

# Miliárna tuberkulóza u 6-mesačného dojčťa

MUDr. Veronika Urbanová, prof. MUDr. Ľudmila Podracká, CSc., MUDr. Blanka Tarcálová

1. klinika detí a dorastu Lekárskej fakulty Univerzity P. J. Šafárika a Detskej fakultnej nemocnice v Košiciach

Tuberkulóza (TBC) je závažné, infekčné ochorenie, vyvolané *Mycobacterium tuberculosis komplex*. Masívnym lymfo-hematogénnym rozševom pôvodcu vzniká potenciálne fatálna miliárna tuberkulóza. Čiastočnú ochranu proti diseminovanej forme poskytuje BCG vakcinácia. Na Slovensku sa zrušilo povinné plošné očkovanie novorodencov proti tuberkulóze BCG vakcínou v roku 2012 a rok predtým sa pozastavilo preočkovanie tuberkulín negatívnych detí. Možno očakávať, že v rizikových skupinách detskej populácie dôjde k nárastu výskytu miliárnej TBC. Autori preto prezentujú kazuistiku 6-mesačného rizikového, prematúrneho dojčťa so závažnou sepsou, obojstrannou bronchopneumóniou a purulentnou otitídou. Cieleným diagnostickým postupom (mikroskopické vyšetrenie a pozitívny kultivačný nález z bronchoalveolárnej laváže a žalúdočného obsahu) bola potvrdená supponovaná diagnóza miliárnej TBC. Aj napriek cielenej liečbe kombináciou antituberkulotík, klinický stav progredoval do multiorgánového zlyhania a dieťa exitovalo.

**Kľúčové slová:** miliárna tuberkulóza, kožný tuberkulínový test (MTX II), interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs test), Quantiferon-TB Gold.

Pediatr. prax, 2013, 14(5): 217–218

## Úvod

Tuberkulóza je závažné, chronické infekčné ochorenie vyvolané najmä bacilmi *Mycobacterium tuberculosis*, zriedkavejšie *Mycobacterium bovis*. Podľa štatistických údajov WHO sa vo svete každoročne diagnostikuje deväť miliónov nových prípadov tuberkulózy a odhaduje sa, že až 1 milión (11 %) z nich tvoria deti do 15 rokov (15). Hlavným cieľovým orgánom infekcie u detí aj dospelých sú pľúca. Miliárna tuberkulóza je potenciálne letálna diseminovaná forma ochorenia, ktorá postihuje jedincov s nedostatočnou imunitnou odpoveďou, najmä deti mladšie ako 5 rokov.

V článku opisujeme kazuistiku 6-mesačného rizikového, prematúrneho dojčťa hospitalizovaného na našom pracovisku so závažnou sepsou, obojstrannou bronchopneumóniou a purulentnou otitídou. Cieleným diagnostickým postupom (mikroskopické vyšetrenie a pozitívny kultivačný nález z bronchoalveolárnej laváže a žalúdočného obsahu) sme potvrdili supponovanú diagnózu miliárnej TBC.

## Kazuistika

V kazuistike prezentujeme prvé dieťa maloletej rómskej matky, ktoré sa narodilo v 35. gestačnom týždni s pôrodnou hmotnosťou

**Obrázok 1.** Röntgen hrudníka (27. 3. 2013).

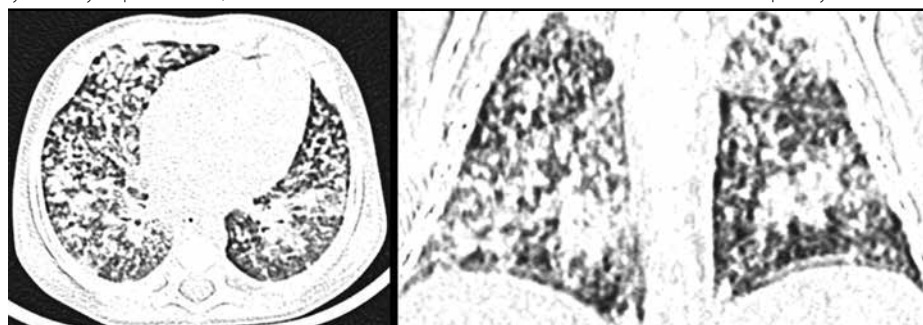
V celom pravom pľúcnom krídle, najmä v hornom a strednom pľúcnom poli, sú prítomné početné vločkovité zatienenia s tendenciou k splyňaniu.



