

JE NUTNÉ V SOUČASNÉ DOBĚ MYSLET V DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTICE TAKÉ NA MOŽNOU TUBERKULÓZNÍ ETIOLOGII ONEMOCNĚNÍ?

MUDr. Jarmila Kaustová¹, MUDr. Alena Skřížalová²

¹Oddělení pro diagnostiku mykobakterií, Zdravotní ústav, Ostrava

²Interní oddělení nemocnice, Český Těšín a.s.

Je prezentována kazuistika 72leté pacientky s negativní tuberkulózní osobní i rodinnou anamnézou, u níž nebyly v průběhu hospitalizace na interním oddělení zjištěny symptomy, které by odpovídaly tbc charakteru onemocnění, kromě období septických teplot s málo odpovídajícími bakteriologickými nálezy. Na skiagramech hrudníku nebyly zjištěny změny odpovídající specifickému procesu, v popředí byly dysurické obtíže, kachektizace a nález karcinomu rektosigmoideálního přechodu verifikovaný při operaci provedené měsíc před úmrtím pacientky. Prvním upozorněním na etiologii onemocnění byl nález acidorezistentních tyčinek v MB/BacT® hemokultuře po 26 dnech inkubace v BacT/Alert systému. Identifikací bylo potvrzeno, že se jedná o *Mycobacterium tuberculosis* citlivé na antituberkulotika základní i rezervní řady, které bylo prokázáno i v další hemokultuře, šesti dalších vzorcích odebraných in vivo a v 16 vzorcích odebraných z různých orgánů při sekci.

Interní Med. 2006; 4: 204–206

Úvod

V České republice bylo v roce 2003 hlášeno do registru tuberkulózy celkem 1 162 případů tuberkulózy (TBC) všech forem, tj. 11,38/100 000 obyvatel, miliární TBC byla hlášena u 30 osob, z toho u 2 s mimoplicní lokalizací. V této skupině byla u 18 pacientů diagnóza potvrzena bakteriologicky (9). Podíl miliární tuberkulózy na celkovém počtu onemocnění TBC – 2,6% – se může jevit jako poměrně nízký, z hlediska problematické klinické i laboratorní diagnostiky a závažného průběhu však její rychlé potvrzení a včasné zahájení terapie znamená často zásadní obrát v prognóze onemocnění. Mikrobiologické metody pro průkaz plicní formy tuberkulózy zahrnují v současné době v České republice přímé mikroskopické vyšetření fluorescenční metodou nebo metodou dle Ziehl-Neelsena, klasickou kultivační metodou na pevných a tekutých kultivačních médiích, genové amplifikační metody MTD (*Mycobacterium Tuberculosis Direct*) test (Gen-Probe Incorporated, San Diego, CA, USA), PCR (Polymerase Chain Reaction – Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, USA) – obě metody jen pro průkaz mykobakterií komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, metabolické metody MB/BacT™ (bioMérieux, S.A., Durham, North Carolina, USA), MGIT (Becton, Dickinson and Comp., Sparks, Maryland, USA) a BioFM (BIO-RAD, MARNES LA COQUETTE, France) (3). Tyto metody je možno většinou použít i pro detekci mykobakterií v mimoplicních vzorcích. Pro průkaz mykobakterií ve vzorcích nesrážlivé krve je od roku 2000 dostupná hemokultura MB/BacT® (bioMérieux, S.A., Durham, North Carolina, USA). Jejich

využití je vhodné u pacientů s podezřením na miliární TBC nebo mykobakterií a u HIV pozitivních pacientů se suspektní TBC nebo jinou mykobakterií.

Kazuistika

72letá žena byla přijata 10. 6. 2003 k hospitalizaci na interní oddělení pro podezření na akutní pyelonefritidu. Byla odeslána praktickým lékařem pro 14denní febrilní stav, zimnice, suchý kašel, později progredující bolesti v pravé bederní krajině a dysurické obtíže. Užívala týden Augmentin, ale obtíže přetrvávaly a objevily se septické teploty. Při sonografii břicha nebyly zjištěny žádné patologické změny. V rodinné anamnéze nebyla TBC ani jiné závažné onemocnění. Osobní anamnéza: léčena pro hypertenzi, stp. cholecystektomií a děložní plastice, bez TBC. Při přijetí neměla průjmy ani zažívací obtíže, byla afebrilní, plíce a srdce s fyziologickým nálezem, TK 160/90, břicho měkké, prohmatné, nebolestivé, slezina nehmátná, játra v oblouku, dolní končetiny bez otoků. Pozoruhodné laboratorní výsledky: FW 76/hod, CRP 48 mg/l, Le 11,2...4,5 x 10⁹/l⁻¹. Moč pH 5, v sedimentu leukocyty 1–5 j., epitelie 1–5 j., *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, stolice na okultní krvácení pozitivní. Ostatní biochemické nálezy byly v mezích normy.

