

Tuberkulóza

Ladislav Lacina

Klinika pneumologie,

Fakultní nemocnice Na Bulovce

Pro atestační kurz 2022



V areálu Nemocnice Bulovka hořel vybydlený objekt.
Dírou v plotě tam chodili přespávat bezdomovci.
iDNES.cz [15.4.2017]

Tuberkulóza

Jde o nemoc způsobenou bakterií ze skupiny **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



nepohyblivá tyčinka,
mírně hákovitě zahnutá

...první objevený byl ale druh Mycobacterium tuberculosis

- Objeven r.1882 Robertem Kochem (r.1905 získal Nobelovu cenu)
- Proto dříve nazýván „Kochův bacil“
- M. tuberculosis je patrně fylogeneticky nejstarší z tuberkulózních bakterií

Druhem **Mycobacterium tuberculosis** mohou zvířata onemocnět, ale nemohou nemoc šířit.
(naopak, „zvířecí druhy“ šíří lidé jen zřídka)

Mykobakteria

- Popsáno asi 200 druhů
- Lze rozdělit do skupin podle rychlosti růstu, reakce na světlo a produkce pigmentů

Tuberkulózní

(skupina *M.tuberculosis complex*)

- Patogenní
- Přenosné z člověka na člověka

Netuberkulózní (atypické)

(*M.avium*, *M.kansasii*, *M.fortuitum*...)

- Podmíněně patogenní
- Nepřenosné z člověka na člověka

Nepatogenní (saprofyty)

(*M.phlei*, *M.smegmatis*,...)

- V různých biotopech přírody
- (Téměř) nikdy nepůsobí choroby

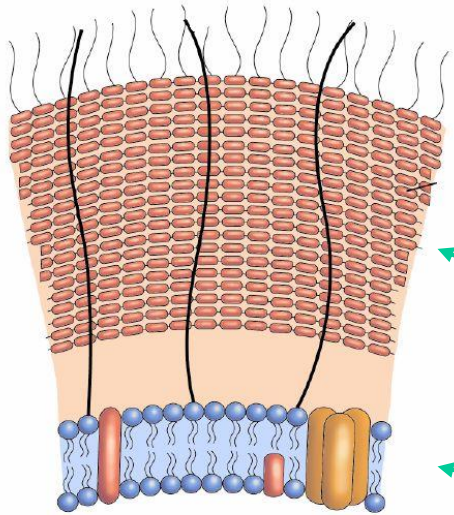
...a *Mycobacterium leprae* (Hensenův bacil) - způsobuje lepru

