

Rozpoznawanie gruźlicy pierwotnej

Jerzy Ziolkowski,
Teresa Bielecka,
Anna Zawadzka-Krajewska,
Agnieszka Mazur

Motto

„... oddech chorego na suchoty może niszczyć płuca drugiego człowieka”
Benjamin Marten, 1772 r.

Gruźlica dziecięca – gruźlica pierwotna – jest ważnym problemem często niedostrzeganym, a nawet lekceważonym. Rozpoznanie tej choroby jest bardzo trudne, a według niektórych autorów ekstremalnie trudne. Z jednej strony jest to spowodowane obserwowaną od 20 lat zmianą obrazu klinicznego gruźlicy pierwotnej, a z drugiej wpływem czynników ryzyka.

Światowa Organizacja Zdrowia podkreśla, że dla rozwoju gruźlicy u dzieci największe znaczenie mają:

- wiek poniżej 5 roku życia
- zaburzenia odporności wrodzone lub nabyte
- ostre niedożywienie¹⁻⁴

Gruźlica pierwotna odzwierciedla sytuację epidemiologiczną gruźlicy dorosłych, ponieważ wzrost liczby zachorowań na gruźlicę w populacji dorosłych daje logarytmiczny wzrost liczby zachorowań wśród dzieci. Gruźlica dziecięca, mimo że mamy XXI wiek, charakteryzuje się dużą chorobowością i śmiertelnością, szczególnie w obliczu epidemii HIV. Migracja ludności i zwiększenie częstości międzynarodowych podróży doprowadziły do wzrostu zachorowań na gruźlicę, zagrażając rozwojem szczepów zmutowanych, takich jak np. Beijing czy Haarlem oraz szczepów wielolekoopornych,^{2,3} co należy zawsze uwzględnić w procesie rozpoznawania tej choroby.

Epidemiologia gruźlicy dziecięcej

Epidemiologia gruźlicy opiera się obecnie na badaniach molekularnych. W 2010 r. zarejestrowano około 10 mln świeżych zachorowań na tę chorobę, w tym około 3,5 mln dzieci. Rocznie z powodu gruźlicy umiera około 0,5 mln dzieci, w tym ponad 95% zgonów rejestrowano w krajach rozwijających się. Niewątpliwie znaczenie ma tu wzrost zakażeń HIV, ale wzrost zachorowań na gruźlicę warunkowany wpływem zakażeń HIV nie został tak dokładnie przeanalizowany jak u dorosłych. Opublikowane wskaźniki dotyczące jednoczesnego zakażenia HIV i *Mycobacterium tuberculosis* u dzieci wahają się od 5% w krajach wysoko rozwiniętych do powyżej 50% w rozwijających się (tab. 1).^{1-3,5}

Rozprzestrzenianie się gruźlicy w danej społeczności mierzone jest tzw. wskaźnikiem rocznego ryzyka zakażenia (annual risk of infection, ARI), który zależy od czasu ekspozycji na zakażenie u dzieci i zwiększa się proporcjonalnie do wzrostu okresu ekspozycji. Wskaźnik ARI określany jest przez ocenę testów tuberkulinowych przeprowadzanych regularnie w podobnych do siebie grupach dzieci. Wskaźnik ten wynosi 2% i nie zmienił się od 30 lat, co świadczy, że zapadalność na gruźlicę wśród dzieci nie zmieniła się od 30 lat.^{1,2,5-7}

Zachorowania na gruźlicę oceniane są w zależności od wysokości współczynnika zapadalności. W związku z powyższym wyróżnia się rejony o niskiej i wysokiej zapadalności na gruźlicę (tab. 2)

Informacja, czy dziecko z podejrzeniem gruźlicy jest z rejonu o wysokim, czy niskim współczynniku zapadalności, ma znaczenie dla lekarza przy ustalaniu rozpoznania i prognozowaniu.