Skiagram hrudníku: bránice výše uložené, roztláčují srdeční stín, plicní parenchym vzdušný, vpravo ztlustělá mezilaloková pleura. Vylučovací pyelografie: bez patologického nálezu a funkčních změn. Kolonoskopie: divertikly sigmatu a sestupného tračníku, 18 cm od anu exofyticky rostoucí tumor 50 x

50 mm, stopku nelze diferencovat, maligní vzhled. Histologie: tubulovilózní adenom, lehká dysplázie. Po 10denním přeléčení ciprofloxacinem – 2 x 100 mg i.v. – došlo k subjektivnímu zlepšení celkového stavu a 24. 6. byla pacientka propuštěna domů. K chirurgickému zákroku pro adenom byla objednána na 30. 7.

7. 7. musela být znovu hospitalizována pro opětovný nárůst teplot septického rázu s třesavkou a profúzním pocením, teploty s maximem do 39° C. Stěžovala si na trvalé bolesti v pravém boku, střídání průjmů a zácpy. Negovala dysurické obtíže. Břicho bylo pohmatově bez patologického nálezu, poslechový nález na plicích a srdci fyziologický, na skiagramu hrudníku nebyly zjištěny při srovnání s minulým snímkem žádné změny.

Laboratorní vyšetření: FW 103 – 136/hod, CRP 141 mg/l, KO: normogram, Le 7,9 x 10⁹, diff.: převaha segmentů, moč: bílkovina pozitivní (+), epitelie ojedinelé, bakteriologicky opakovaně negativní. ELFO bílkovin séra: snížení albuminu a transferinu, mobilizace bílkovin akutní fáze, hypergamaglobulinemie, humorální imunita: elevace IgA, IgG, snížení IgM. Bakteriologická vyšetření – sputum, stolice, hemokultury a stěry z kůže – byla opakovaně negativní. Vzhledem k anamnéze se začalo uvažovat i o možném tbc postižení urotraktu – vyšetření vzorku moči na přítomnost mykobakterií však bylo negativní. 23. 7. byla odebrána nesrážlivá krev na mykobakteriologické vyšetření. V přímém mikroskopickém nátěru barveném fluorochromy i metodou dle Ziehl-Neelsena nebyly prokázány acidorezistentní tyčinky (ART), vzorek krve byl inokulován v laboratoři do

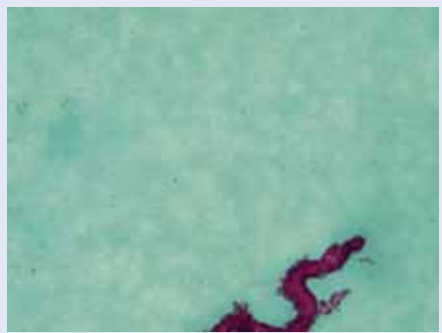
hemokultivačního média MB/BacT® a inkubován v BacT/Alert automatickém systému (6).

Necíleně byla podávána antibakteriální terapie – parenterálně ciprofloxacin s cefotaximem, později byl doplněn metronidazol. Po týdnu nebyl zjištěn žádný terapeutický efekt kombinace. Byl nasazen Tazocin 4,5 g 3 × denně po dobu 8 dnů, po jeho vysazení se znovu objevily teploty 38–39 °C. Po kontrolním kolonoskopickém vyšetření bylo uvažováno i o možnosti rozpadových teplot.

29. 7. byla pacientka přeložena v klinicky stabilizovaném stavu, subfebrilní, se zavedenou ATB terapií k operačnímu zákroku na chirurgické oddělení s diagnózou tumoru sigmoidu. Při operaci byl verifikován karcinom rektosigmoideálního přechodu. Během následujících 14 dnů se při pobytu na oddělení ARO, kde byla podávána kombinovaná terapie- Ciplox, Mefoxin, Primotren, Amikin a Entizol, celkový stav pacientky opět zhoršil a došlo k dehiscenci pooperační jizvy. 18. 8. byla provedena reoperace dehiscence, po níž byla v celkově vážném stavu přeložena na anesteziologicko-resuscitační oddělení (ARO). Tentýž den byl nahlášen nález ART v hemokultuře. Byla zahájena AT terapie kombinací: Tisamid + Arficin + Nidrazid. Přes intenzivní péči se však již nepodařilo stav zlepšit a 30. 8. pacientka zemřela.