- extrémně pomalý růst
- extrémně obtížná kultivace in vitro

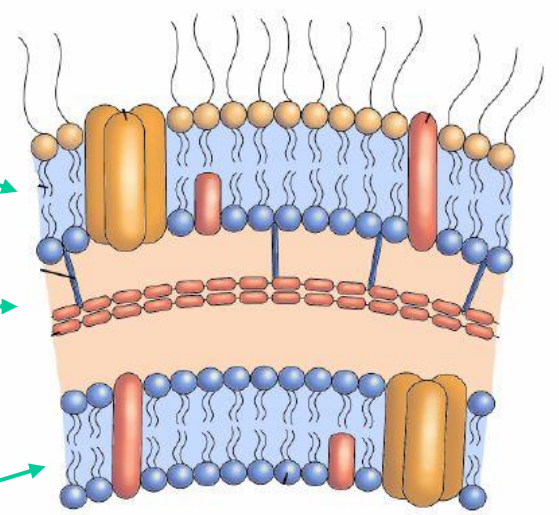
Vlastnosti mykobakterií

1) Unikátní buněčná stěna

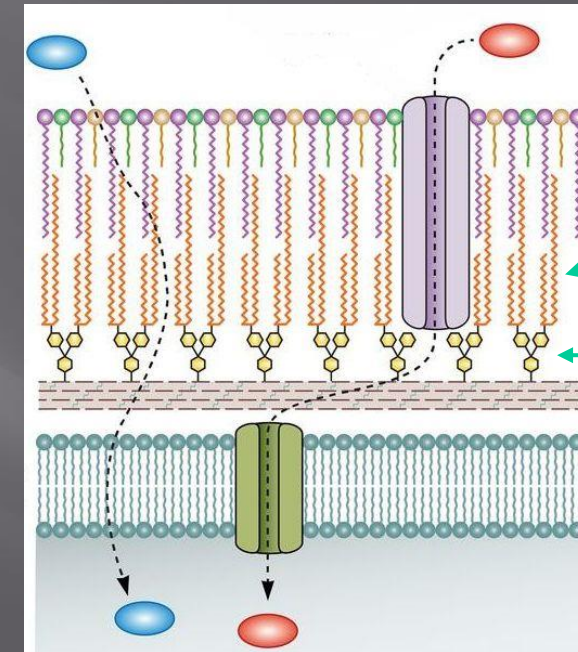
G+



G-



mykobakterie



vnější lipidová dvojrstva

peptidoglykan

cytoplazmatická membrána
(lipidová dvojrstva)

vnější lipidová vrstva

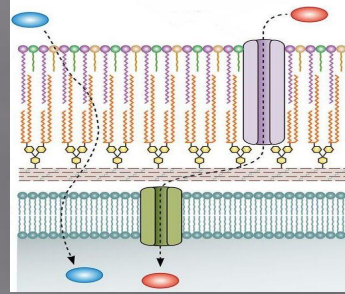
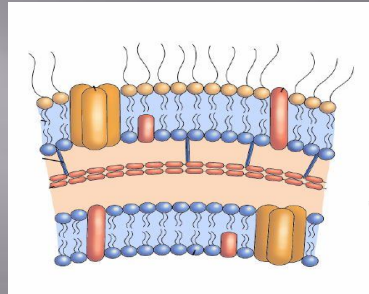
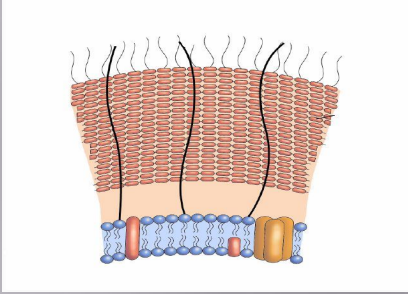
mykolové kyseliny

arabinogalaktan

peptidoglykan

cytoplazmatická membrána

Vlastnosti mykobakterií



Tzn: Zvnějšku jsou velmi hydrofóbní →



snadno pronikají do lidských buněk

Málo působí vlastnosti vodných roztoků:

- Acidorezistence
 - mnoho důsledků pro lab. diagnostiku
 - doslova „kyselinovzdornost“
 - velká odolnost k dezinfekcím
 - schopny přežít v kyselém fagosomu buňky

- odolné suchu (v suchém prachu vydrží 10 dní, ve vyschlém sputu i několik měsíců)
- odolné vůči mrazu
- hynou při teplotě nad 60°C, poškozují je UV světlo, a tedy přímý sluneční osvit.
- Samotná kyselost jim nevadí, ale ↓pH + ↑NO ano

Vlastnosti mykobakterií

2) Dlouhá generační doba

- a) extrémně dlouhá – *Mycobacterium leprae* (10-20 dní)
- b) „rychle rostoucí“ – *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*,... (4-8 hodin /za ideálních podmínek/)
- c) „standardně rostoucí“ – *M. tuberculosis complex*, mnoho dalších... (16-32 hodin /podle kult. média/)



- Ale v organismu může přejít do **dormantního stavu**
- dlouhodobá perzistence s žádným či minimálním metabolismem
 - může trvat desítky let
 - mycobacterium perzistuje intracelulárně v kys. prostředí



Řada důsledků pro diagnostiku a léčbu

Vlastnosti mykobakterií

3) Intracelulární růst

Hlavní ekologická nika: intracelulární prostor makrofágů a dendritických buněk

Populace mykobakterií při TBC:

