

TUBERKULÓZA – INFEKČNÍ CHOROBA V 21. STOLETÍ

MUDr. Václava Bártů

Pneumologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Tuberkulóza (TB) je infekční onemocnění, které se šíří především vzdušnou cestou kapénkovou nákazou a je vyvoláno *Mycobacterium tuberculosis complex*. Celosvětově ročně onemocní TB 9 miliónů osob a téměř 2 milióny z nich na toto onemocnění zemře (9). Diagnostika se opírá na vyhodnocení klinického stavu, rentgenového nálezu, tuberkulinového kožního testu. Zlatý standard diagnostiky představuje bakteriologické vyšetření sputa či jiného biologického materiálu s průkazem acidorezistentních tyčků, kultivací a druhovou identifikací mykobakteriálního kmene. V léčbě se používá kombinace léků s antimykobakteriálním efektem, které se podávají jednorázově a kontrolovaně ve 2 fázích. Léčba TB je dlouhodobá a zpravidla trvá 6 až 9 měsíců. Důležité je v diferenciální diagnostice brát v úvahu i TB etiologii onemocnění.

Klíčová slova: tuberkulóza, diagnostický postup, léčba, antituberkulotika, léková rezistence.

Med. Pro Praxi 2008; 5(6): 245–248

Úvod

Tuberkulóza patří již řadu let mezi nejrozšířenější infekční onemocnění ve světě. Její incidence ani mortalitu se dosud nepodařilo i přes dosavadní antituberkulotickou (AT) léčbu snížit. Světová zdravotnická organizace (SZO) označila TB za „globální ohrožení lidstva“. TB dosud není v žádné zemi eradikovaná – tj. výskyt nových onemocnění není menší než 1 případ/1 000 000 obyvatel (6). Česká republika patří mezi země s příznivou situací ve výskytu TB a má mírně klesající trend. V posledních letech je hlášeno kolem 1 000 nových případů a recidiv TB ročně. Dochází však k mírnému zvyšování cizinců mezi pacienty s TB, kteří přicházejí především ze Slovenska, zemí bývalého Sovětského svazu, Vietnamu, Číny, Mongolska. Cizinci představují 16,5 % těchto nemocných (2007), v některých regionech však až 25 %.

Přenos onemocnění

Onemocnění způsobuje *Mycobacterium tuberculosis complex* (M. TB), které objevil Robert Koch v roce 1882. Do komplexu mykobakterií vyvolávajících onemocnění se řadí *M. tuberculosis* – nejčastější původce choroby, dále *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*. Jde o patogenní druhy mykobakterií, které jsou přenosné mezi lidmi. K nákaze dochází nejčastěji kapénkovým přenosem a inhalační cestou, kdy jsou M. TB vdechována do dýchacích cest. TB onemocnění může postihnout kterýkoliv orgán či tkáň. Rozeznáváme plicní a mimoplicní formy TB. Dýchací ústrojí je postiženo u 85 % nemocných a přibližně 15 % tvoří mimoplicní formy. Zde bývá nejčastěji postižena pleura, mízní uzliny, kosti, klouby, kůže, urogenitální trakt. Mimoplicní TB se často vyskytuje u osob s poruchou imunitního systému (10). Z tohoto pohledu jsou v největším riziku osoby v blízkém a dlouhodobém kontaktu

k nemocné osobě, která M. TB vylučuje kašlem, mluvením. Po vniknutí M. TB do organismu dojde za 6 týdnů k buňkami zprostředkované alergii oddáleného typu – IV. typ reakce. Toto stadium se projeví pozitivním kožním tuberkulinovým testem (Mantoux reakce). Je označeno jako primární TB a může být klinicky němé. Ke vzplanutí onemocnění může dojít tzv. endogenní reaktivací subklinické infekce za nepříznivých podmínek a vzniká postprimární TB. Rizikové faktory představuje vysoký věk, alkoholismus, oslabení imunitního stavu léčbou, zářením, jinými chorobami, špatnými životními a sociálními podmínkami, stresující situace, špatné či slabé sociální zázemí, drogová závislost apod. Vzácněji může k další nákaze dojít tzv. exogenní superinfekcí. Jde o situaci, kdy je jedinec opětovně vystaven masivní expozici M. TB s následným vyvoláním onemocnění.

