

Tuberkulóza

Ladislav Lacina

KPHCH, Nemocnice Na Bulovce, 2017



Tuberkulóza

Jde o nemoc způsobenou bakterií ze kmene *Mycobacterium Tuberculosis complex*

(skupina druhů mající alespoň 95% shodu s *M. Tuberculosis*)

M. Tuberculosis, *M. Bovis*, *M. Africanum*, *M. Microti*,
M. Canettii, *M. Pinipedii*, *M. Mungi*, *M. Suricattae*



Vlastnosti mykobakterií:

- 1) Značná odolnost proti vnějšímu prostředí – odolné k suchu (v suchém prachu vydrží 10 dní, ve vyschlém sputu i 8 měsíců), k mrazu, hynou při teplotě nad 60°C, poškozují je UV světlo a tedy přímý sluneční osvit.
- 2) V organismu přežívají jak dočasně extracelulárně, tak i dlouhodobě intracelulárně; převážně v makrofázích a jejich modifikaci – v epiteloidních buňkách. Pokud neproběhla aktivace makrofágu T-lymfocytem, tak umějí zabránit splynutí fagosomu s lysosomem a zastaví germicidně působící pokles pH ve fagosomu. (Tento fakt je zodpovědný za šíření do lymfatických uzlin.)

Šíření a přenos

- Jde o infekční onemocnění přenosné z člověka na člověka
- V minulosti častý přenos z hovězího dobytka na člověka jako prof. nákaza (Mycobacterium bovis /patří do tuberkulózního komplexu/)
 - V ČR a SR rezervoár TBC skotu zlikvidován v roce 1968 porážkou nakažených zvířat
 - Eradikací bovinní TBC téměř vymizel alimentární přenos
- Nyní přenos jako kapénková infekce
- Méně často přímým přestupem ze zdroje nákazy (prof. onemocnění u laborantů, patologů, apod.)
- Přenos přes vektor (přes předmět) je možný (teoreticky např. přes použitý nástavec spirometru)
- Odhady dle literatury:
 - Potřebná doba na přenos nákazy: 8h u formy s rozpadem (kumulativní doba)
2 dny u f. bez rozpadů (kumulativně)
 - Jeden nemocný nakazí 10-15 osob

Boj s TBC

Management, hlášení a léčba nemocných jsou upravovány národní legislativou i mezinárodními smlouvami (strategie DOTS)

Na národní úrovni jde o povinně sledovaná a do mezinárodních registrů WHO povinně hlášená nemoc

Vyšetřování je prováděno standardizovaným způsobem

Všichni nemocní jsou povinně léčeni, a to definovaným způsobem.

Chudší země dostávají na boj s TBC dotace od mezinárodních organizací.

WHO má za cíl TBC vyhladit (resp. do r.2035 snížit o 90% oproti 2015)

epidemiologie TBC

svět

- 95% případů tuberkulózy je v rozvojových zemích.

Celosvětová incidence TBC je 125/100000 osob, resp. 10,4mil. nových případů ročně (odhad)

- 1,4 miliónu úmrtí na TBC každoročně (+0,4mil. u AIDS+TBC)

1/3 lidstva má latentní TBC infekci (bez probíhajícího onemocnění)

(U 5-10% osob se latentní TBC infekce během života změní v manifestní TBC onemocnění)

- Trend: cca od roku 2003 mírný pokles incidence
- 12% TBC nemocných má HIV koinfekci

Česko

- V roce 2016 bylo 517 případů TBC (tj. 4,9/100000) (nejvíce v Praze: 8,3/100000)

- 489 prvochoření, 28 dříve léčených

- V roce 2016 bylo 26 úmrtí na TBC (tj. 0,25/100000)

• Počet osob s latentní TBC infekcí není znám; v USA se odhaduje na 4,2% populace

• Trend: od roku 1918 setrvalý výrazný pokles incidence

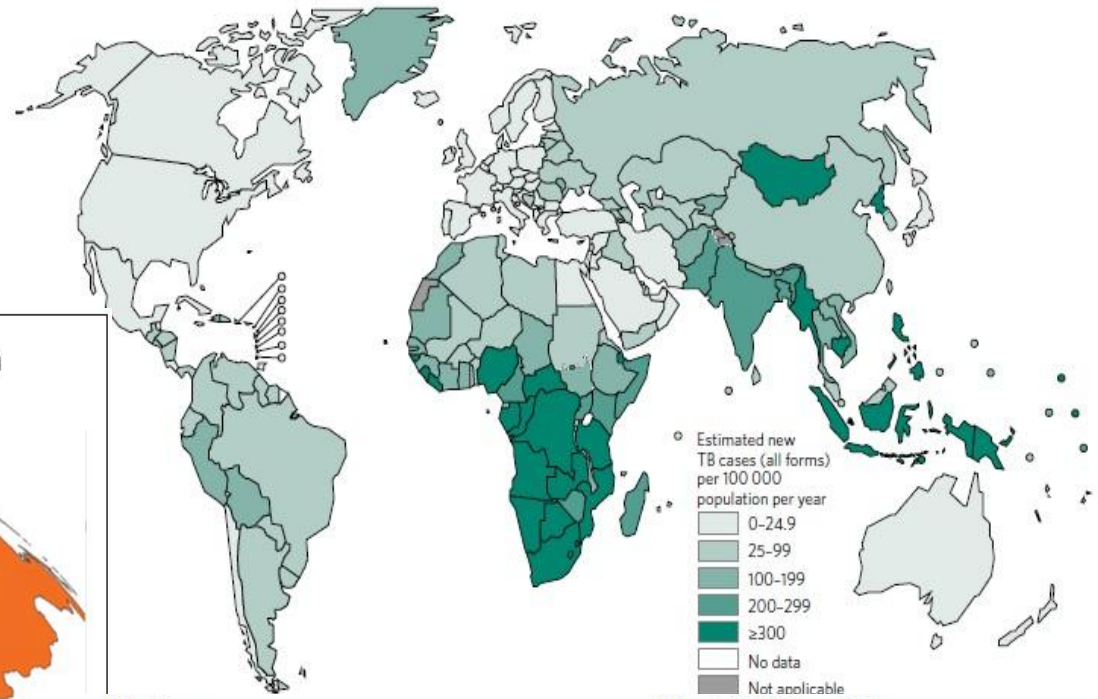
• 5,5% TBC nemocných má HIV (údaj z roku 2010)

• 30% případů bylo u cizinců (UA, SR, VN, RO)

epidemiologie TBC

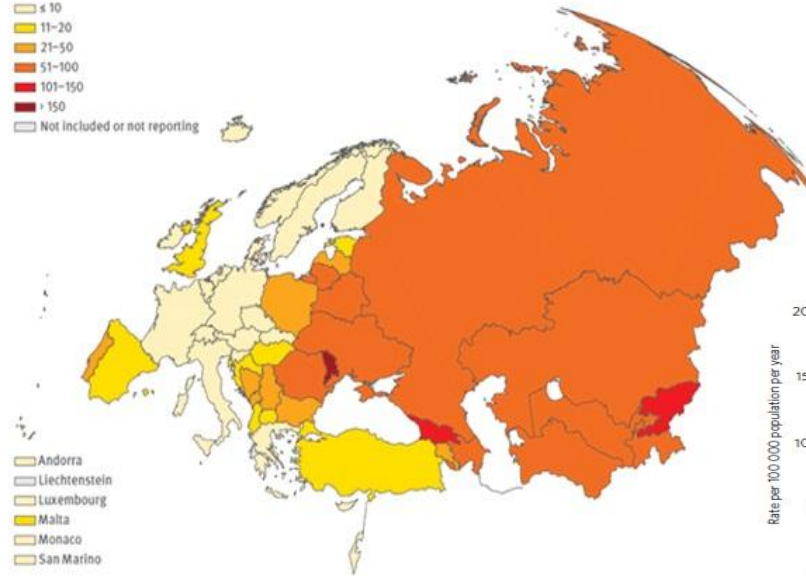
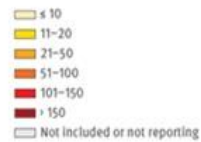
FIG. 3.3