Rozpoznawanie gruźlicy dziecięcej

Gruźlica pierwotna jest chorobą dotyczącą organizmu będącego w okresie intensywnego rozwoju, a więc w okresie niepełnej dojrzałości anatomicznej, fizjologicznej i immunologicznej. W związku z tym najistotniejszym czynnikiem, od którego zależy rozwój i obraz kliniczny choroby, jest wiek dziecka. Największa podatność na zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* dotyczy dzieci najmłodszych od 0 do 3 lat. U dzieci, zwłaszcza tych najmłodszych, z obniżoną fizjologicznie odpornością komórkową, pod wpływem odpowiedzi na patogen (prątek) dochodzi do gwałtownej proliferacji danego narządu, najczęściej płuc.^{2,3,8,9}

Na przebieg zakażenia wywołanego przez *Mycobacterium tuberculosis* wpływają również:
a) kontakt z dawką zakażającą – już od 1 do 5 prątków może spowodować zakażenie,

Klinika Pneumonologii
i Alergologii Młodszych Dzieci
I Katedra Pediatrii WUM,
ul Działdowska 1
Kierownik Kliniki:
prof. dr hab. n. med. Marek Kulus

TABELA 1. Wskaźnik dzieci chorych na gruźlicę w odniesieniu do ogólnej liczby zachorowań

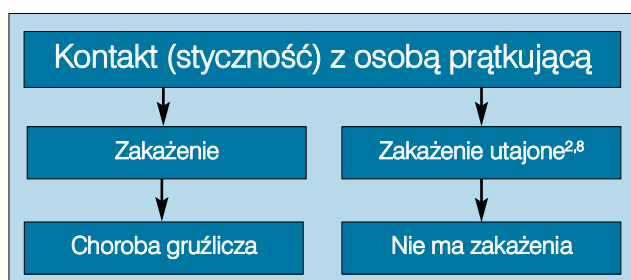
Kraj	Odsetek
Kraje rozwijające się	20-50
Stany Zjednoczone	< 1
Unia Europejska	4
Polska	0,94
Łotwa, Litwa, Bułgaria, Rumunia	40-71
Wyspy zachodniego Pacyfiku	40

TABELA 2. Rejony zapadalności na gruźlicę

Rejony o niskiej zapadalności	
1-4%	Choroba gruźlicza
30%	Gruźlica utajona
5-10%	Domowa styczność
Rejony o wysokiej zapadalności	
10-20%	Choroba gruźlicza
50-60%	Gruźlica utajona
35-40%	Tylko domowa styczność za poz. piśm. 2 i 7

b) częstość i masywność nadkażeń, c) czynniki ryzyka, takie jak: wzrost ekspozycji na zakażenie od dorosłych, imigranci, bezdomni, alkoholicy, narkomani, bieda, utrudniony dostęp do lekarza, pomijanie gruźlicy w rozpoznaniu różnicowym, choroby przewlekłe (np. u dzieci dializowanych o 30% wzrasta ryzyko zachorowania na gruźlicę) zaburzenia odporności w tym zakażenie HIV (HIV + *Mycobacterium tuberculosis* = śmierć) i niedożywienie.^{2,6,8,9}

Źródłem zakażenia dla dziecka (styczność) jest zawsze osoba dorosła. Najczęściej jest to ktoreś z rodziców lub oboje rodzice, lub opiekunka – często Ukrainka lub Białor



RYCINA. Kontakt z chorą osobą.

rusinka. Są to zazwyczaj ludzie młodzi poniżej 40 r.ż.^{2,8} Choroba gruźlicza rozwinię się u 3-5% zakażonych dzieci w ciągu od 3 do 12 tygodni, a nawet do 24 miesięcy. Decydują o tym najprawdopodobniej czynniki genetyczne. Polimorfizm genów dla białka makrofagów płucnych ma wpływ na rozwój zakażenia na drodze immunologicznej.^{3,5} Na gruźlicę zachorują te dzieci, które na antygeny prątków odpowiedzą immunologicznie CD4Th2. Na uwagę zasługuje fakt, że w sytuacji zakażenia np. prątkami Bejiing czy Haarlem transmisja prątków jest bardzo duża i dzieci szybciej się zarażają.²

Ze względu na rodzaj kontaktu wyróżnia się trzy rodzaje zakażeń:

- Zakażenia przypadkowe – ulica, środek lokomocji w rejonach o niskim współczynniku zapadalności nie odgrywają żadnej roli w transmisji zakażenia
- Zakażenie wewnątrzrodzinne – domowe
- Zakażenia masywne, bombardujące – stały, systematyczny kontakt