Stanovení diagnózy TB

Příznaky TB jsou netypické. Pacienti udávají celkovou únavu, zvýšené teploty, kašel, suchý i s expektorací sputa, výrazné noční poty, někdy i hemoptýzu. Může dojít k váhovému úbytku několika kg během pár týdnů. I přes podání antibiotika tyto symptomy neustupují, jsou dlouhodobé. Někteří nemocní je mohou i podceňovat a k lékaři se dostaví až po několika měsících jejich trvání. V klinickém obrazu dominuje celkové neprospívání, schvácenost, někdy kachexie, známky hypoxémie. Poklep plic může být příkrácený v případě pleurálního výpotku nebo naopak sonorní při spolupřítomném plicním emfyzému. U rozsáhlých nálezů je dýchání skřípkové, oslabené, někdy s bronchitickými fenomény, případně až vymizelé, pokud je přítomen výpotek. Velmi důležitým vyšetřením je skiagram hrudníku v zadopřední a boční projekci. Pro TB jsou typické nehomogenní a neohraničené

infiltráty především v horních plicních polích, i když jejich přítomnost v jiných partiích plic TB nevylučuje. Rentgenový nálezu může být doprovázen rozpad plicní tkáně – tzv. kavernami, které mohou být četné, nepravidelné a různé velikosti (obrázek 1). Pokud dojde k rozsevu tuberkulózní nálože hematogenní cestou, projeví se onemocnění miliárním rozsevem s drobnouzlíkovými lézemi, které připomínají tzv. sněhovou bouři. Pro léčbu TB je typická velmi pozvolná regrese rentgenového nálezu, kdy i po 2 měsících AT léčby jsou ještě patrné patologické nálezy (obrázek 2). Diagnosticky nejpřenosnějším vyšetřením je mykobakteriální vyšetření sputa, odebrané tkáně či jakéhokoliv jiného biologického materiálu podezřelého z TB infekce. Toto vyšetření je označováno jako zlatý standard v diagnostice TB. Obdobně diagnosticky přínosné je histologické ověření onemocnění s průkazem specifického granulomatózního procesu s buňkami Langhansova typu a kaseosní nekrózou. V těchto případech je nutné odeslat resekovanou tkáň též k bakteriologickému vyšetření a průkazu M. TB. Nejčastější a nejjednodušší je vyšetření ranního sputa odebraného alespoň 3x. Získaný materiál je vyšetřen mikroskopicky s cílem prokázat acidorezistentní tyčky, které jsou typické pro mykobakteriální kmene. Dalším krokem je pak kultivační vyšetření, při kterém se hodnotí nárůst bakteriální kultury. Pro M. TB je typický velmi pomalý růst a konečný odečet výsledku kultivace se provádí za 7 týdnů. Pro úplnou a správnou diagnózu TB je nutná ještě identifikace mykobakteriálního kmene a následně i stanovení citlivosti kmene na základní AT 1. řady. Tato vyšetření pak tvoří podklad adekvátní léčby AT. K rychlému průkazu M. TB se stále více užívají vysoce citlivé molekulárně-genetické metody založené na průkazu nukleových kyselin, kdy je identifikace možná během několika hodin.

Obrázek 1. TB plic – rozsáhlý nález v obou plicních křídlech při zahájení AT léčby



Obrázek 2. TB plic – týž nález po 2 měsících AT léčby s částečnou regresí patologických změn



Jedná se o velmi přínosné vyšetření, jehož realizace je soustředěna do mikrobiologických laboratoří s kvalitním přístrojovým vybavením (1).