2 240 g a dĺžkou 45 cm. Bezprostredná popôrodná adaptácia bola primeraná, Apgarovej skóre 9/10/10 bodov. Prvé 4 mesiace života sa vyvíjal primerane, prekonal len bežné respiračné infekty. Ako 5-mesačný bol prijatý na detské oddelenie rajónnej nemocnice pre závažnú bronchopneumóniu (obrázok 1). Empiricky sa nasadili do liečby antibiotiká, ale celkový stav sa zhoršoval, rozvinula sa respiračná insuficiencia a dieťa v závažnom klinickom stave bolo preložené na naše pracovisko.

V klinickom obraze dominovali generalizované opuchy, tachydyspnoe (dychová frekvencia 55 – 60 dychov/min), auskultačne trubicové dýchanie, z oboch uší hnisavá zápachajúca sekrécia, nápadný meteorizmus imitujúci subileózný stav a výrazná hepatomegália (hepar 4 cm pod pravým rebrovým oblúkom). V laboratórnych vyšetreniach sa zistili elevované zápalové parametre (CRP 80 mg/l, PCT 234,06), v biochemickom paneli hypoalbuminémia a mierny vzostup aminotransferáz (AST 1,71  $\mu$ kat.l<sup>-1</sup>, ALT 0,85  $\mu$ kat.l<sup>-1</sup>). Parametre acidobázickej rovnováhy boli uspokojivé, ale na udržanie dostatočnej saturácie vyžadoval kyslíkovú podporu (0,5 – 1 liter/min). Napriek kombinácii širokospektrálnych antibiotík sa rýchlo rozvíjal septický šok, no intenzívnou komplexnou liečbou sa podarilo dieťa

**Obrázok 2.** CT vyšetrenie pľúc (3. 4. 2013). Obojstranne splyňajúce drobnoskvrité formácie kombinované s disemináciou mikronodulárnych lézií, difúzne distribuované v peribronchovaskulárnych, resp. perilymfatických priestoroch, s následnou závažnou redukcíou vzdušnosti v rozsahu oboch pľúcnych krídel.



hemodynamicky stabilizovať. Pre pretrvávajúce respiračné distressu sme indikovali CT vyšetrenie pľúc, ktoré preukázalo masívny obojstranný miliárny rozsev mikronodulácií veľkosti 2 – 5 mm (obrázok 2), preto sme diagnostický proces zamerali na dôkaz mykobaktériovej infekcie. Rodičia dieťaťa negovali výskyt špecifického ochorenia, ale treba uviesť, že išlo o maloletú matku a komunikácia s rodinou bola aj pre jazykovú bariéru sťažená. Výsledok IGRAs testu (interferon- $\gamma$  release assays – Quantiferon-TB Gold) bol neurčitý, kožný tuberkulínový test (MTX II) svedčil o tuberkulínovej anergii (erytém 2 mm, bez indurácie). Cieleným mikrobiologickým vyšetrením materiálu z bronchoalveolárnej laváže a žalúdočného obsahu sa potvrdila prítomnosť acidorezistentných paličiek. Do liečby sme pridali antituberkulotiká a pacienta preložili na špecializované pracovisko za účelom ďalšej terapie tuberkulózy. Klinický stav dieťaťa však rýchlo progredoval do multiorgánového zlyhania a pacient do 48 hodín od preloženia exitoval.

## Diskusia

Miliárna TBC je potenciálne fatálna forma tuberkulózy, ktorá vzniká masívnym lymfo-hematogénnym šírením baktérií *Mycobacterium*