- **aktivně rostoucí**
 - obvykle převažují v dobře okysličených kavitách
- **pomalou (intermitentně) rostoucí**
 - vyskytující se v nestabilních oblastech TB lézí
- **přežívající v prostředí s nízkým obsahem kyslíku a nízkým pH**
 - v zánětlivých lézích nebo ve fagolysosomech makrofágů
- **kompletně dormantní**
 - přežívají v anaerobních podmínkách

Vlastnosti mykobakterií

3) Intracelulární růst

Důsledky:

1) Slabá tvorba protilátek proti mykobakteriím

Je známo několik desítek protilátek proti TBC, ale:

- negativita neznamená vůbec nic
- obrovská zkřížená pozitivita s nepatogenními mykobakteriemi
- velmi variabilní protilátkové titry
- méně než 10% osob s poz. protilátkami vyvine aktivní TBC

→ **WHO nedoporučuje serologické vyšetřování**

Vlastnosti mykobakterií

3) Intracelulární růst

Důsledky:

2) Zásadní role buněčné imunity proti TBC

Pokud je narušena buněčná imunita, hrozí rozvoj aktivní TBC:

- Častá TBC (a mykobakteriózy) u HIV+ osob
- Častá TBC při narušení signalizace přes TNF- α

Šíření a přenos TBC

- TBC je infekční onemocnění přenosné z člověka na člověka
 - kýchání, kašláním...
- Zdrojem nákazy je osoba s **aktivní TBC** (ne s latentní)
- Většinou přenos jako kapénková infekce
 - přenos přes vektor (přes předmět) není častý, ale je možný
 - výjimečně přímým přestupem ze zdroje nákazy
 - prof. onemocnění u laborantů, patologů, apod.)
 - ...a v minulosti přenos z hovězího dobytka na pracovníky v kravínech
(*bovinní tuberkulóza, Mycobacterium bovis*)

Inkubační doba: obvykle 1-2 roky

Šíření a přenos TBC

Infekční dávka: 3-300 mykobakterií

Přesto je pro přenos nákazy nutný delší kontakt

Odhady dle literatury:

- potřebná doba pro přenos nákazy: 8h u případu s kavitami
2 dny kdy kavity nejsou

} Myšlena kumulativní doba

- Reprodukční číslo:

V reálné populaci (směs vnímavých a nevnímavých):