Zakażenia wewnątrzrodzinne – domowe – bombardujące – występują zarówno w rejonach o wysokim, jak i niskim współczynniku zapadalności.^{2,4,6,8} Rozpoznanie gruźlicy u dzieci jest bardzo trudne. Corrigan i Paton (Breathe 2007) uważają, że rozpoznanie gruźlicy u dziecka jest wyzwaniem, a często tylko domniemaniem. Podczas kongresu ERS w Sztokholmie w 2009 r. Falzond i wsp. przedstawili klasyfikację gruźlicy w następujący sposób:

1. Potwierdzenie definitywne – dodatnie badanie genetyczne wykazujące obecność DNA *Mycobacterium tuberculosis complex* oraz badanie dodatnie posiewu lub dwukrotne wykrycie prątków kwasoopornych
2. Prawdopodobne – obraz kliniczny dodatni, AFB dodatnie lub wynik badania histopatologicznego dodatni
3. Możliwe – dodatni obraz kliniczny

Zgodnie z Dziennikiem Urzędowym Unii Europejskiej, opublikowanym w czerwcu 2008 r. uważa się, że rozpoznanie gruźlicy dziecięcej może być:

1. Pewne lub prawdopodobne (przypadek TBC potwierdzony dodatnim wynikiem posiewu lub dwoma dodatnimi wynikami bakterioskopii, AFB)
 2. Możliwe [występują objawy kliniczne, RTG (+)]^{2,7-10}
- Kryteria rozpoznawania gruźlicy u dzieci od lat się nie zmieniły. Składają się na nie:

- Wywiad
- Badanie przedmiotowe
- Odczyn tuberkulinowy RT23, 2 j. (tuberkulinowy test skórny, TST)
- RTG klatki piersiowej: PA, tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości
- Badania bakteriologiczne (do badań bakteriologicznych pobiera się płwocinę indukowaną 5,8% NaCl, popłuczyny żołądkowe, popłuczyny oskrzelowe, płyn mózgowo-rdzeniowy, wydzielinę z węzłów chłonnych, mocz). Badania krwi i kału nie mają znaczenia w diagnostyce bakteriologicznej w kierunku gruźlicy.

- Bronchoskopia
- Badanie histopatologiczne

Obecnie gruźlica w populacji dziecięcej występuje zdecydowanie rzadziej niż na przykład przed 1960 rokiem. Raz jeszcze należy nadmienić i podkreślić, że obraz kliniczny gruźlicy dziecięcej się zmienił. Obserwujemy przede wszystkim klinicznie obrazy skąpe w objawy lub wręcz przebieg jest bezobjawowy. Również obrazy radiologiczne nie są patognomoniczne dla gruźlicy: zaciemnienia płatowe, zaburzenia w wentylacji występują zaledwie u 0,1% dzieci.

Zachorowanie na gruźlicę należy uwzględnić w następujących sytuacjach:

- ustalona styczność z dorosłym chorującym na gruźlicę, przede wszystkim płuc, prątkującą lub nie
- kiedy diagnostyka konwencjonalna czy leczenie konwencjonalne nie dają rezultatu a zmiany kliniczne, takie jak wymienione w tekście oraz nieprawidłowości w badaniach dodatkowych, utrzymują się ponad 3 tygodnie.^{2,8} Kontakt dziecka z *Mycobacterium tuberculosis* przedstawiono graficznie na rycinie.

Zgodnie z rekomendacjami ustalonymi przez WHO dla Narodowych Programów Zwalczenia Gruźlicy chorobę tę klasyfikujemy w zależności od:

- Lokalizacji zmian
- Wyników badań bakteriologicznych
- Ciężkości choroby
- Historii dotychczasowego leczenia^{1,5,7}

Wyróżniamy przede wszystkim dwie postaci: chorobę gruźliczą i gruźlicę utajoną. Zmiany narządowe mogą dotyczyć płuc i wtedy rozpoznajemy gruźlicę płuc. Jest to najczęstsza lokalizacja i dotyczy 88% zachorowań. Lokalizacja w innych narządach, czyli gruźlica pozapłucna, występuje w 12% przypadków.²

W zależności od wyników badań bakteriologicznych wyróżniamy:

- gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie (BK+)
- gruźlicę niepotwierdzoną bakteriologicznie (BK-)

