo v bezprostředním okolí. Nejčastěji to bývá otec, dále matka, prarodiče nebo jiní příbuzní. Dítě bývá zdrojem onemocnění pro jiné dítě zcela výjimečně. U nekalmetizovaných dětí se zdroj onemocnění v rodině nebo okolí dítěte zjistí sotva v 50 % případů, takže přes polovinu nekalmetizovaných dětí se nakazí od neznámého zdroje, třeba jen při jednorázovém kontaktu.

Rentgenové vyšetření hrudníku patří mezi základní vyšetřovací postupy při stanovení diagnózy. Akutní miliární TBC mívá v první fázi v rentgenologickém zobrazení pouze sníženou transparenci (obraz mléčného skla). V průběhu 2.–3. týdne se objevuje symetrický hustý rozsev drobnoložiskových nesplyvavých stínků, velikosti špendlíkové hlavičky. Nej hustší nahromadění bývá ve vrcholových oblastech plic. Tento obraz je často provázen jednostranným zvětšením hilových uzlin, případně i primárním afektem.

Tuberkulinová zkouška je třetí základní kritérium pro stanovení diagnózy. K této zkoušce se užívá čištěný bílkovinný derivát PPD (Purified Protein Derivative) v ředění Mantoux II (Mx. II.), které obsahuje v 0,1 ml 2 TU (tuberculin unit). Tuberkulinový test aplikujeme na dorzální stranu levého předloktí přísně intradermálně. Reakci odečítáme za 48–72 hodin po aplikaci. Hodnotí se pouze hmatný infiltrát, který do 5 mm značí negativní reakci. Infiltrát velikosti 6–10 mm odpovídá nejčastěji alergii postvakcinační, infiltrát 15 a více mm (u dětí do 5 let již od 10 mm) se hodnotí jako reakce postinfekční. Při akutní miliární tuberkulóze bývá tuberkulinová zkouška negativní (sekundární anergie).

Nově se k diagnostice tuberkulózy používá krevní test **QuantiFERON-TB Gold® (QFT)**. Jeho úloha spočívá v měření tvorby interferonu- γ (IFN- γ) senzitivizovanými lymfocyty poté, co došlo ke stimulaci plné krve TBC antigeny. Velkou roli hraje převážně u latentních forem tuberkulózy. Jedná se o vyšetření s vyšší senzitivitou a specifitou proti kožnímu tuberkulinovému testu, který je užíván více než 100 let. Na rozdíl od kožního testu QFT reaguje na infekci či onemocnění TB, nikoliv na TB vakcinaci. Pozitivní výsledek testu QFT nelze považovat za jediné a rozhodující kritérium pro diagnostiku TB (6). U dětí nebývá jeho výsledek spolehlivý.

Dále je v diagnostice důležitý **mikrobiologický průkaz infekce**. U dospělých je standardní vyšetření sputa, které je však u dětí těžko získatelné. Používáme tedy sériové laryngální výtěry, žaludeční laváž a bronchoalveolární laváž. Tento materiál se odebírá před nasazením léčby

a odesílá se na mikrobiologii k mikroskopickému a kultivačnímu ověření. Kultivace mykobakterií je velmi náročná a trvá minimálně 6 týdnů. Urychlení kultivace umožňuje radiometrická metoda BACTEC, která ve speciálním kultivačním mediu obsahuje palmitovou kyselinu značenou izotopem ^{14}C . Výsledek touto metodou je znám většinou do týdne se současnou možností určení citlivosti na antituberkulotika. K dalším speciálním metodám patří polymerázová řetězová reakce (PCR), Myco tbc direct test (MTDT), genetické sondy a DNA fingerprinting test. U pozitivních kultivačních nálezů se provádějí testy citlivosti na jednotlivá antituberkulotika. Stále více se vyskytují polyrezistentní nebo multirezistentní mykobakterie.

Histologické vyšetření: Provádí se k průkazu specifické granulační tkáně z biologického materiálu, nejčastěji z extirpovaných lymfatických uzlin, plicní biopsie nebo jiných mimoplicních ložisek. Histologické vyšetření neodliší tuberkulózu od netuberkulózní mykobakteriální infekce, proto je třeba biotické vzorky zaslat také na bakteriologické vyšetření.