vysoce rozvinuté země: $R < 1$

matematické modely z Číny a Indie: R kolem 2,5 - 4

V teoretické „ideální“ populaci R (tzv R_0) až 10-15

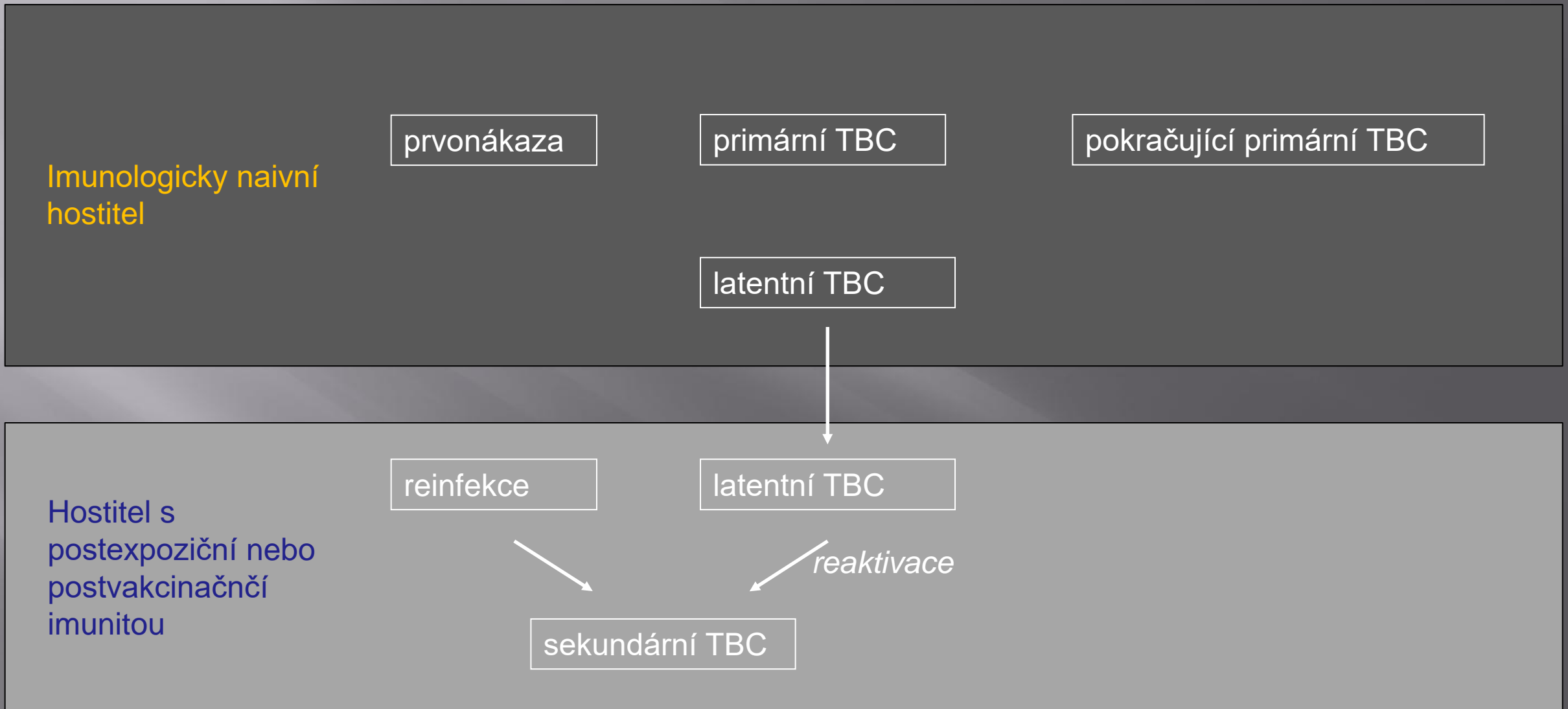
Šíření a přenos TBC

- TBC je infekční onemocnění přenosné z člověka na člověka
- Zdrojem nákazy je osoba s aktivní TBC (ne s latentní)
- Většinou přenos jako kapénková infekce
 - přenos přes vektor (přes předmět) není častý, ale je možný
 - výjimečně přímým přestupem ze zdroje nákazy (prof. onemocnění u laborantů, patologů, apod.)
(...a v minulosti přenos z hovězího dobytka na pracovníky v kravínech) – (*Mycobacterium bovis*)

V minulosti i alimentární přenos

- bovinní tuberkulóza, *Mycobacterium bovis*
- z nepasterizovaného mléka krav s TBC vemene
- v ČR (tehdy ČSR) uzákoněna pasterizace mléka r.1934
 - současný postup: 72°C po 15s „normální mléko“
 - 135°C po 2s trvanlivé mléko
- definitivní eradikace bovinní TBC v ČR vyřešena v roce 1968 porážkou nakažených zvířat

Patogeneze TBC



Primární TBC

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

1) Průnik mykobakterií do organismu

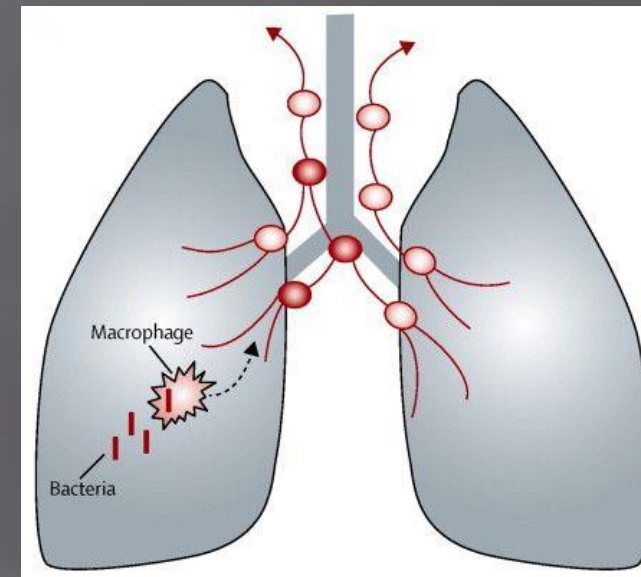
- prakticky vždy vdechnutím *Nebo dříve ten přenos z mléka do střeva* 😊
- jakýkoliv lalok, mírná predominance v dolních