18. 8. byl zjištěn v hemokultuře inokulované 23. 7. nález ART tvořících provazce (obrázek 1).

Obrázek 1. Růst *M. tuberculosis* v hemokultuře (míkr. dle Ziehl-Neelsena, zvětšení 1 000 x)



Obrázek 2. Růst na Löwenstein Jensenově a v Šulově půdě



Byly nalezeny pouze v jednom z cca 50 prohlédnutých zorných polí. Rychlost růstu a kvantita ART v krvi mohla být ovlivněna ciprofloxacinem, který byl v době odběru parenterálně podáván. V subkultuře na Löwenstein-Jensenově půdě a Middlebrookově 7H10 agaru vyrostly během 10 dnů nepigmentované středně velké a drobné R-kolonie (obrázek 2).

Identifikační GEN Probe bylo potvrzeno, že se jedná o *Mycobacterium tuberculosis complex*, po následném provedení biochemických testů byl kmen identifikován druhově jako *Mycobacterium tuberculosis*. Výsledky paralelních vyšetření provedených u vzorku krve odebrané 23. 7.: mikroskopické vyšetření fluorescenční metodou – ART nebyly nalezeny, PCR vyšetření pro průkaz komplexu *M. tuberculosis* bylo negativní. Kultivace na klasických kultivačních médiích (Löwenstein-Jensenově, Ogowově a Šulově půdě) byla negativní do 12 týdnů inkubace (6).

Nález ART v hemokultuře byl ihned nahlášen na oddělení ARO. V následujících dnech byly provedeny u pacientky odběry celé řady vzorků s výsledky uvedenými v tabulce 1.

Izolované kmeny *M. tuberculosis* byly citlivé na streptomycin (0,25), isoniazid (0,13), etambutol (0,5), rifampicin (0,13), ofloxacin (0,5), gentamicin (0,5) – stanovení bylo provedeno v Šulově půdě mi-

krometodou minimálních inhibičních koncentrací (MIK) – a na pyrazinamid (400) – na Löwenstein Jensenově půdě proporcí metodou (uvedené hodnoty jsou v mg/l) (6).

Vzhledem k výše uvedeným mykobakteriologickým nálezům, které byly u pacientky zjištěny ve vzorcích odebraných krátce před fatálním koncem a při sekci (tabulka 2), bylo překvapením, že při sekci nebyly zjištěny makroskopicky projevy charakteristické pro specifický proces, stejně tak histologická vyšetření neprokázala nález ART a specifické morfologické změny odpovídající tuberkulóznímu procesu.

Diskuze a závěr

Miliární tuberkulóza je výsledkem masivní hematogenní diseminace tuberkulózních bakterií, při které dochází k tvorbě četných lézí v mnoha tělních orgánech (3, 5, 7, 8). Název kryptogenní miliární tuberkulóza je používán při chybějících typických rentgenologických a klinických projevech. Označení rentgenologicky zjevná miliární tuberkulóza znamená, že na skiagramu hrudníku jsou viditelné miliární uzlíky. Pokud není na skiagramu hrudníku zjištěn typický miliární uzlík, je tuberkulóza obvykle potvrzena až při sekci – kryptogenní forma miliární tuberkulózy (4). Dříve byla tato forma uváděna jako tyfózní septická (Landouzy) forma miliární tuberkulózy, kde se

Tabulka 1. Vzorky odebrané po nahlášení pozitivního výsledku na oddělení ARO

Datum	Typ vzorku	Výsledek	Metoda
19. 8.	stěr z konečníku	stěr z operační rány	moč
	M ++, K/k, MGIT +/3	M -, K+++/42, MB/BacT + / 21	M 0, MB/BacT+/20, K +/63
20. 8.	stolice	stěr z operační rány	stěr z dutiny ústní
	M +++, MTD +, MGIT +/8, K +/14	M+, MTD+, MB/BacT +/15 K/k	M+, MTD + MB/BacT+/3, K/k
20. 8.	krev nesrážlivá	moč	
	M -, PCR -, K++/21 hemokultura +/42	M +, MTD +, MB/BacT +/15 K/k	