Diagnostika TB se dále opírá o nepřímé diagnostické testy. K nim patří tuberkulinový kožní

test nazývaný též jako test dle Mantoux. Provádí se intradermální aplikací 2 jednotek čištěného proteinového derivátu z tuberkulózních bacilů – tzv. tuberkulinu na dorsální stranu předloktí a za 72 hodin se provádí odečet indurace. Jako pozitivní test je

hodnoceno zduření o průměru 5 mm a více, nikoliv jen zarudnutí kůže. S vyšším věkem či s imunodeficientním stavem organismu se tuberkulinový kožní test může stát negativní i v případě tuberkulózního onemocnění. QuantiFERON-TB Gold (QFT-TB Gold) je nepřímý test pro diagnostiku infekce i onemocnění TB. Jedná se o nové imunologické vyšetření. Je založeno na principu detekce interferonu- γ produkovaného lymfocyty osoby infikované M. TB po stimulaci specifickými mykobakteriálními antigeny ESAT-6, CFP-10, TB7.7 (5). Průkaz interferonu- γ a jeho následná kvantifikace představuje základ tohoto testu. Jedná se o vyšetření s vyšší senzitivitou a specificitou proti kožnímu tuberkulinovému testu, který je užíván více než 100 let. Na rozdíl od kožního testu QFT-TB Gold reaguje na infekci či onemocnění TB, nikoliv na TB vakcinaci (4). Pozitivní výsledek testu QFT-TB Gold nelze považovat za jediné a rozhodující kritérium pro diagnostiku TB. Jedná se o citlivý pomocný prostředek ke stanovení správné diagnózy, ale další diagnostická kritéria jsou nezbytná. Nicméně přes všechny uvedené diagnostické kroky je velmi podstatné na TB pomyslet v samém úvodu diagnostické rozvahy. Jinak může dojít k tomu, že onemocnění zůstává nepoznané a dochází k dalšímu šíření TB v populaci. V největším ohrožení jsou tzv. blízké kontakty pacienta, se kterými je v opakovaném a dlouhodobém styku.

Léčba TB

V terapii TB onemocnění se používají již desítky let preparáty, které se nazývají antituberkulotika (AT) 1. řady. Jde o baktericidní a bakteriostatické přípravky, které se dnes používají prakticky jen na léčbu TB. Tímto přístupem zůstává zachována jejich citlivost a účinnost na M. TB. Léčba TB má svá zvláštní pravidla a doporučení vydaná SZO, která je třeba dodržovat a respektovat. Jedním z nich je i izolace infekčního pacienta, aby se zabránilo šíření TB onemocnění v populaci. Tento postup je zakotven v Zákonu o ochraně veřejného zdraví a ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví ČR. Léčba TB vychází z principů kombinované, jednorázové, plně kontrolované dvoufázové léčby AT. Právě plně kontrolované léčebné režimy označované DOTS (Directly Observed Treatment Short-Course) jsou předpokladem lékové účinnosti. Tyto základní principy léčby vychází ze znalosti o metabolicky heterogenní populaci mykobakterií a jejich odlišné růstové aktivitě. Již řadu let je pro léčbu TB k dispozici pouze 5 účinných preparátů s antituberkulózním efektem. Mezi ně patří baktericidně působící Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Streptomycin a bakteriostatický Etambutol. Léčba je rozdělena na fázi úvodní a pokračovací. V první fázi je podá-