*tuberculosis* (11). Pre miliárnu TBC sú charakteristické granulómy veľkosti semena prosa (1 – 2 mm), ktoré môžu infiltrovať rôzne orgány a tkanivové štruktúry (12). Klinicky môže prebiehať akútne, subakútne alebo chronicky. Akútna forma choroby môže byť fulminantná, manifestuje sa multiorgánovým zlyhaním (13), septickým šokom (1) a ARDS (7, 8). Uvedené závažné klinické prejavy boli prítomné aj u nášho pacienta. Pri diseminácii tuberkulózy v organizme má kľúčovú úlohu nezrelosť vrodenej a získanej imunity (5). Miliárny rozsev je preto častejší v najnižších vekových kategóriách detí, či v skupine pacientov s biologickou a imunosupresívnu liečbou, po transplantáciách orgánov a u chorých v chronickom hemodialyzačnom programe. Pre nejasné klinické prejavy a rozmanité röntgenové nálezy môže byť miliárna tuberkulóza diagnostickou dilemou aj pre skúsených lekárov. Okrem lokálnych príznakov sú často prítomné aj nešpecifické systémové prejavy ako ranné febrilné špičky, zimnica, nočné potenie, nechutenstvo, únava, malátnosť či úbytok hmotnosti. Periférna lymfadenopatia a hepatosplenomegália je u detí častejšia ako u dospelých. Diferenciálne-diagnosticky myslíme na miliárnu tuberkulózu, keď je antibakteriálna liečba pneumónie pokrývajúca bežné patogény neúčinná. Ani u nášho pacienta sa stav pri terapii širokospektrálnymi antibiotikami nezlepšil, ba naopak, progredovala respiračná dýchavičnosť a rozvíjal sa septický šok.

Diagnóza TBC sa opiera o epidemiologickú anamnézu, klinické príznaky, zobrazovacie vyšetrenia a predovšetkým o mikrobiologický resp. histologický dôkaz pôvodcu ochorenia. Rýchlo dostupné sú nepriame diagnostické testy na TBC. Najčastejšie sa používa tuberkulínový test (TST – tuberculin skin test) v modifikácii Mantoux II. U chorých s miliárnym rozsevom je častá tuberkulínová anergia, preto výsledok tuberkulínového testu môže byť falošne negatívny. Pri diagnostike rozvahe treba vždy pamätať, že negatívny TST ešte nevylučuje TBC. To bol aj prípad nášho pacienta. Podobne aj v retrospektívnej štúdii tureckých autorov, ktorí analyzovali súbor 23 detí s miliárnou TBC mali pozitívny TST iba piati chorí. Chorí s miliárnou TBC zvyčajne nemajú kavity a koncentrácia bacilov je u nich významne nižšia ako u chorých s kavitami. Z novších nepriamych testov sa využíva interferon- $\gamma$  release assays (IGRAs) test: Quantiferon-TB Gold (QFT-G) a T-Spot-TB. V porovnaní s tuberkulínovým testom detegujú IGRAs testy infekciu *M. tuberculosis* s väčšou presnosťou, ale pozitívny výsledok ešte nemožno považovať za rozhodujúce kritérium pre diagnostiku TBC. Na druhej

strane aj pre IGRAs testy platí, že ani negatívny výsledok nevylučuje tuberkulózu. Pozorovali sme to aj u nášho pacienta, ktorý mal neurčitý výsledok IGRAs testu. Zlatý štandard diagnostiky TBC stále predstavuje priamy bakteriologický dôkaz pôvodcu. *M. tuberculosis* možno kultivačne dokázať v spúte, žalúdočnom výplachu, pleurálnom výpotku, bronchoalveolárnej laváži a tiež v moči, likvore či v iných biologických materiáloch. U detí sa tvorí menšie množstvo spúta ako u dospelých (10), preto sa na získanie vzorky najviac využíva aspirácia žalúdočného obsahu. Táto jednoduchá metóda je v porovnaní s bronchoskopiou menej nákladná, cost-efektívna a neinvazívna. Žalúdočný obsah je najmä u dočiat a detí v útlom veku najvhodnejší biologický materiál na získanie prehĺtaného spúta. Z praktického hľadiska je dôležité, aby sa vzorka odoberala ráno a nalačno. Aj u nášho pacienta sa tuberkulóza definitívne potvrdila kultiváciou vzorky žalúdočného aspirátu. Mortalita miliárnej TBC je relatívne vysoká, zomiera až 25 % chorých, pričom ohrozené sú najmä dočiatá. Rizikové faktory mortality sa určujú ťažko, lebo takmer všetky publikované štúdie sú retrospektívne a zahŕňajú pacientov s rozdielnou klinickou a laboratórnou prezentáciou. Vo všeobecnosti sa za prediktory mortality považuje nízký vek pacienta, negatívny tuberkulínový test a neskorá prezentácia choroby (12). U nášho 6-mesačného chlapčeka bol tuberkulínový kožný test negatívny a ochorenie skončilo fatálne.