Estimated TB incidence rates, 2015



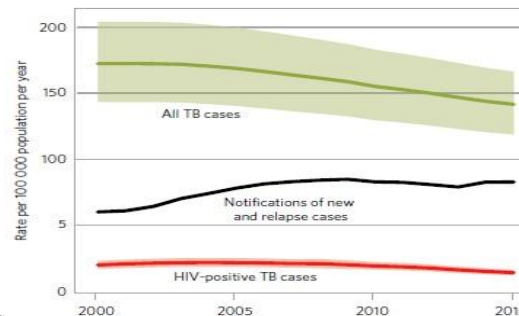
Estimated TB incidence in the WHO European Region

Rates per 100 000 population (2015)

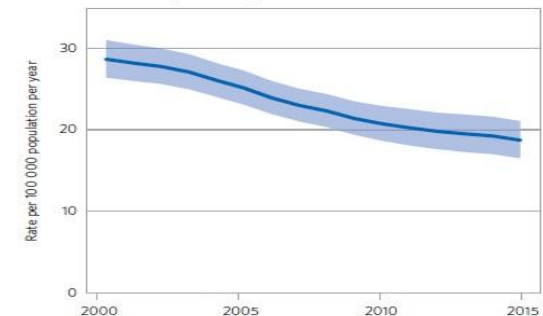


Source: Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2017. European Centre for Disease Prevention and Control / WHO Regional Office for Europe.

TB incidence



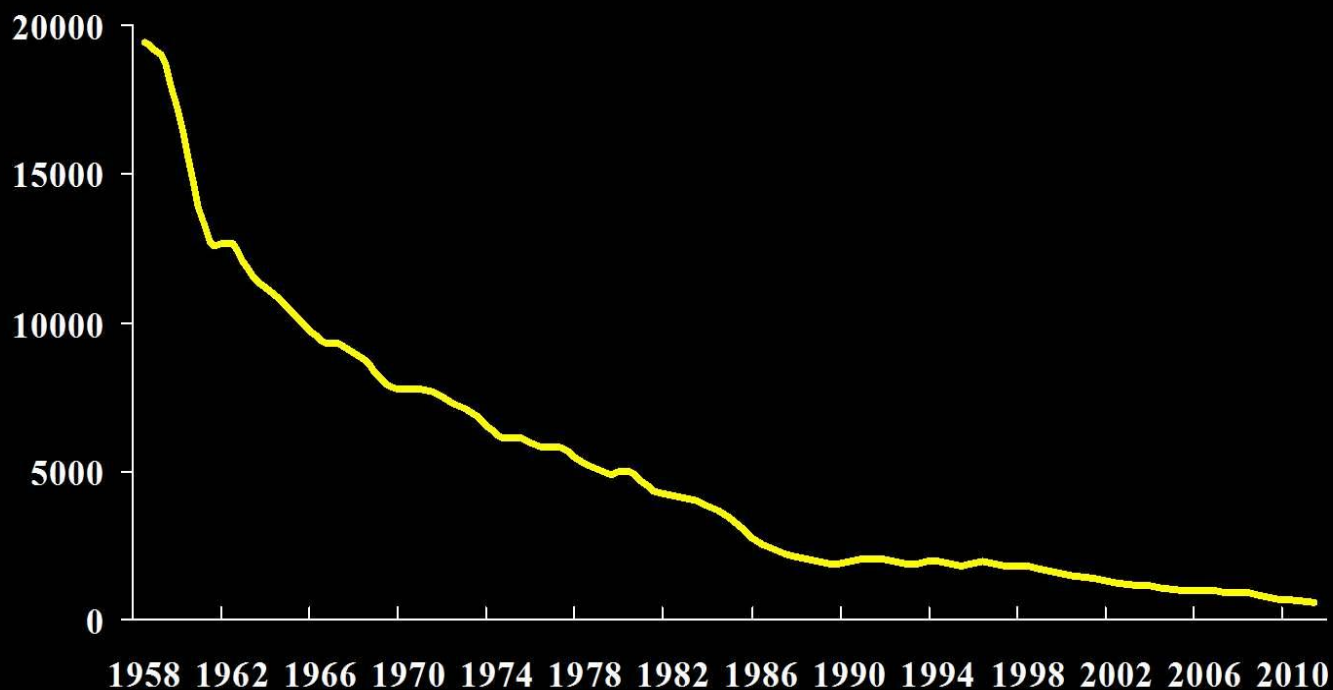
TB mortality (HIV-negative)