2) Dojde k:

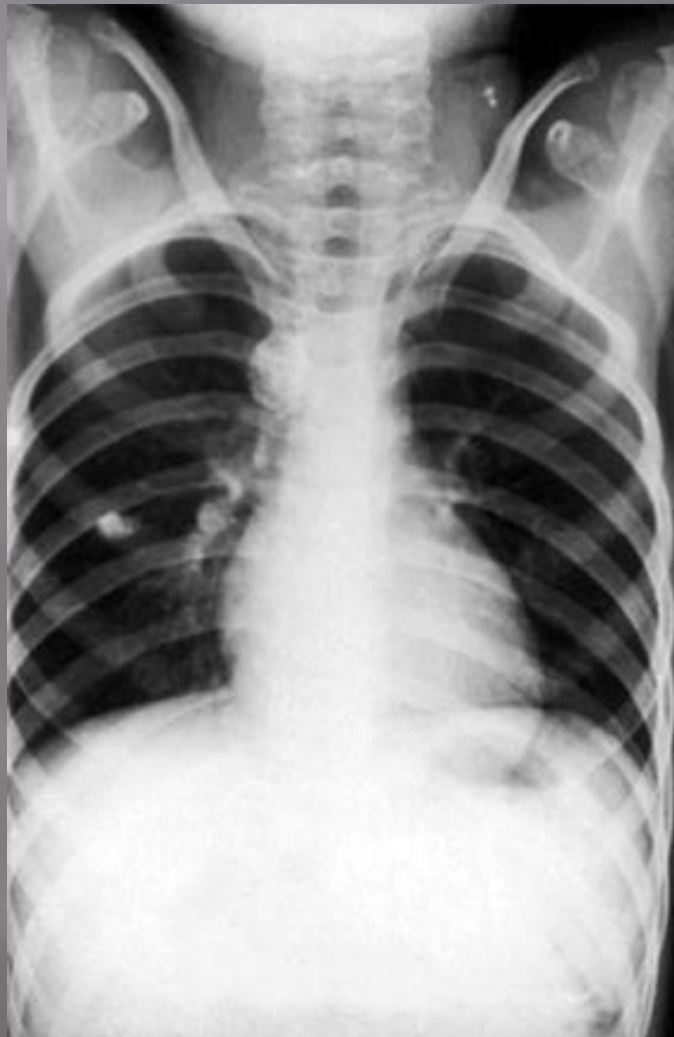
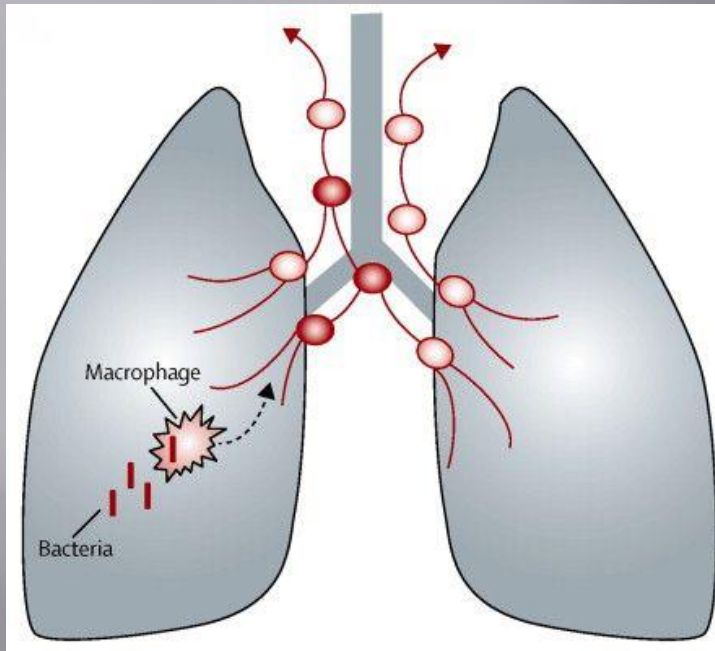
- a) primárnímu infiltrátu (1-2cm) v místě průniku (tj. v plíci)
- b) migrací makrofágů se mykobakteria roznáší lymfatickými cévami...
- c) ...až se dostanou do spádové hilové lymfatické uzliny