vána obvykle čtyř- až pětikombinace léků a trvá 2 až 3 měsíce v závislosti na rozsahu onemocnění. Stejně tak recidiva TB si vyžaduje 3měsíční léčbu kombinací všech pěti léků. Během ní dochází k likvidaci značné části mykobakteriální populace. Nejčastěji probíhá za hospitalizace, kdy je pacient postupně debacilizován a pro své okolí se stává neinfekčním. V druhé fázi pokračovací dostává pacient 2 až 3 AT preparáty a léčba trvá 4 až 5 měsíců. Probíhá zpravidla již ambulantně a jejím cílem je usmrcení zbývajících mykobakterií a sterilizace tuberkulózních lézí. Všechny léky se podávají vždy v jedné denní dávce a za důsledné kontroly zdravotnického personálu. Pokud nelze tuto podmínku splnit, je pacient i po dobu pokračovací fáze léčby hospitalizován na lůžkách následné péče. Všechna tato doporučení mají za úkol zabránit neefektivní terapii a snížit riziko pro pomnožení rezistentních mykobakteriálních kmenů (10). Tato dlouhodobá, několik měsíců trvající kombinační léčba má samozřejmě i své nežádoucí účinky. Nejzávažnější je hepatotoxicita isoniazidu a rifampicinu. Mezi další účinky patří nefrotoxicita a ototoxicita charakterizovaná často poruchou sluchu a závratěmi při aplikaci streptomycinu. U etambutolu může dojít k neuritidě zrakového nervu. Projevy hyperurikémie a hepatotoxicity lze očekávat při léčbě pyrazinamidem.

Závažné rezistentní formy TB

Léčba TB je časově náročná. Má řadu úskalí při zajištění plně kontrolované aplikace léků. Pokud však nejsou dodržena výše uvedená doporučení týkající se léčebného režimu a délky léčby, vzniká riziko pomnožení rezistentních mutantů. Tento stav se nazývá získaná rezistence. Pokud se tímto kmenem infikuje a onemocní osoba, která se dříve pro TB neléčila, označuje se tato situace jako rezistence primární (11). Udává se několik příčin vzniku rezistence. Mezi nejčastější důvody patří tzv. „made“ příčiny. K těm se řadí neadekvátní léčebný režim a dávky AT, nekontrolovaná léčba, intolerance preparátů, přerušovaná a předčasně ukončená AT terapie při špatné spolupráci pacienta. Když je kmen *M. TB* rezistentní jen na jeden preparát AT, jde o monorezistenci. Při rezistenci *M. TB* na 2 a více AT vyjma isoniazidu a rifampicinu, jedná se o polyrezistenci. TB s rezistencí na 2 nejúčinnější AT léky – isoniazid a rifampicin – se nazývá multirezistentní (2). Základním laboratorním požadavkem kromě mikroskopického a kulturačního vyšetření je identifikace *M. tuberculosis* s provedením testů citlivosti na základní AT.

Mezi státy s vysokým počtem nemocných s MDR-TB se řadí především bývalé země SSSR a asijské státy. Předpokládá se, že počet pacientů s MDR-TB ve světě dosáhl jeden milion (6). V r. 2006

byl zaznamenán výskyt mimořádně závažné a rozsáhlé rezistence *M. TB*, která dostala označení TB s extenzivní lékovou rezistencí – XDR-TB. Podle poslední verze SZO z roku 2006 je XDR-TB onemocnění, kdy vyvolavatel *M. TB* kromě multirezistence na isoniazid a rifampicin je ještě rezistentní na fluorochinolonomé antibiotikum a současně minimálně na jedno ze tří parenterálních antibiotik – capreomycin, kanamycin a amikacin. Jde vlastně o ještě více terapeuticky a epidemiologicky komplikovanější formu MDR-TB, kdy léčebné možnosti se stávají velmi omezené. Udává se, že XDR-TB tvoří 4–19 % všech onemocnění MDR-TB. V kombinaci s HIV/AIDS se jedná o smrtelné onemocnění a dle zprávy z jižní Afriky je medián přežití jeden měsíc (7).