Zdroj: portál www.who.inh

epidemiologie TBC

Vývoj incidence TBC v ČR v dlouhodobém pohledu

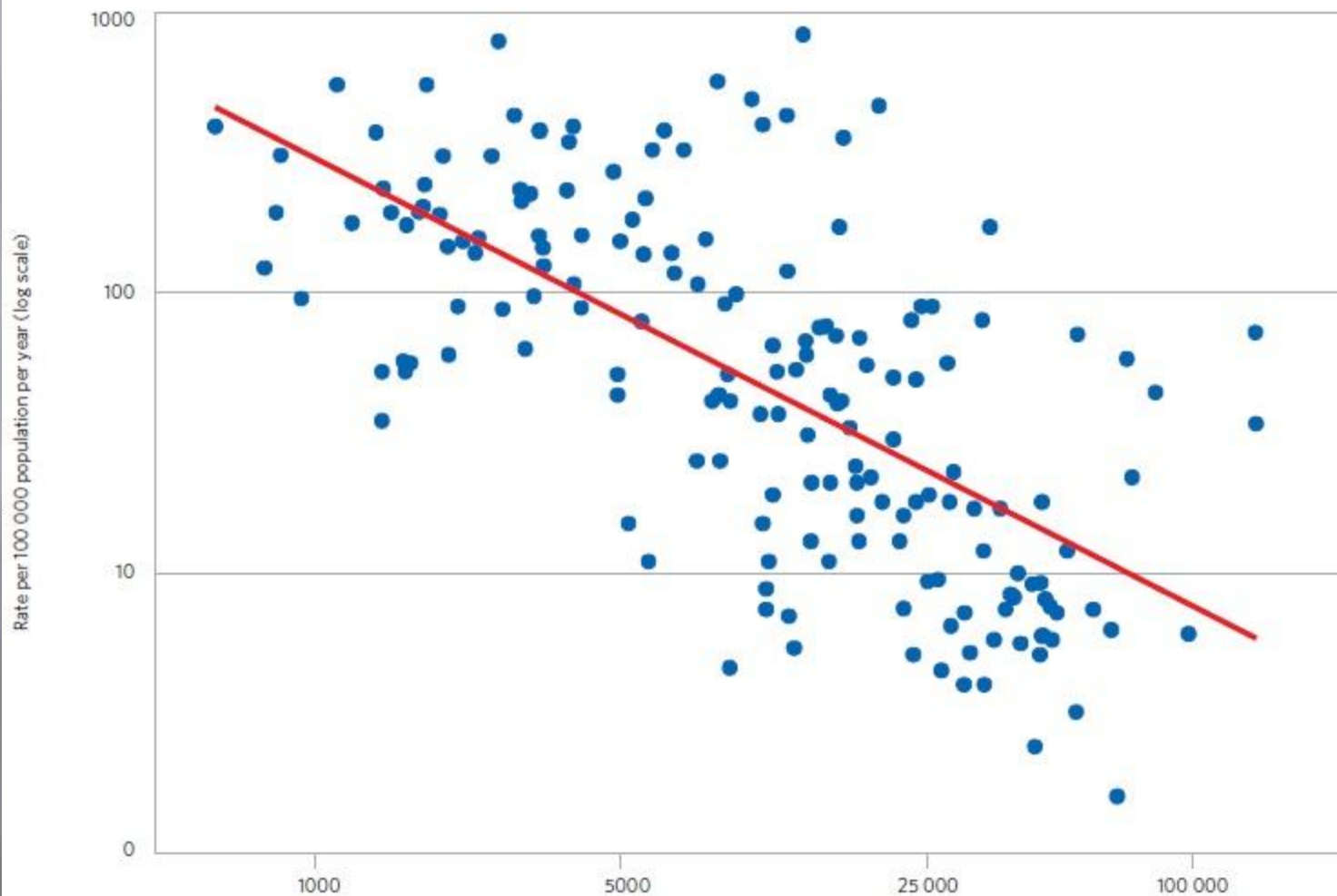


Pozn.: Největší výskyt TBC v Evropě byl v 17.-18.století. Tehdy na TBC umírala $\frac{1}{4}$ dospělé populace.

epidemiologie TBC

FIG. 6.6

Association between GDP per capita and TB incidence, for 170 countries with available data

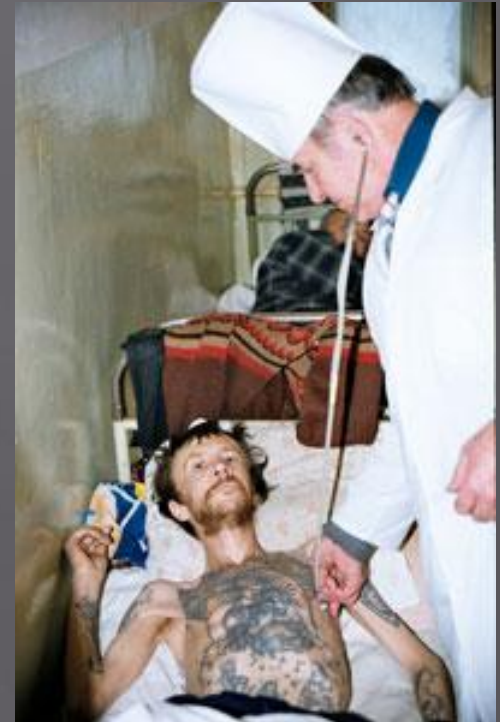


Obecně: čím chudší stát, tím vyšší incidence TBC

(ČR – HDP na oby. cca 35000 dolarů, Katar 140000, Rusko 24500, Ukrajina 8000)

Rizikové skupiny

- HIV+
- Cizinci
- Imunokompromitovaní
- Bezdomovci
- Vězni
- Příslušníci národnostních menšin
- Nízký socioekonomický status
- Osoby s dříve prodělanou TBC
- Osoby v kontaktu s TBC nemocným
- Osoby z rodiny, kde někdo prodělal TBC



Tuberkulóza

Forma plicní

85% případů

- TBC postižení plicního parenchymu
- Postižení pleurálního prostoru nebo nitrohruďných uzlin mimo současného post. plic je mimoplicní TBC
- Současné mimoplicní i plicní postižení (včetně formy miliární TBC) je hodnoceno jako plicní tuberkulóza

Forma mimoplicní

15% případů

- Nejčastěji pleurální postižení a postižení nitrohruďných uzlin
- Další častější lokalizace:
Mimohruďné uzliny, kostní, urogenitální, gastrointestinální