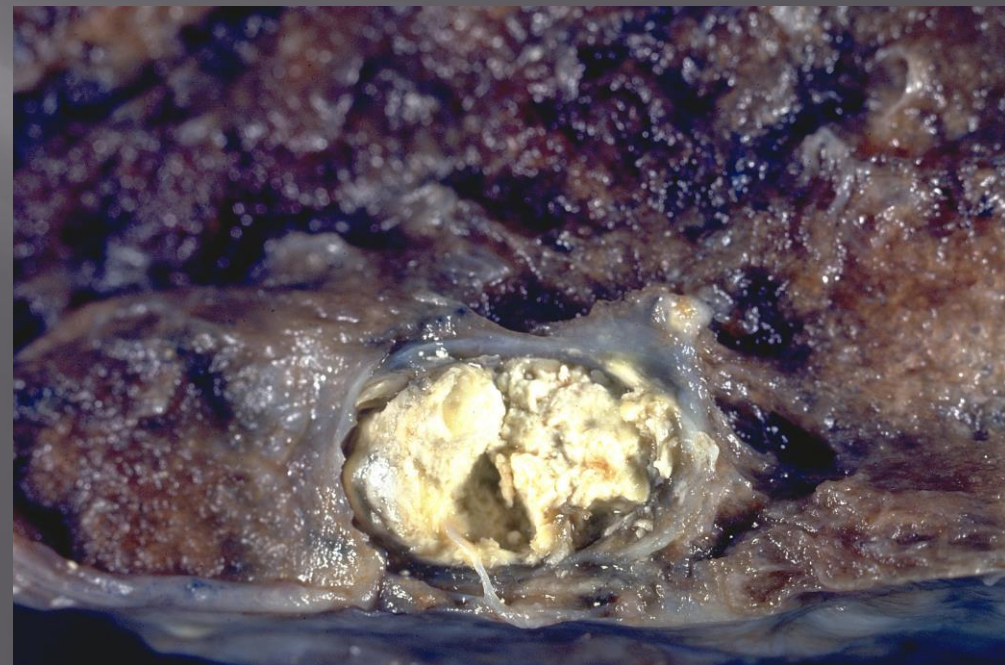
Tzv. **primární komplex**
(nebo **Ghonův focus**)