Mezi **pomocné vyšetřovací metody** patří bronchoskopie, hrudní punkce, CT hrudníku a sonografické vyšetření hrudníku. Laboratorně bývají u akutní miliární tuberkulózy výrazně zvýšené markery zánětu (FW, leukocytóza, CRP).

Terapie tuberkulózy

Léčba tuberkulózy v dětském věku se řídí určitými zásadami a měla by se provádět na pracovištích, která se tímto onemocněním dlouhodobě zabývají. Jedině správně vedená a řádně dodržovaná léčba může zajistit trvalé vyléčení a zabránit vzniku případných relapsů v pozdějším věku. Diagnostiku a zahájení léčby je třeba provést na lůžkovém oddělení nebo klinice, specializovaných na tuto problematiku. Po debacilizaci je možno v léčbě pokračovat ambulantně, pokud jsou v rodině podmínky pro její dodržení.

Moderní léčba tuberkulózy spočívá v podávání antituberkulotik podle určitých léčebných režimů. Na významu ztratila léčba klimatická a provádění některých invazivních výkonů (léčebný pneumotorax, pneumoperitoneum, operace na bráničním nervu, torakoplastika apod.). Chirurgické výkony jsou dnes výjimečné a užívají se spíše u forem mimoplicních (např. extirpace lymfatických uzlin).

Při léčbě tuberkulózy u dětí a mladistvých vystačíme s pěti základními léky: izoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamid (PZA), etambutol (EMB) a streptomycin (STM).

Vlastní léčba antituberkulotiky se řídí těmito zásadami: Léky podáváme v kombinaci, abychom předešli vzniku lékové rezistence. U primární tuberkulózy v dětském věku vystačíme většinou s dvojkombinací INH a RMP, u postprimárních plicních forem a u většiny mimoplicních forem se užívá většinou čtyřkombinace (INH, RMP, EMB, PZA). U všech režimů, které obsahují INH, se přidává pyridoxin p.o. 10 mg denně pro příznivé ovlivnění případných vedlejších neurotoxických projevů. Antituberkulotika podáváme v jedné denní dávce. Perorálně aplikované léky podáváme jedenkrát denně ráno nalačno 1 hodinu před snídaní, aby se mohly lépe vstřebat. Tyto léky podáváme dlouhodobě, abychom zabránili vzniku relapsů (většinou po dobu 9 měsíců).

Kazuistika

Námi sledovaná pacientka byla v době přijetí 5měsíční. Jednalo se o dívku, jejíž rodinná anamnéza byla bez dechových či alergických obtíží, u matky byla v dětství provedena nefrektomie pro nefrolitiázu. Naše pacientka se narodila z 1. fyziologické gravidity císařským řezem ve 31. + 4. týdnu v Ústavu péče o matku a dítě v Praze-Podolí. Její porodní hmotnost byla 1 380 g, Apgar skóre 6–8–9. V porodnici byla 6 dní na n-CPAP, dále dýchala spontánně. Propuštěna domů byla v 1,5 měsíci. Očkování BCG proběhlo v porodnici před propuštěním. Z porodnice odjela dívka s rodiči na venkov, kde její rodina žije na statku. Epidemiologická data stran úhynu zvířat byla negativní, stejně jako možný kontakt s infekcí. Dívka byla i po propuštění sledována v nedonošenecké poradně v UPMD Podolí a na neurologii v České Lípě pro mírnou psychomotorickou retardaci. Před přijetím na naši kliniku byla třikrát hospitalizována na jiné pražské dětské klinice. První pobyt byl týdně s diagnózou bronchopneumonie vpravo s obstrukční složkou, bronchodilatační terapie byla pouze s částečným efektem. Jako vedlejší nález byl zjištěn gastroezofageální reflux (GER). Anamnesticky se rodiče zmiňovali, že obtíže začaly v době senoseče. O týden později byla rehospitalizována na 17 dní pro relapsu expirační dušnosti a suspektní bronchopneumonii. Z laboratorních vyšetření bylo CRP 28,9 mg/l, leukocyty $23,5 \times 10^9$, tyče 12 %. Sérologie respiračního bloku (*Chlamydia pn.*, *Mycoplasma pn.*, ADV, RSV) byla s negativním výsledkem. Imunoglobuliny měla také v mezích normy (IgG 7,83, IgA 0,29, IgM 2,05, IgE 18,4). Na skiagramu hrudníku bylo v horních plicních polích, více vpravo, splývající zastínění navazující na hily (obrázek 1).