Pre prevenciu miliárnej TBC je dôležitá včasná liečba latentnej tuberkulózy infekcie. Čiastočnú ochranu proti diseminovanej forme TBC poskytuje BCG vakcinácia (14). Veľká meta-analýza preukázala, že BCG vakcína má 78 % ochranný účinok voči miliárnej TBC (3).

Na Slovensku sa zrušilo povinné plošné očkovanie novorodencov proti tuberkulóze BCG vakcínou v roku 2012 a rok predtým sa pozastavilo preočkovanie tuberkulín negatívnych detí. Možno očakávať, že v rizikových skupinách detskej populácie dôjde k nárastu výskytu miliárnej TBC.

## Záver

Tuberkulóza je chronické celosvetovo rozšírené infekčné ochorenie charakterizované tvorbou granulómov, ktoré môžu postihnúť ktorýkoľvek orgán tela. Pri nešpecifickom klinikom a RTG obraze a nedostatočnej odpovedi na bežné antibiotiká je nutné myslieť na tuberkulózu a do diferenciálno-diagnostického postupu zahrnúť skriningové nepriame tuberkulínové testy a ciele mikrobiologické vyšetrenia.

Vďaka otvoreniu hraníc, zvýšenej migrácii obyvateľstva, nárastu počtu ľudí s AIDS, rozširujúcej sa toxikománii a v praxi čoraz viac použíwanej imunosupresívnej či biologickej liečbe je problematika tuberkulózy stále aktuálna (2). Hlavnou prioritou v manažmente TBC je cieleňá diagnostika a včasná liečba.

## Literatúra

- Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, et al. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med.* 1992; 20(6): 901–903.
- Bartů V. Tuberkulóza – současný stav. 2011. In: [online]. [cit. 30.09.2013]. Dostupné z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgraduální-medicína/tuberkulóza-současný-stav-460138>.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA.* 1994; 271(9): 698–702.
- Core Curriculum on Tuberculosis. Fifth Edition. 2011. In: [online]. [cit. 30.09.2013] Dostupné z <http://www.cdc.gov/tb/education/corecurr/pdf/chapter3.pdf>.
- Duarte R, Tavares E, Miranda A, et al. Tuberculosis in a child – search for the infected adult nearby, case report, Portugal, 2007. *Eurosurveill.* 2009; 14(36): 11–14.
- Holčíková A. Tuberkulóza. In: Beneš J. *Infekční lékařství*. Galén, Praha: 2009: 277–284.
- Mohan A, Sharma SK, Pande JN. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in military tuberculosis: a twelve year experience. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 1996; 38(3): 157–162.
- Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, et al. Military tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1987; 13(3): 175–182.
- Pohunek P, Vančíková Z, Šulc J, a kol. Tuberkulóza. In: Lebl J, a kol. *Klinická pediatrie*. Galén, Praha: 2012: 449–455.
- Rafael Campos A. Tuberculosis miliar en niños: aspectos clínicos. *Diagnóstico.* 1998; 22(1): 17–20.
- Ray S, Talukdar A, Kundu S, et al. Diagnosis and management of military tuberculosis: current state and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2013; 9: 9–26.
- Sahn SA, Neff TA. Military tuberculosis. *Am J Med.* 1974; 56(4): 495–505.
- Sydow M, Schauer A, Crozier TA, et al. Multiple organ failure in generalized disseminated tuberculosis. *Respir Med.* 1992; 86(6): 517–521.
- Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and military tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet.* 2006; 367(9517): 117–119.
- World Health Organisation. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2006. In: [online]. [cit. 30.09.2013]. Dostupné z: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO\\_HTM\\_TB\\_2006.371\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf).

**MUDr. Veronika Urbanová**

1. klinika detí a dorastu UPJŠ LF a DFN  
Trieda SNP 1, 040 11 Košice  
[v.urbanova8@gmail.com](mailto:v.urbanova8@gmail.com)