Primární TBC

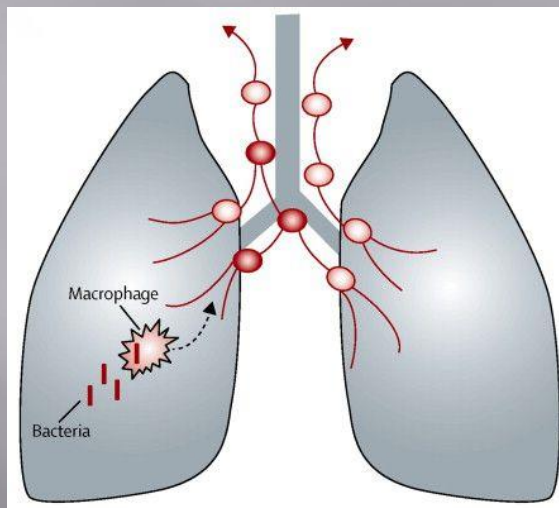


Všimněte si
dětských
proporcí
hrudníku



Primární TBC

Závod začíná: mykobakteria vs. imunita



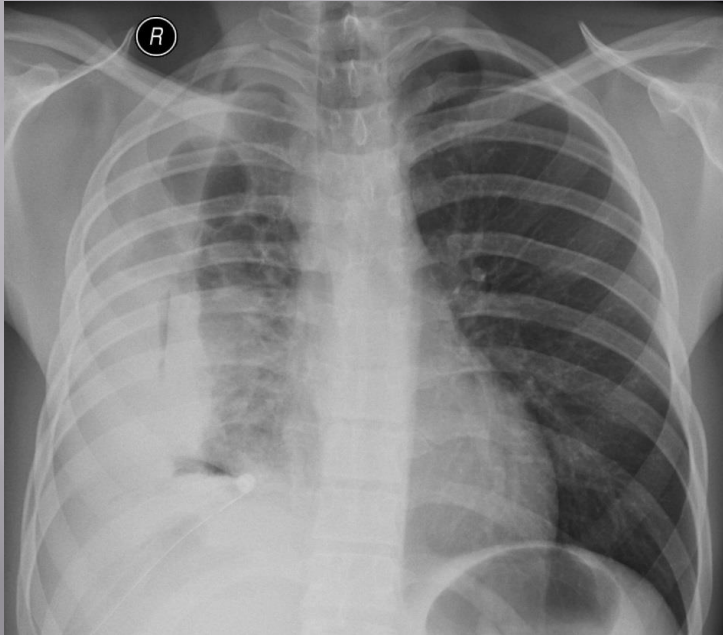
- namnožit se
- šířit se lymfogenně
- dostat se do krevního řečiště a provést miliární rozsev

- makrofágy prezentují antigeny mykobakterií
- to indukuje proliferaci reakt. T-lymfocytů
- T-lymfocyty aktivují makrofágy
 - hlavně pomocí $\text{TNF-}\alpha$
- makrofágy spustí NO syntázy což dokáže mykobakteria zničit

Většinou se to povede za 4-8T

Anebo se to nepovede ☹️

Pokračující primární TBC



...Anebo se to nepovede ☹️

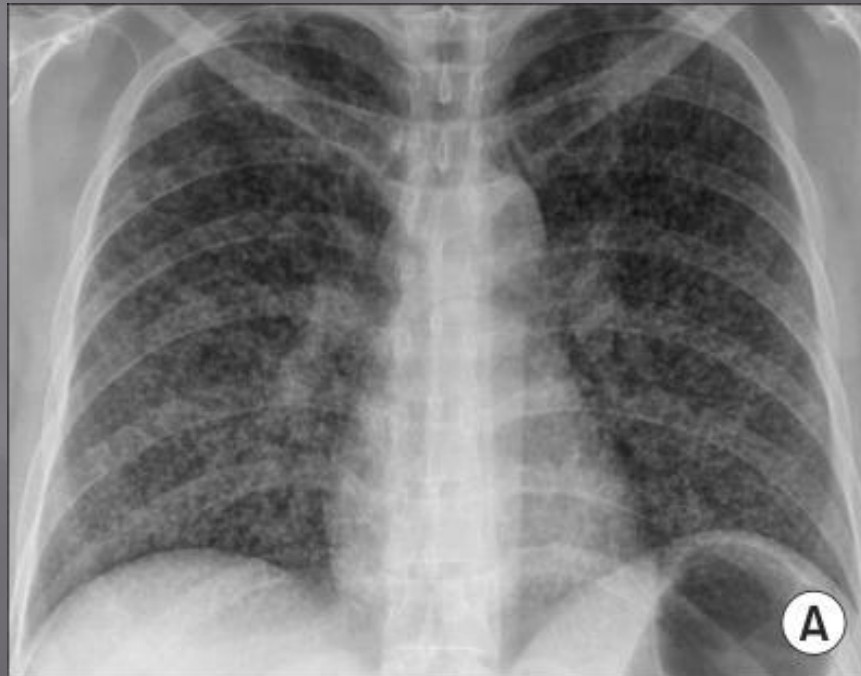
- Šíření přes hrudní lymfatiky
 - přestup až do krčních uzlin → **skrofulóza (krtice)**
 - přes pleurální lymfatiky (nebo rupturou primárního infiltrátu) → **tuberkulózní pleuritida**
- Šíření krví
 - **miliární tuberkulóza**
 - přes pleurální lymfatiky (nebo rupturou primárního infiltrátu) → **tuberkulózní pleuritida**