Po 12 dnech pobytu doma při léčbě IKS + LABA a prokinetiky nastal akutní rozvoj expirační dušnosti, a byla proto znovu hospitalizována. Anamnesticky se opakoval údaj o senoseči. Laboratoř se nijak výrazněji neměnila (FW 35/80, CRP 22,5 mg/l, leukocyty $25,7 \times 10^9$, tyče 13 %, CI v potu negativní). Na snímku hrudníku bylo v pravém horním plicním poli neohraničené nehomogenní zastření. Vzhledem k progresi dušnosti byla provedena bronchoskopie a odsátí hlenů. Při bronchoskopii (obrázek 2) byl patrný útlak zvětšenými uzlinami, hlavní karina byla rozšířena, levý hlavní bronchus byl štěrbinovitě zúžený s vyklenutím mediálně až ventromediálně, bez pulzace. Odstup pravého hlavního bronchu byl volný, v oblasti odstupu horního bronchu zúžení útlakem z mediální strany nepulzující strukturou. Bronchus intermedius byl zúžený a oploštělý (obrázek 2). V bronchoalveolární laváži byl pozitivní PCR na mykobakteria.

Na CT hrudníku (obrázek 3) bylo patrné, že parenchym obou plicních křídel má sníženou vzdušnost, oboustranně byly patrné uzlíčkovité perivaskulární infiltráty, kolem hilů splývající, výraznější nález byl vpravo. V mediastinu byly patrné mnohočetné zvětšené uzliny paraaortálně, paratracheálně a subkariálně (25 mm), které byly rovněž v levém hilu. Některé z uzlin byly centrálně hypodenzní, což mohlo odpovídat centrální nekróze. Největší uzlina uložená pod bifurkací roztlačovala hlavní bronchy laterálně, na levém hlavním bronchu byla patrná stenóza útlakem zvenčí zvětšenou uzlinou (obrázek 4).

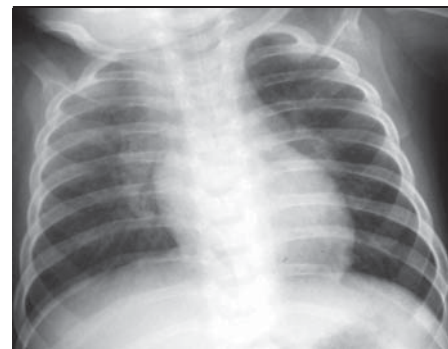
S podezřením na specifický plicní proces byla dívka odeslána na naši kliniku.

Při přijetí byla tachypnoická, poslechově dominoval obstruktivní nález. Nebyla patrná jizva po očkování proti TBC. Měla středně zvýšené parametry zánětu (FW 73/115, leukocyty 13×10^9 , tyče 19 %, CRP 77 mg/l). QFT byl pozitivní. Mx II a aviární test byly negativní. Z mikrobiologických vyšetření na BK byla mikroskopicky pozitivní žaludeční laváž, sériové laryngeální stěry byly negativní. Kultura byly laryngeální stěry i žaludeční laváž pozitivní. BACTEC a MTDT byly také pozitivní.

Výrazně patologický byl snímek hrudníku, kde byly v obou plicních křídlech nepravidelné infiltráty až drobnoložiskový rozsev (obrázek 5), homogenní zastření charakteru atelaktázy v pravém horním plicním poli a zvětšený úhel bifurkace. Na základě těchto údajů byla diagnostikována akutní miliární tuberkulóza a zahájena terapie čtyřkombinací antituberkulotik (INH, RMP, EMB, PZA).