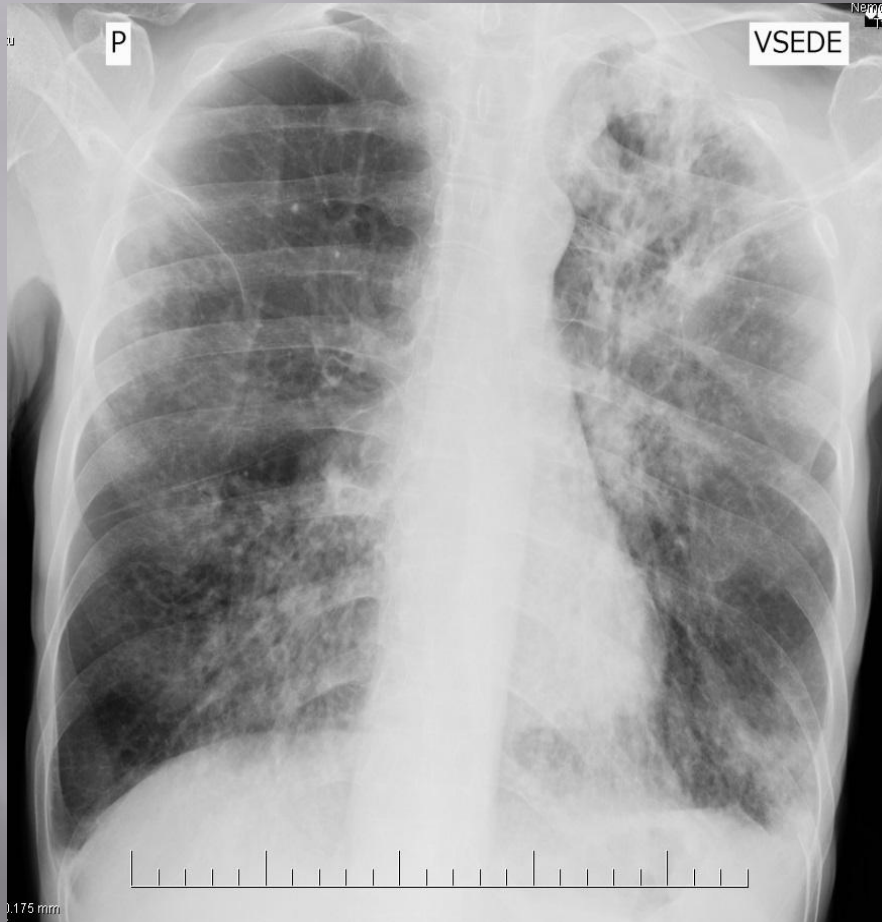
Příznaky TBC



Příznaky připomínají symptomy maligního onemocnění

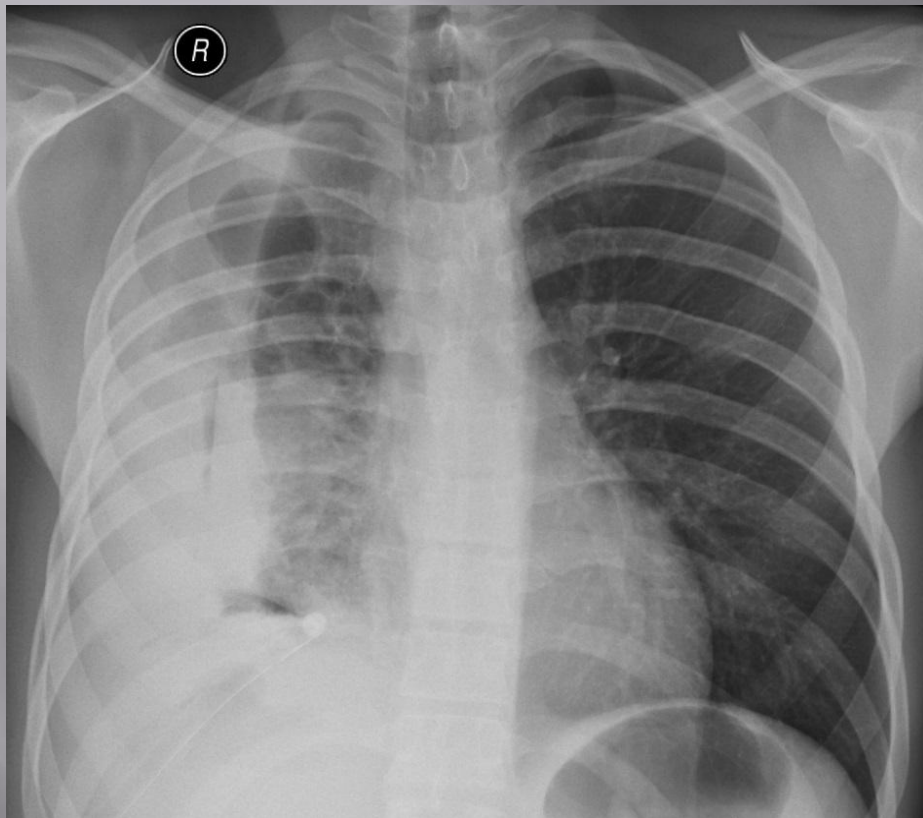
- Hubnutí, „usychání“, „chátrání“
(viz historické pojmy soucotě, úbytě, a analogicky v jiných jazycích)
Náhlý prudký začátek je v rozporu s TBC
- Subfebrilie až febrilie trvající řadu týdnů až měsíců (často vyprovokované tělesnou, ale i duševní námahou)
Vysoké horečky jsou v rozporu s TBC
- Výrazná únava
- Noční poty („mokrý stín“ – obraz siluety na propocném prostěradle)
- Trvající kašel – v počátečních obdobích suchý, později často produktivní
- Při rozvoji kaverny bývá hemoptýza

Příznaky TBC



- Onemocnění se nezlepší po léčbě antibiotiky (ani klinicky ani rentgenologicky)
- Osud neléčené tuberkulózy
 - 1/3 nemocných se postupně horší až zemře
 - 1/3 se vyléčí spontánně
 - 1/3 přejde do chronicity, umírají většinou na komplikaci či na jiné (přidružené) onemocnění

Diagnostika TBC



Tuberkulózní pleuritida

1) Klinický obraz

2) Rentgenový nález

(dosud založeno spíše na hodnocení skiagramu hrudníku pneumologem než na CT hrudníku radiologem)

Již na základě anamnézy a výše uvedených kritérií může pneumolog v některých případech stanovit dg. TBC i bez mikrobiologického ověření a zahájit léčbu.

Obvykle je ale vyžadováno potvrzení histologicky či ještě lépe mikrobiologicky.

Tehdy lze hodnotit jako

„definitivní případ tuberkulózy“

Mikrobiologická diagnostika

- Po mikrobiologické laboratoři požadováno vyšetření sputa na mykobakterie, tzv. „vyšetření na BK“
- Sputum, bronchiální aspirát, u malých dětí žaludeční aspirát (děti sputum polykají a mykobakteria jsou acidorezistentní, tj. „kyselinovzdorné“), hnis a další materiály u mimoplicních lokalizací
- Oproti běžným patogenům se liší jak zpracování vzorku na přímou baciloskopii (průkaz při 10^5 v 1ml), tak i způsob kultivace (průkaz při 10^2 v 1ml).

Vyšetření na mykobakteria

- barvení podle Ziehl-Nielsen a fluorescenčně auraminem-rhodaminem
- odečet kultivací po 3, 6 a 9 týdnech (generační doba mykobakterie je 20-30 hodin)
- speciální půdy Middlebrook 7H, Löwenstein-Jensen, Šula, Ogawa (tekuté či tuhé /vhodnější ke stanovení citlivosti/)
- sputum se běžně vyšetřuje v automatizovaných urychlujících systémech typu MGIT
- Vyšetření protilátek má extrémně malou senzitivitu

Vyšetření na běžnou flóru

- Grammovo barvení
- odečet kultivací druhý den (generační doba streptokoka je cca 20-30 minut)
- půdy pro nescifickou flóru, např. krevní agar či různé selektivní půdy
- Automatizovaný systém BACTEC se na sputum nevyužívá
- Rutinní serologické vyšetřování

Mikrobiologická diagnostika

Další metody vyšetření na mykobakterie

1) metody urychlené kultivace

- Ke zkrácení doby k zjištění pozitivita - pozitivita typicky do týdne
- Počáteční zpracování vzorku zahrnuje dekontaminaci od nesespecifické flóry
- Po namnožení lze přeočkovat na běžné půdy a provést vyš. citlivostí na antituberkulotika
- Metoda MGIT (Mycobact Growth Indicator Tube)
 - „Manuální MGIT“ nebo automatický systém BACTEC MGIT 960. Systém obsahuje fluorescenční látku inhibovanou kyslíkem. Jak se O₂ mění na CO₂, tak inhibice ustává a projevuje se UV-indikovaná fluorescence.

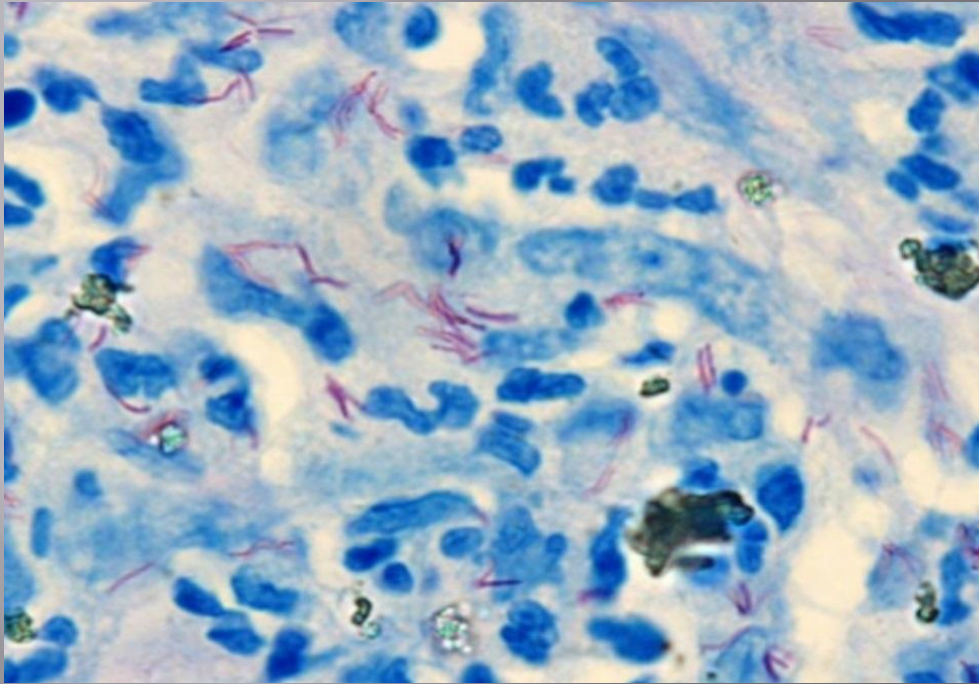
2) genetický průkaz

- Metody PCR či MTD (mycobacterium tuberculosis direct)
- Nedokáží odlišit živá mykobakteria od usmrcených