Vysvětlivky:

M – mikroskopické vyšetření vzorku fluorescenční metodou:

kvantitativní vyjádření nálezů : 0 = ART nenalezeny, + = 5-20 ART, ++ = 21-100

ART, +++ = >100 ART/ 25 zorných polí

K – kultivace na klasických kultivačních médiích:

k – kontaminace kultivačních médií nespecifickou bakteriální flórou/počet dní – doba detekce pozitivního nálezu

MGIT – metabolická kultivační metoda: + pozitivní nález

MB/BacT – metabolická kultivační metoda: + pozitivní nález

MTD – Mycobacterium Tuberculosis Direct test- amplifikační genová metoda

pro průkaz přítomnosti komplexu *M. tuberculosis* ve vzorku: + pozitivní nález, - negativní nález

PCR – Polymerase Chain Reaction – amplifikační genová metoda pro

průkaz přítomnosti komplexu *M. tuberculosis* ve vzorku: + pozitivní nález, - negativní nález

Tabulka 2. Výsledky mykobakteriologických vyšetření vzorků odebraných při sekci

Vyšetřené vzorky (celkem 16)

mozek – kmen, mozek – pravá hemisféra, stěr z mozkové pleny

trachea, pravá plic, levá plic, paratracheální uzlina s abscesem

mediastinální uzlina, kalcifikovaná mediastinální uzlina

játra, pravá ledvina, slezina

tračník – mezenterium, stěr z mezenteria, stěr z retroperitonea, tlusté střevo

Výsledky

všechny uvedené vzorky byly mikroskopicky pozitivní na ++ až +++

metabolickou metodou MGIT bylo vyšetřeno 11 vzorků, všechny byly pozitivní v rozmezí 7–11 dnů inkubace

na klasických kultivačních médiích byla pozitivita zjištěna u 14 vzorků v kvantitě na + až +++ za 7 dnů, u jednoho vzorku za 21 dnů, u jednoho vzorku přerostly kultivační půdy nespecifickou bakteriální flórou

Skiagram hrudníku 1 (30. 5.) Výraznější bronchovaskulární kresba, přiměřená velikost srdečního stínu při výše uložené bránici. Zhrubnutí interlobární scisury v pr.horním poli.



Skiagram hrudníku 2 (21. 7.) Vyšší postavení bránice ve srovnání se skiagramem z 30. 5. s příčně uloženým stínem srdce. Přetrvává výraznější kresba a zhrubnutí interlobární scisury. Bez zřetelných známek patologické infiltrace, odpovídající bifurkační úhel.



předpokládalo selhání imunitních reakcí vyvolané jinými závažnými stavy (1, 2). Kryptogenní forma diseminované tuberkulózy se vyskytuje u starších a imunokompromitovaných osob. Na rozdíl od rentgenologicky zjevné diseminované tuberkulózy jsou zřídka nalézány léze s buněčnou infiltrací, ale léze jsou často příliš malé, aby byly zachytitelné na skiagramu hrudníku, a tuberkulinová reakce je téměř vždy negativní. Klinické projevy jsou obvykle nespecifické. Pokud není onemocnění léčeno, je častý rychlý fatální průběh (1, 4, 10). Vasankari T. a spol. uvádějí ve sdělení z roku 2003 (10) 456 případů miliární tu-

berkulózy z let 1974–1993 ve Finsku. Sekce byla provedena u 377 z nich. Ze skupiny 254 případů, které zhodnotili na základě klinických dokumentací a sekčních nálezů, se u 114 (44,9 %) případů jednalo o rtg zjevnou miliární tuberkulózu, u 140 (55,1 %) o kryptogenní miliární tuberkulózu. V obou skupinách převládaly ženy (66,7 % a 59,3 %).

U naší pacientky nebyly na opakovaném skiagramu hrudníku zjištěny patologické změny, které by odpovídaly specifickému plicnímu procesu (skiagramy 1, 2).