Před obdržení všech výsledků, které potvrdily diagnózu akutní miliární tuberkulózy, jsme diferenciatně diagnosticky zvažovali tyto choroby: astma bronchiale (vzhledem k expirační dušnosti, anamnesticky vždy spojené se senosečí), tularémie (výrazná uzlinová reakce), lymfom (výrazná uzlinová reakce), mykotická onemocnění plic – především kandidóza (drobnoložiskový rozsev v obou plicních křídlech, souvislost s pobytem na statku), pneumocystová pneumonie (dechová nedostatečnost), jiné parazitární onemocnění plic, exogenní alergic-

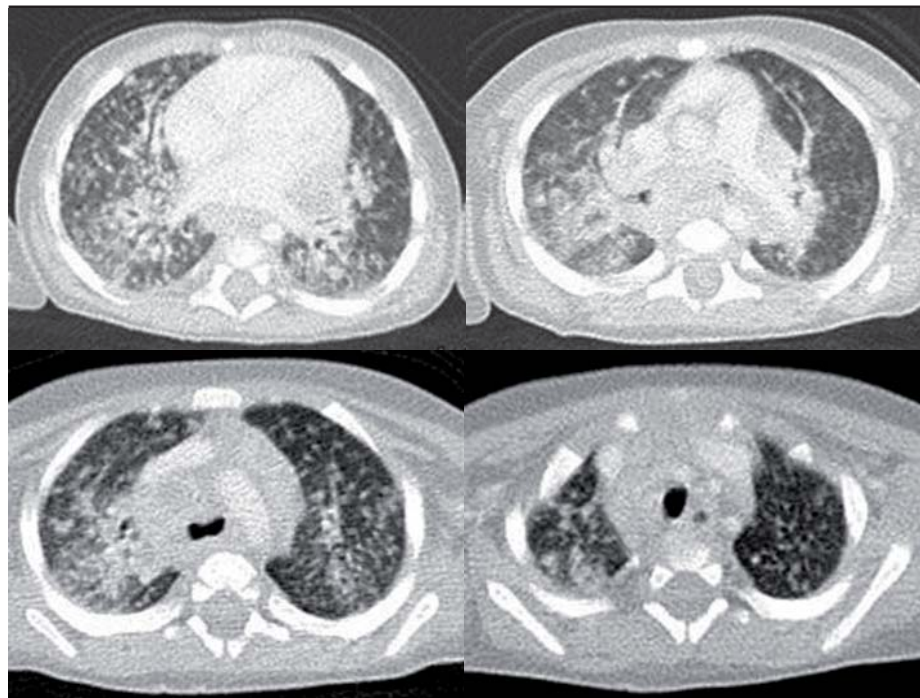
Obrázek 1. Snímek hrudníku v době začátku obtíží



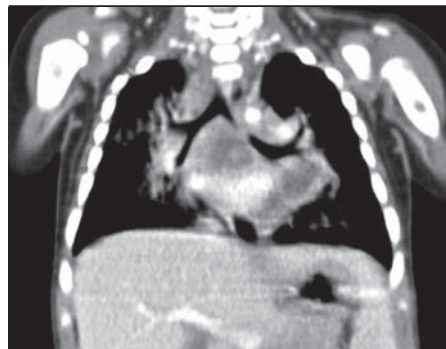
Obrázek 2. Bronchoskopické nálezy



Obrázek 3. CT hrudníku



Obrázek 4. Rekonstrukce CT obrazu



Obrázek 5. Snímek hrudníku po přijetí na naši kliniku



Obrázek 6. Snímek hrudníku v době umělé plicní ventilace

ká alveolitida (souvinnost se senosečí), cystická fibróza (opakované těžce probíhající respirační infekty), netuberkulózní mykobakteriázy, sarkoidóza (uzlinová reakce).