Mikrobiologická diagnostika

- **Metody urychlené kultivace**
- **Tuberkulinový kožní test (dle standardu Mantoux II)**
 - Je schopen diagnostikovat nejen aktivní TBC, ale (především) latentní TBC infekci (nebo stav po vakcinaci)
 - 0,1ml tuberkulinu na volární stranu levého předloktí intradermálně
 - za 72h se hodnotí průměr vzniklé indurace
 - pod 5mm: negativní, nicméně TBC infekci nevylučuje
 - nad 5mm: pozitivní
 - nelze odlišit, zda postvakcinační nebo při tuberkulózní infekci
 - nad 15mm: výrazně pozitivní
 - je považován za projev latentní TBC infekce
- **Quantiferon GOLD a T-spot-TB (IGRA testy)**
 - test produkce interferonu gama z T-lymfocytů stimulovaných TBC antigenem
 - nevzniká falešná pozitivita u očkovaných osob
 - zkřížená pozitivita s některými mykobakteriózami (M.Kansasi, M.Szulgai, M.Marinum)
 - vyšetřuje se z krve

Mikrobiologická diagnostika

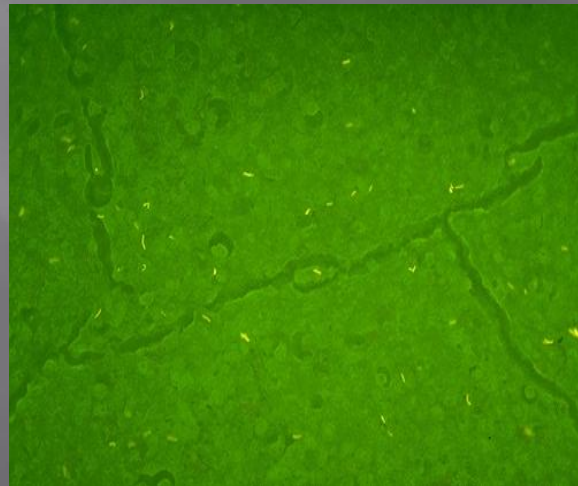


Ziehl-Nielsonovo barvení

Přístroj MGIT



Narostlé kolonie
ve zkumavkách
z MGIT

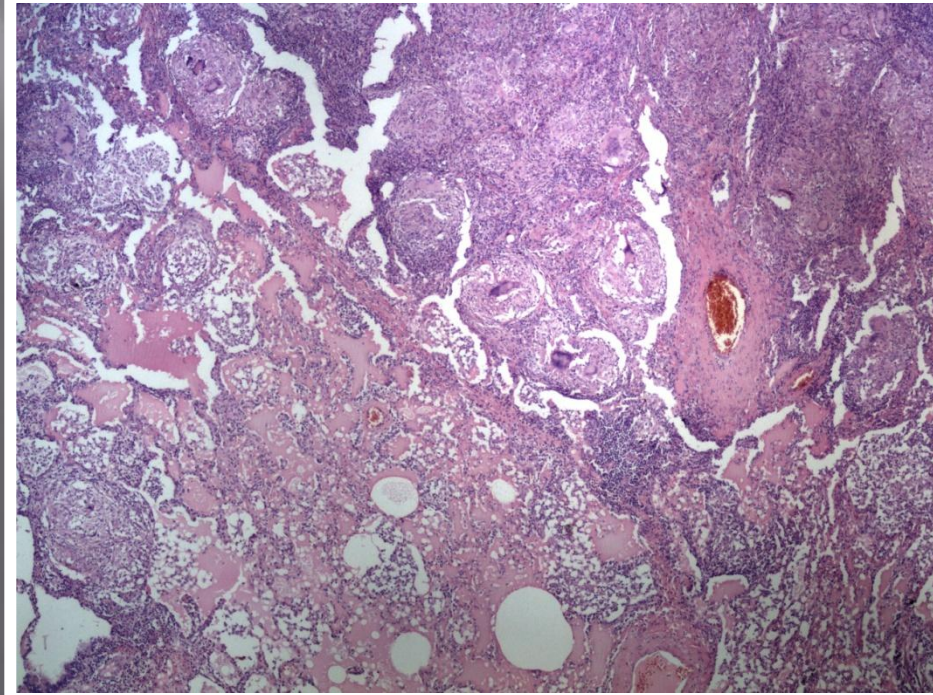
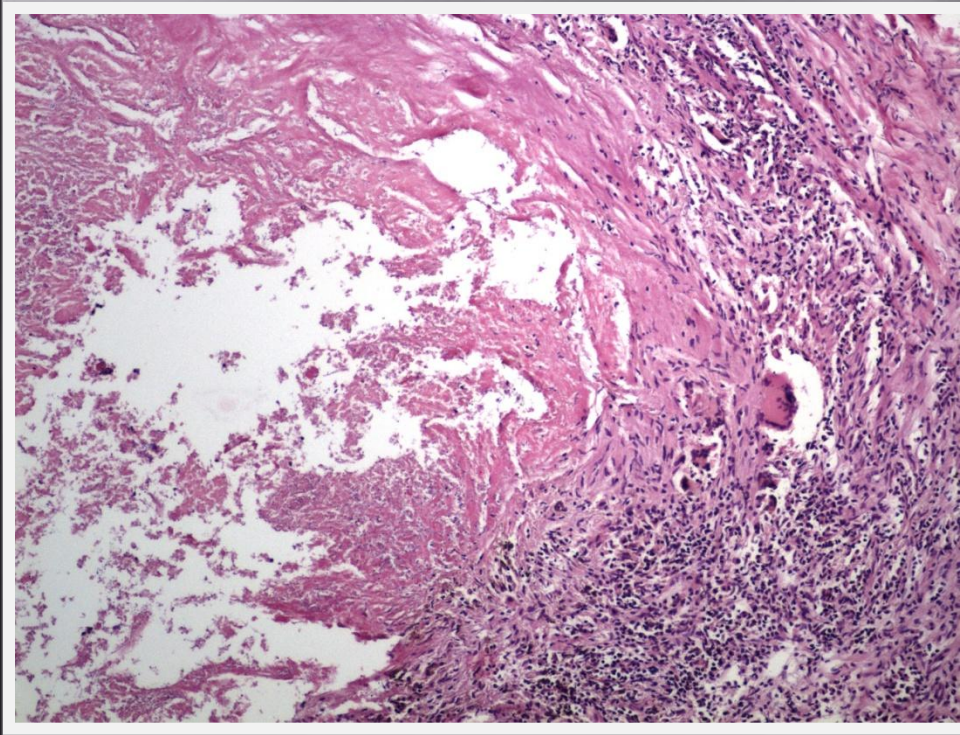