Z antituberkulotických preparátů 2. řady se pro léčbu rezistentních forem používají fluorochinolony, amikacin, kanamycin, capreomycin, ethionamid, prothionamid, cykloserin, paraaminosalicylová kyselina. Na tyto preparáty je třeba provádět testy citlivosti. Je doporučováno používat minimálně 4 léky se zjištěnou citlivostí. Iniciální fáze léčby včetně parenterální aplikace antibiotik trvá 6 měsíců. Celková doporučená doba léčby trvá minimálně 18 měsíců po dosažení bakteriologické konverze sputa, u rozsáhlých nálezů až 24 měsíců. Je třeba si uvědomit, že stav zjištěné rezistence *M. tuberculosis* odpovídá bakteriologické populaci v době odběru materiálu. Při trvalé pozitivitě sputa během prvních měsíců léčby či při opakovaném zjištění po období kulturační negativity je třeba opakováním testů vyloučit, že nedošlo k dalšímu rozšíření rezistence na ostatní preparáty (11).

V ČR se incidence MDR-TB dlouhodobě nemění. Představuje 2 % z celkového počtu tuberkulózních onemocnění a jedná se přibližně o 20 pacientů ročně. I v této skupině tvoří jednu třetinu pacienti z východní Evropy a Asie (3). Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistencí na AT 2. řady, lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na výše uvedené preparáty druhé řady dojde k zjištění XDR-TB i v našich podmínkách.

Prevence onemocnění

K očkování proti TB se v ČR v současnosti užívá živá vakcína z mykobakteriálního kmene *Mycobacterium bovis*. Tato vakcína neposkytuje 100 % ochranu proti onemocnění, ale brání rozvoji život ohrožujícím formám, kterými jsou miliární TB a TB meningitida. Tato živá vakcína si ponechává zbytkovou virulenci, která bývá v nízkém procentu příčinou různých vedlejších reakcí. Mezi nejzávažnější komplikace patří osteomyelitidy a artritidy, které se vyskytují u dětí očkovaných v novorozeném období. Pokud se u dítěte ve věku 11 let zjistí negativní tuberkulínový kožní test, provádí se

v ČR revakcinace. Sekundární účinná prevence TB spočívá na vyhledávání zdrojů onemocnění. Jako epidemiologicky nejzávažnější zdroje TB infekce jsou označováni ti pacienti, kteří vylučují tuberkulózní bacily ve sputu v takovém množství, že jsou již zjištělné při mikroskopickém vyšetření. Jedná se o důležitou skupinu osob, označovanou jako závažné infekční zdroje TB a jejich onemocnění je označováno jako „otevřená forma tuberkulózy“. Aby mohlo dojít ke snížení rizika tuberkulózní infekce v ČR, je třeba se zaměřit na vyhledávání nepoznaných a neléčených zdrojů TB, které jsou pro své okolí značně rizikové. Rizikovou skupinu osob tvoří osoby se slabým sociálním zázemím, s drogovou závislostí. Ale i pacienti imunokompromitovaní, s řadou chronických chorob, pacienti ve vyšším věku patří k nemocným s vyšším rizikem TB onemocnění.

Dispenzarizace

Pacienti s TB jsou dispenzarizováni. O jejich onemocnění se podává povinné a kontrolní hlášení. Osoby, které byly v blízkém a častém kontaktu k osobě s bakteriologicky ověřenou TB, jsou vyšetřeny jako tzv. kontakty. Provádí se u nich opakovaně skiagrafické vyšetření hrudníku a tuberkulínový kožní test. Jedná se o rizikovou skupinu osob, kdy jejich dispenzarizace trvá rok od posledního nálezu mykobakterií u nemocného, s nímž byly v kontaktu. Pacienti s plicní i mimoplicní formou TB jsou po dobu medikamentózní terapie a 6 měsíců po jejím ukončení vedeni ve skupině aktivní TB. V pravidelných intervalech je vyšetřováno sputum či jiný biologický materiál. Pak jsou převedeni do skupiny inaktivní TB, kde jsou sledováni po dobu 3 let. I zde probíhá bakteriologické a rentgenové v pravidelných intervalech anebo při změně klinického stavu. Po této době mohou být z dalšího sledování vyřazeni. Pokud jsou však u nich přítomny rizikové faktory typické pro TB, jsou převedeni do rizikové skupiny. Zde jsou minimálně 1x ročně vyšetřeni po dobu 5 let, případně i déle (8).