Gruźlica dziecięca jest skąpoprątkowa i niewykrycie *Mycobacterium tuberculosis* w materiałach pobranych od dzieci nie wyklucza rozpoznania tej choroby.^{2,3,8,9} Rozpoznając gruźlicę pozapłucną, w zależności od umiejscowienia zmian, wyróżniamy: postacie o lekkim i ciężkim przebiegu. Postacie o lżejszym przebiegu to: gruźlica węzłów chłonnych obwodowych, wysiękowe jednostronne zapalenie opłucnej, gruźlica węzłów tchawiczo-oskrzelowych, kostno-stawowa, układu moczowo-płciowego. Postacie najczęściej o ciężkim przebiegu to: gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, gruźlica prosowata płuc, ostre serowate zapalenie płuc, obustronne wysiękowe zapalenie opłucnej, gruźlica kręgosłupa, jelit i nadnerczy.

Rozpoznanie lokalizacji pozapłucnych jest również bardzo trudne. Często istnieje dysproporcja między np. obrazem radiologicznym a stanem klinicznym. Zdarza się, że objawy kliniczne są spoza narządu objętego swoistym procesem. Bywa, że zmiany radiologiczne ujawniają się do-

piero w 30 lat po zakażeniu.^{2,3,6,9} Ostre postaci gruźlicy zarówno krwiopochodne, jak i z rozsiewu odoskrzelowego, rozpoznawane są niezwykle rzadko. Jest to spowodowane przede wszystkim szczepieniami BCG.^{2,10}

American Family Physician, opierając się na danych klinicznych i uzyskanych z badań molekularnych uwzględnia 4 grupy „gruźlicze”:^{9,11}

1. Narażenie na zachorowanie na gruźlicę, klinicznie bez cech choroby, TST 0 mm, test IGRA ujemny
2. Gruźlica utajona (latentna) bez zmian w narządach, TST zakażeniowy, test IGRA dodatni
3. Gruźlica klinicznie aktywna (=choroba gruźlicza)
4. Podejrzenie gruźlicy – konieczne rozpoczęcie badań diagnostycznych

Podsumowanie

Rozpoznając gruźlicę pierwotną w XXI wieku należy mieć na uwadze, że:

- Kryteria rozpoznawania się nie zmieniły
- Kliniczny przebieg jest najczęściej łagodny
- Ostre postaci gruźlicy występują nie tak często, jak w XX wieku
- Powikłania w przebiegu gruźlicy węzłowo-płucnej zdarzają się niezwykle rzadko
- Obserwuje się zdecydowany wzrost zachorowań na gruźlicę latentną
- W badaniach obrazowych przeważają odczyny odwęzłowe

- Zdarza się brak zbieżności między obrazem RTG a endoskopowym
- Zakażenie najczęściej następuje w wyniku zakażenia w domu
- Zarażający są najczęściej ludźmi młodymi (rodzice) do 40 r.ż.

Istnieje potencjalne zagrożenie pojawiania się u dzieci zakażeń wywołanych prątkami z nowych rodzin molekularnych oraz prątkami lekoopornymi.^{2,4,10}

Piśmiennictwo

1. World Health Organization (2008). Global tuberculosis control-surveillance planning, financing. Geneva. WHO (HTM) TB. 2008:393.
2. Gruźlica dziecięca. Red J. Ziolkowski. Borgis, Warszawa 2010.
3. Newton SM, Brent JA, Andersson S, et al. Paediatric tuberculosis. *Lancet Inf dis.* 2008; 8: 498-510.
4. Erkens CGM, Kamphort M, Abubaker J, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries. *ERJ.* 2010;36(4):925-950.
5. Management of tuberculosis. A Guide to the Essentials of Good Practise. Sixth Edition. IUATbLD 2010.
6. Donald PR. Children tuberculosis. *Curr Opin Pulmon Meelis.* 2003;3:187-193.
7. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in 21 century: new tools to tackle on old enemy. *Chest.* 2007;131:1898-1906.
8. Ziolkowski J, Jaworska J, Bielecka T. Gruźlica dziecięca. *Medycyna Rodzinna.* 2009;2:44-46.
9. ATS adops diagnostic standards for tuberculosis. *Amer Family Physician.* 2001;5:979-982.
10. Official Journal of the European of June 18. 2008, L 159/46 – Dziennik Urzędowy Unii Europejskiej.
10. Ziolkowski J, Bielecka T, Demkow U i wsp. Metody identyfikacji dzieci zakażonych prątkiem zjadliwym. *Pediatrics Pol.* 2009;4:303-307.