Fluorescenční barvení
auraminem

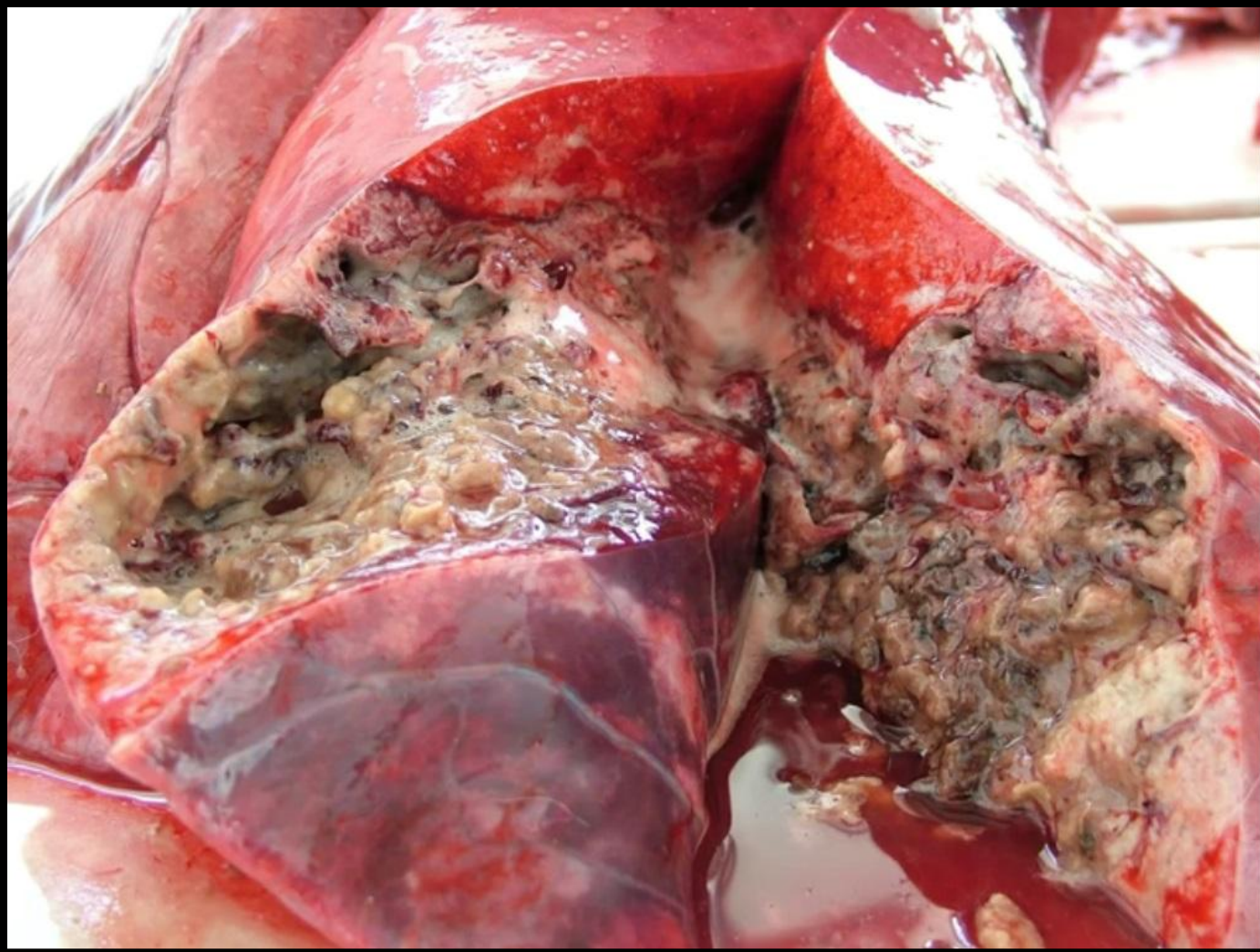
Další diagnostika

Mycobakterie tvoří zvláštní typ zánětu, tzv. specifický zánět, odlišný od činnosti drtivé většiny jiných bakterií.

Typické jsou granulomy a kaseózní (poprašková) nekróza



Další diagnostika



Rozpady a kaseózní hmoty

Google images

Patofyziologie

Průběh onemocnění se výrazně liší u osob v prvokontaktu s mykobakterií od osob, které již s mykobakterií kontakt měli a mají již získanou imunitní odpověď.

Primární nákaza (primární tuberkulóza):

- u osob bez specifické (lymfocytární) odpovědi na mykobakteria
- obvykle u neočkovaných dětí
- Bez podpory lymfocytů nedokáží makrofágy mykobakteria zlikvidovat, a proto:
 - Dojde k primárnímu infiltrátu v místě průniku (tj. v plíci) a migrací makrofágů se mykobakteria zanesou do spádové uzliny – dohromady se toto postižení nazývá **primární komplex**
 - Během 4-8 týdnů dochází k namnožení reaktivních T-lymfocytů schopných aktivovat makrofágy a mykobakteria tak zničit.
 - Aktivace specifické imunity se nemusí vždy podařit a v takovém případě dochází k progresi onemocnění, obvykle ve formě časného miliárního rozsevu (do 4M po nákaze)
 - Vybudování specifické imunity se projeví pozitivní reakcí při tuberkulinové zkoušce (Mantoux)
 - **I přesto v některých makrofázích dokážou desítky let přežívat mykobakteria, jsou-li v neaktivním, tj.dormantním (spícím) stavu**
 - Pacient je pak nakažen, ale zcela bez příznaků a je zcela neinfekční

Patofyziologie

Průběh onemocnění se výrazně liší u osob v prvokontaktu s mykobakterií od osob, které již s mykobakterií kontakt měli a mají již získanou imunitní odpověď.

Postprimární tuberkulóza:

- u osob se specifickou imunitou na mykobakteria (s reaktivními T-lymfocyty)
- Z valné většiny vzniká při oslabení imunity (typicky při HIV) a „probuzení“ dormantních mykobakterií z dávné primární nákazy
- V zemích s velmi vysokou incidencí TBC je častější superinfekce novým kmenem
- I přes oslabení imunity je ale průběh TBC „bržděn“, ohraničován granulomy a není obvyklé hematogenní šíření (obv. se šíří bronchiálním stromem)
- Reakce imunity vede k tvorbě kaseózních nekróz, což je problematické, neboť v jejich kyselém prostředí se mykobakteria snadno množí i extracekulárně a vyprázdnění nekróz vede ke vzniku kaveren a zvýšení nakažlivosti.

Vakcinace

- **Živá očkovací látka, „oslabený“ kmen *Mycobacterium bovis***
 - i přes „oslabení“ je při těžkém imunodeficitu schopen vyvolat onemocnění (tj. iatrogenní tuberkulózu)
- **V praxi je účinek vakcíny silně limitovaný**
 - 1) Nechrání před nákazou mykobakteriemi
 - 2) Nechrání před rozvojem onemocnění v budoucnu (nedochází k zlepšení kontroly dormantních mykobakterií) !
- **Přesto chrání před**
 - 1) Časným rozvojem miliární či „invazivní“ TBC v době krátce po infekci
 - 2) Obecně chrání před závažným průběhem TBC (miliární TBC, bazilární meningitida, „rychlé soucotě“)
 - 3) Částečně chrání i před netuberkulózními mykobakteriózami a před leprou
- Dříve se v ČR prováděla plošná vakcinace v novorozeneckém věku a revakcinace ve školním věku
 - Od roku 2009 je u nás zrušena revakcinace
 - Od roku 2010 zrušena plošná vakcinace – nyní je jen selektivní očkování rizikových dětí

Kategorizace

- TBC čeho, jak potvrzená, měl-li TBC dříve, HIV status

např.: Tuberkulóza plic, Kpoz, Mneg, **dříve neléčen**, HIV neg.

nebo: Tuberkulóza lymf. uzlin krku, hist.podp., Kneg, Mneg, **dříve neléčen**, HIV neg.