Závěr

TB je dnes nejvíce rozšířenou infekční onemocnění na světě. Česká republika reprezentuje „pojitko – přechod“ mezi východní a západní Evropou. Včasná diagnóza a léčba dle doporučení SZO může účinně snížit další šíření této choroby. Tak, jak se rozšiřuje spektrum rezistentních AT, lze předpokládat, že při provádění detailních testů rozšířené citlivosti na výše uvedené preparáty druhé řady dojde k zjištění XDR-TB i v našich podmínkách. Unikátní jednotka pro MDR-TB se spádem pro celou ČR je otevřena na Pneumologické klinice 1. LF UK ve Fakultní Thomayerově nemocnici

v Praze-Krči. Splňuje nejvyšší hygienická a technologická kritéria pro izolaci a léčbu těchto pacientů. I když žijeme v 21. století, nepodařilo se dosud TB eradikovat a další generace se budou s touto nemocí setkávat.

MUDr. Václava Bártů
Pneumologická klinika 1. LF UK
a Fakultní Thomayerovy nemocnice
Videňská 800, 140 59 Praha 4
e-mail: vaclava.bartu@ftn.cz

Doporučený postup pro praktické lékaře

1. Anamnéza

- Výskyt TB v rodině, na pracovišti, vyšetření kontaktů k pacientovi s TB
- Rizikové faktory: imunosuprese, diabetes mellitus, malnutrice, chronický stres, slabé sociální zázemí

2. Příznaky

- Necharakteristické, dlouhodobé – kašel, zvýšené teploty, únava, hubnutí, pocení, hemoptýza. Antibiotická léčba bez efektu.

3. Objektivní nález

- Pokleповý a poslechový nález nemusí být vyjádřen

4. Laboratorní vyšetření

- Nevýrazné zvýšení zánětlivých parametrů – FW, CRP, leukocyty

5. Rentgenové vyšetření hrudníku v zadopřední a boční projekci

- Infiltrativní zastření, někdy i s rozpadem tkáně

6. Bakteriologické vyšetření

- Opakovaný odběr (minimálně 3x) sputa či jiného biologického materiálu dle příznaků onemocnění

7. Nepřímé diagnostické testy

- Tuberkulinový kožní test Mantoux, QuantiFERON TB

8. Léčba TB

- Vedena pneumoftizeologem

9. Prevence, dispenzarizace

- Zajišťuje pneumoftizeolog
- Při podezření na TB odeslat pacienta na pneumologické pracoviště k zajištění dalšího vyšetření a léčby

Literatura

1. Bártů V. Tuberkulóza – onemocnění stále aktuální. Postgraduální medicína 2008; 10: 360–363.
2. Bártů V. Tuberkulóza a její rezistentní formy. Interní Med. 2007; 9: 372–373.
3. Bartu V. Multidrug-resistant tuberculosis in the Czech Republic: strategy and therapeutic outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2007; 26: 603–605.
4. Brocki I, Weldingh K, Lillebaek T, et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 65–69.
5. Cobanoglu N, Ozcelik U, Kalyoncu U et al. Interferon-gamma assays for the diagnosis of tuberculosis infection before using tumour necrosis factor-alpha blockers. Int J Tuberc Lung Dis 2007; 11: 1177–1182.
6. Falzon D, Infusi A, Belghiti F. In the European Union, TB patients from the former Soviet countries have a high risk of multidrug resistance. Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10: 954–958.
7. Kapp C. XDR tuberculosis spreads across South Africa. Lancet 2007; 369: 729.
8. Kos S. Tuberkulóza dýchacího ústrojí. Postgraduální medicína 2006; 8: 639–642.
9. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. Lancet 2007; 370: 2030–2043.
10. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes. 3rd edn WHO 2004, Geneva, Switzerland, Publication of WHO/CDS/TB/2003. 313.
11. World Health Organization (2006). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO 2006, Geneva, Switzerland, Publication of WHO/HTM/2006, 361.