V popředí byly při přijetí k hospitalizaci na interní oddělení dysurické obtíže s progredujícími bolestmi v pravé bederní krajině a febrilní stav. Vylučovací pyelografie však neprokázala patologický nález na ledvinách ani funkční změny. Kultivace moči byla v úvodu pozitivní (Gram–tyčky), po cílené léčbě antibiotiky přetrvávala proteinurie. Při recidivě teplot a elevaci hladiny IgA v séru bylo poprvé uvažováno o možnosti tbc infekce, byly vyšetřeny vzorky moči – mykobakteria nebyla prokázána. Klinický stav pacientky se velmi prudce zhoršoval, dominovaly teploty, kachektizace, po konzultaci s chirurgem byl indikován operační zákrok. Je otázkou, zda by pacientka skončila takto fatálně, pokud by výsledky hemokultivace byly známy před chirurgickým zákrokem a ten by byl odložen na dobu po přeléčení antituberkulotiky. Lokální nález v sigmatu svým rozsahem plně nevysvětloval kliniku a obtíže nemocné, a pokud by situace byla objasněna pozitivní hemokulturou, snesl by chirurgický výkon odklad. Nicméně takto fulminantní průběh onemocnění je jistě necharakteristický.

Věk pacientky, snížení celkové obranyschopnosti organismu maligním onemocněním i prove-

deným operačním zákrokem, průběh onemocnění, nespecifické klinické projevy, negativní rtg nález na plicích i sekční nálezy (paratracheální uzlina s abscesem by mohla být zdrojem infekce) odpovídají výše uvedené charakteristice kryptogenní miliární tuberkulózy. Překvapující sekční nález je možno vysvětlit perakutním průběhem onemocnění bez příslušné morfoloické odpovědi organismu. Karcinom rektosigmoideálního přechodu, verifikovaný při operaci provedené měsíc před úmrtím pacientky, mohl být jedním z důvodů snížení celkové obranyschopnosti organismu a perakutního rozvoje tuberkulózního onemocnění. V průběhu hospitalizace na interním oddělení nebyly zjištěny symptomy, které by odpovídaly charakteru tbc onemocnění, nálezy na plicích odpovídající specifickému procesu, kromě období septických teplot s málo odpovídajícími bakteriologickými nálezy. Odběr vzorků nesrážlivé krve byl proveden jako poslední možnost zjistit zdroj septických teplot pacientky, prakticky již v době, kdy byly vyčerpány všechny běžné diagnostické metody, jejichž výsledky ale neobjasnily svízelnou diagnostickou situaci. Zdroj náznaky pacientky se nepodařilo zjistit.

Adekvátní odpovědí na otázku položenou v nadpise sdělení je dle názoru autorek závěr: „V klinické praxi by se mělo při jakémkoliv netypickém obrazu horečnatých onemocnění i v současné době na tuberkulózu vždy myslet.“

MUDr. Jarmila Kaustová

Oddělení pro diagnostiku mykobakterií
Zdravotního ústavu se sídlem v Ostravě
Partyzánské náměstí 7, 702 00 Ostrava
e-mail: jarmila.kaustova@zuova.cz

Literatura

1. Baján A. Tuberkulóza. 1. vydání. Martin: Vydavatelstvo Osveta, š. p. 1990: 219 s.
2. Dimakou K, Papaiovanides D, Latsi P, et al. Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-alpha treatment. *Int J Clin Pract*. 2004; 58 (11): 1052–1055.
3. Gasparetto EL, Tazoniero P, de Carvalho Neto A. Disseminated tuberculosis in pregnant woman presenting with numerous brain tuberculomas: case report. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003; 61: 855–858.
4. Grange JM. Mycobacteria and human disease. 2. vydání. London: Arnold, a member of the Hodder Headline group 1996. 230 pp.
5. Ka MM, Mbengue M, Dangou JM, et al. Portal and splenic veins thrombosis revealing a miliary tuberculosis of the liver. *Dakar Med*. 2004; 49 (2): 150–152.
6. Kolektiv autorů. Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí. Praha: Národní referenční laboratoř pro mykobakterie, SZÚ Praha ve spolupráci s firmou Trios, s.r.o., říjen 1998. 48 s.
7. Runo JR, Welch DC, Ness EM, et al. Miliary tuberculosis as a cause of acute empyema. *Respiration*. 2000; 70 (5): 529–532.
8. Sharma SK, Mohan A, Mitra DK. Miliary tuberculosis: new insights into an old disease. *Lancet Infect Dis* 2005; 5 (7): 415–430.
9. Trnka L. Tuberkulóza a respirační nemoci 2003, Zdravotnická statistika. Praha 2004: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR: 29.
10. Vasankari T, Lipper K, Tala E. Overt and cryptic miliary tuberculosis misdiagnosed until autopsy. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 794–796.