- Dřívější kategorie podle rentgenového nálezu ani kategorie (P1, P2..) se již nepoužívají

Léčba

(U TBC citlivé na antituberkulotika)

- Trvá alespoň 6 měsíců
- Rozdělená na iniciální fázi (obvykle 2M) a fázi pokračovací (4M)
- Iniciální fáze probíhá za povinné hospitalizace (alespoň v ČR), pokračovací u spolupracujících osob ambulantně, u nespolupracujících také za hospitalizace
- Léčba je farmakologická, chirurgická léčba jen zcela výjimečně, vždy v kombinaci s antituberkulotiky
- Vždy léčba v lékové kombinaci (jako prevence rozvoje rezistence)
- Léčba se mírně liší, podle toho, byl-li nemocný antituberkulotiky léčen dříve nebo ne.
 - **Dříve neléčený:**
 - Standardně 4 léky v iniciální fázi (v případě intolerance/toxicity některého léku volíme alternativní schéma, obvykle v trojkombinaci)
 - Pokračovací fáze v dvojkombinaci
 - **Dříve léčený (tzn. zvýšená obava z rozvoje rezistence)**
 - Iniciální fáze trvá ne 2, ale 3 měsíce, z toho 2 měsíce v 5-kombinaci
 - Pokračovací fáze v trojkombinaci

Léčba

(U TBC citlivé na antituberkulotika)

Antituberkulotika 1.linie

Rifampicin (RMP, R) – baktericidní, četné lékové interakce (stimuluje cytochrom P450), barví tělní tekutiny do žluta, hepatotoxický

Isoniazid (INH, H) – baktericidní, neurotoxický, hepatotoxický, ale méně než RMP, nutné souběžné podávání pyridoxinu

Pyrazinamid (PZA, Z) – „rychle“ usmrcuje intracelulárně uložené bakterie a dovoluje podávat léčbu „jen“ 6M (jinak je nutná alespoň 8M léčba), hepatotoxický

Ethambutol (EMB, E) – bakteriostatický účinek, uplatňuje se hlavně při rozsáhlejších postižení, působí proti rozvoji rezistence, patrně nějak zesiluje účinek INH

Streptomycin (STM, S) – dobře proniká do CNS, baktericidní, neexistuje v p.o. formě (podává se i.m.); jako jediné antituberkulotikum 1.linie nelze použít v těhotenství

Nejběžnější léčba u dříve neléčených - 2M: HRZE + 4M: HR

U recidiv: 2M: HRZES + 1M: HRZE + 5M: HRE

Rezistentní tuberkulóza

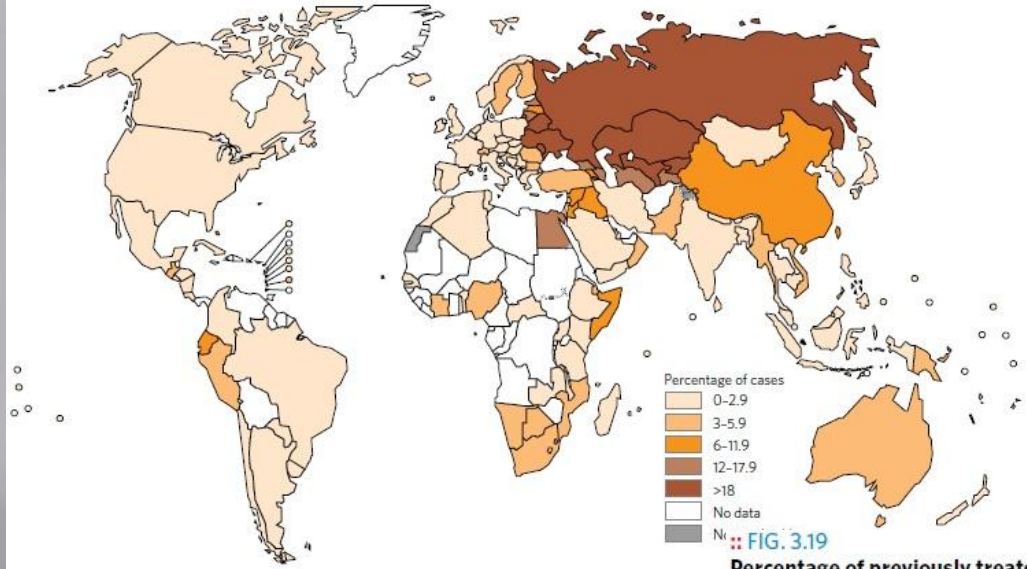
- monorezistentní
- multirezistentní (MDR-TBC): rezistentní na INH+RMP
- polyrezistentní: rezistentní na více než 1 lék, ale alespoň jeden z INH či RMP funguje
- extenzivně multirezistentní (XDR-TBC): rezistentní na INH+RMP+fluorochinolony+alespoň jeden i.v. aminoglykosid
- extrémně rezistentní (XXDR-TBC): rezistentní na kompletní 1. i 2. řadu antituberkulotik
- totálně rezistentní (TDR-TBC): nemá exaktní definici; je rezistentní na 1. i 2. řadu antituberkulotik a ani při testování dalších léčiv nebyla nalezena citlivost

V ČR se MDR-TBC léčí v Brně a v FTN v Krči, pětikombinací účinných léků. Izolace alespoň 6M.

Rezistentní tuberkulóza

FIG. 3.18

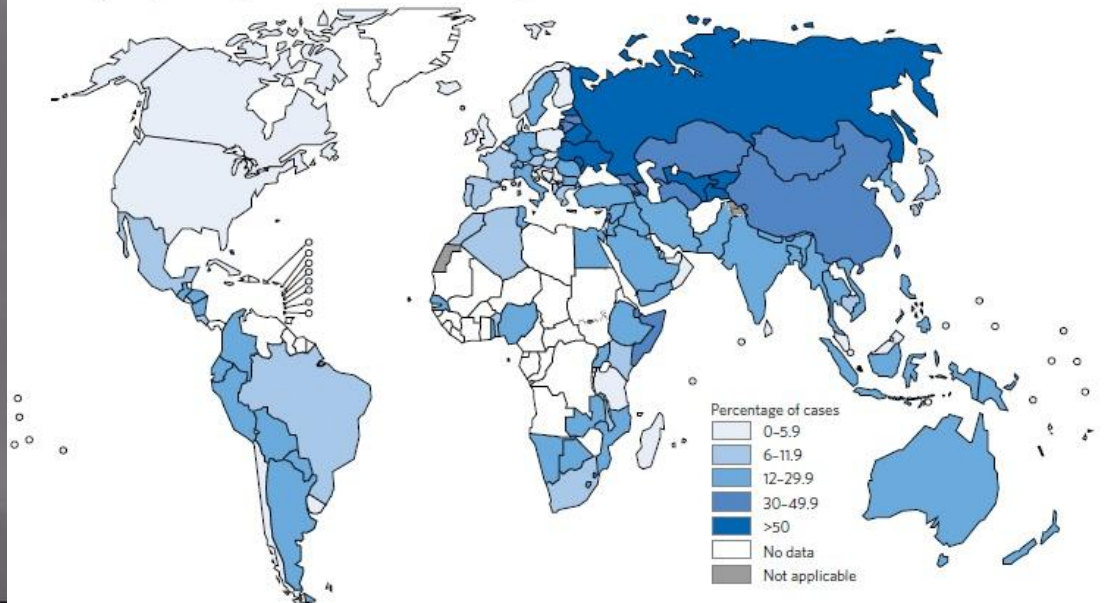
Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB^a