Dívka byla po přijetí dušná, v klidu, ale dýchala spontánně. Velmi brzy však začala ventilace selhávat a rozvíjela se akutní respirační insuficience, která vyvolávala výrazné obavy o další osud naší malé pacientky. Naštěstí na umělé plicní ventilaci, která byla nutná na dobu 8 dnů, se stav stabilizoval (obrázek 6).

Postupně se dechové obtíže zmírňovaly a dívku bylo možno extubovat a později přeložit na standardní oddělení s matkou. Při léčbě antituberkulotiky nastal výrazný vzestup hodnot transamináz a rozvinula se hepatomegalie se subikterem. Z tohoto důvodu jsme vyměnili pyrazinamid za streptomycin, což vedlo k úpravě hodnot jaterních testů, normalizaci velikosti jater a ústupu subikteru. Pro dobrý efekt čtyřkombinace antituberkulotik bylo po dvou měsících možné vysadit etambutol a za další dva týdny i streptomycin a pokračovat pouze dvojkombinací nidrazidu a rifampicinu. Z další medikace dostávala dívka Prepulsid pro významný GER. Respirační fyzioterapeutka prováděla s dívkou minimálně dvakrát denně dechovou rehabilitaci a zacvičovala v tomto cvičení i maminku. Na zavedené léčbě se laboratorní parametry upravily zcela do normy (FW 4/6, leu $8,5 \times 10^9$, tyče 0 %, CRP < 0,4 mg/l, JT v normě). Vyšetřovali jsme i imunologické parametry (imunoglobuliny,

Obrázek 7. Snímek hrudníku po dvou měsících léčby

průtokovou cytometrii, fagocytózu), jejichž výsledky byly zcela v pořádku. Rentgenový nález se upravoval pouze velmi pomalu a zůstával za lepším se klinickým stavem naší pacientky (obrázek 7).

Zdrojem nákazy se ukázal být mikroskopicky i kultivačně pozitivní otec, u kterého se ložisko specifického zánětu zjistilo až na CT hrudníku a který byl léčen na plicní klinice naší nemocnice.

Pacientku jsme v dobrém klinickém stavu a se zlepšeným nálezem na snímku hrudníku propustili domů šest měsíců po zahájení léčby antituberkulotiky (obrázek 8). V domácím prostředí pokračovala v léčbě dvojkombinací INH a RMP do celkové doby 12 měsíců. Při dalších ambulantních kontrolách je bez známek recidivy onemocnění. Kontrolní snímek hrudníku 9 měsíců po skončení léčby vykazuje zcela normální nález (obrázek 9).

Závěr

Tuberkulóza je onemocnění, jehož incidence v České republice trvale klesá. Celosvětově je však stále velmi častá a velmi závažná stran morbidit a mortality, na což je nutné myslet v současné době volného cestování a uvolnění hranic. V době před zavedením plošného očkování proti TBC umíralo na tuto diagnózu velké množství dětských i dospělých pacientů. Klesající incidence této choroby by neměla vést k falešnému pocitu, že je minulost a že z ní již nemusíme mít strach.

Obrázek 8. Snímek hrudníku před propuštěním, tj. šest měsíců po zahájení AT léčby**Obrázek 9.** Snímek hrudníku 9 měsíců po skončení léčby

Literatura

1. Křepela K. Diagnostika a léčba tuberkulózy dětí a mladistvých v ČR. *Pediatr. pro Praxi* 2007; 8(4): 208–210.
2. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky, Praha 25. 6. 2008, 18 (www.uzis.cz).
3. Schott H. *Kronika medicíny*. Fortuna Print, Praha 1994.
4. Potrepčiaková S, Skříčková J. *Tuberkulóza*. Practicus 2008; 4: 24.
5. Křepela K. *Tuberkulóza dětí a dorostu*. Maxdorf Jessenius, Praha 1995.
6. Bártů V. *Tuberkulóza – infekční choroba v 21. století*. *Med. pro praxi* 2008; 5(6): 245–248.

MUDr. Karolina Doležalová

*Pediatrická klinika IPVZ a 1. LF UK, FTN
Videňská 800, 140 59 Praha 4
J.Karolina@seznam.cz*