MDR-TBC u dříve neléčených

FIG. 3.19

Percentage of previously treated TB cases with MDR/RR-TB^a



MDR-TBC u dříve léčených

Léčba MDR-TBC

Antituberkulotika 2.linie

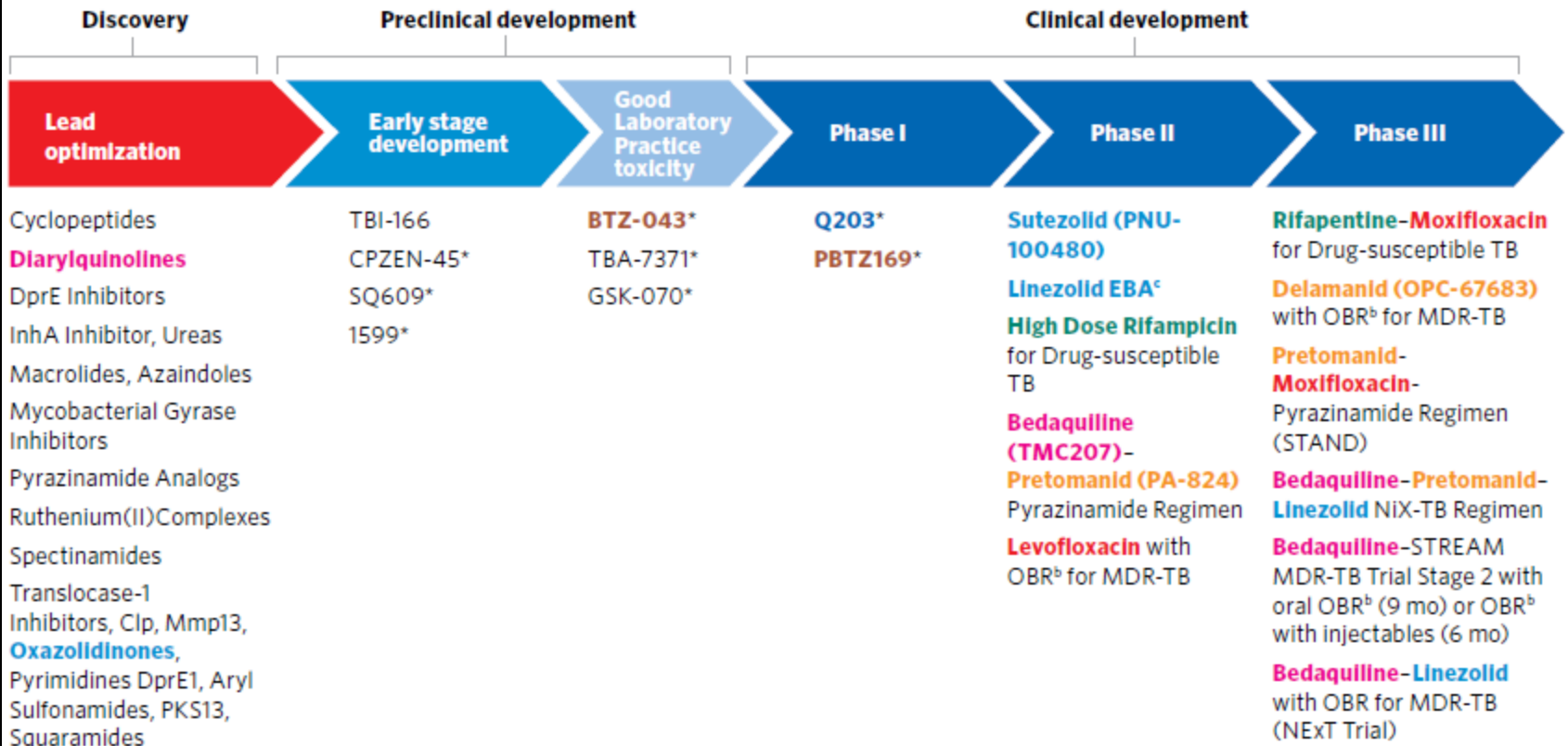
- Používají se k léčbě multirezistentní tuberkulózy (MDR-TBC)
- Obecně mají slabší účinek než 1.linie nebo jsou toxičtější nebo nejsou perorální
- Intravenózní aminoglykosidy (kanamycin, capreomycin, amikacin)
- Fluorochinolony
- Ethionamid a prothionamid
- PAS (kyselina para-acetyl-salicylová)
- Cykloserin
- V klinických studiích *Bedaquilin*, *Delamanid*, *Rifapentin* a některé další.

Antituberkulotika 3.linie

- Léky, které patrně příznivý efekt mají, ale exaktně účinnost potvrzena nebyla
- Makrolidy, vitamin D, linezolid, arginin, imipenem, rifabutin (ten účinný nepochybně je, ale pro svou cenu je omezeně použitelný), některé další léky...

Léčba MDR-TBC

The global development pipeline for new anti-TB drugs, August 2016^a



Chemical classes: **fluoroquinolone**, **rifamycin**, **oxazolidinone**, **nitroimidazole**, **diarylquinoline**, **benzothiazinone**, **imidazopyridine amide**.

* New chemical class

Léčba MDR-TBC

Klasický režim vs. Zkrácený intenzifikovaný (doporučený WHO v 5/2016)

Klasický:

- Iniciální fáze 6M v pětikombinaci a pokračovací 12-18M v čtyřkombinaci
- Léčiva podle citlivosti, ale obvykle:
Pyrazinamid + Fluorochinolon + Cycloserin + Ethionamid/prothionamid + parent. prep.

Zkrácený intenzifikovaný:

- Lze použít jen u MDR-TBC (ne u XDR-TBC)
- Ne u těhotných
- Ne u mimoplicních postižení

- Iniciální fáze 4-6M v sedmikombinaci a pokračovací 5M v čtyřkombinaci
 - Iniciálně: *kanamycin + mixifloxacin + prothionamid + clofazimin + pyrazinamid + isoniazid* (i přes laboratorní rezistenci, ovšem ve vysokých dávkách)
 - Pokračování: *moxifloxacin + clofazimin + pyrazinamid + ethambutol*

Léčba MDR-TBC

Klasický režim vs. Zkrácený intenzifikovaný (doporučený WHO v 5/2016)

Klasický:

- Iniciální fáze 6M
- Léčiva podle cíle
- *Pyrazinamid + F*

Zkrácený intenzifikovaný

- Lze použít jen u
- Ne u těhotných
- Ne u mimoplic

- Iniciální fáze 4-6M v sedmikombinaci a pokračování 5M v čtyřkombinaci
 - Iniciálně: *kanamycin + mixifloxacin + prothionamid + clofazimin + pyrazinamid + isoniazid* (i přes laboratorní rezistenci, ovšem ve vysokých dávkách)
 - Pokračování: *moxifloxacin + clofazimin + pyrazinamid + ethambutol*

Děkuji za pozornost !



ent. prep.