Pokračující primární TBC



miliární TBC ve slezině

- Šíření krví
 - **miliární tuberkulóza**
 - přes pleurální lymfatiky (nebo rupturou primárního infiltrátu)
→ **tuberkulózní pleuritida**



Pokračující primární TBC



- **Gastrointestinální TBC**
 - nákaza infikovaným mlékem nebo sýrem
 - M. bovis
 - řada forem
 - abdominální / mesenterická lymfadenopatie
 - střevní TBC
 - tuberkulózní peritonitida
 - další

Gastrointestinální TBC je ale častější jako sekundární

- patogen pak většinou Mycobacterium tuberculosis
- v rámci miliárního rozsevu
- nebo při polykání pozitivního sputa

Potlačená primární TBC (LTBI)

————→ Přechod do latentní tuberkulózní infekce (LTBI)

- V subpopulaci makrofágů nebo DC přežívá subpopulace mykobakterií
 - (obv. uvnitř granulomů)
- Ta mají (téměř) zastavený metabolismus = **dormantní stav**
 - Může trvat desítky let
- **Nakažený je:**
 - bez příznaků
 - Neinfekční
 - **Má 5-10% doživotní riziko reaktivace TBC**
 - pravděpodobnost ale v čase klesá (obv. do 5 let)
 - zejména při léčbě anti TNF- α , HIV a dalších imunodeficittech

Projeví se:

- pozitivní Mantoux test
- pozitivní IGRA test (Quantiferon-TB, TB-spot)

Potlačená primární TBC (LTBI)

—————> Přejít do latentní tuberkulózní infekce (LTBI)

- V subpopulaci makrofágů nebo DC přežívá subpopulace mykobakterií
 - (obv. uvnitř granulomů)

- Ta mají (M)

Latentní TBC infekci má 1/4 lidstva
(asi 1,8 miliard osob)

- Nakažer

V ČR se odhaduje na 14% populace
(tj. 1,5 miliónu osob)

- b
- Neimunita
- **Má 5-10% doživotní riziko reaktivace TBC**
 - pravděpodobnost ale v čase klesá (obv. do 5 let)
 - zejména při léčbě anti TNF- α , HIV a dalších imunodeficitech

Projeví se:

- pozitivní Mantoux test
- pozitivní IGRA test (Quantiferon-TB, TB-spot)

Sekundární (*postprimární*) TBC

U osob, kteří mají získanou imunitní odpověď proti *M.tuberculosis*

- postinfekčně nebo po očkování

Dvě možnosti:

1) „Probuzení“ dormantních mykobakterií

- Ve většině světa častější
- Předpokladem je oslabení imunity
 - HIV, jiné chronické onemocnění...

2) Masivní reinfekce *M.tuberculosis*

- Častější v zemích s velmi vysokou incidencí TBC
- Při vystavení se vysoké infekční dávce mykobakterií
(„přehlcení“ imunitního dozoru množstvím)

Sekundární (postprimární) TBC

Pokračující primární TBC

- šíření hematogenně a lymfogenně
 - důsledek: miliární TBC často
- spíše z dolních laloků
- organismus je poškozován bacilem

Sekundární TBC

- šíření porogenně (průduškami)
 - důsledek: miliární TBC vzácně
- obv. horní laloky nebo S6
- organismus je poškozován bacilem i imunitní reakcí

1) Histologicky lipoidní pneumonie přecházející do kaseózních nekróz

- To je problém protože:

- uvnitř nekróz je ↓pH → mycobacteria se začnou množit i extracelulárně
→ špatně přístupné imunitě

2) Nekrózy se rozpadají v kaverny, což mimořádně zvyšuje nakažlivost

3) Fibrotické změny v plicích, bronchiektazie, další komplikace

Sekundární (postprimární) TBC

Pokračují

- šíření hematogeně
- důsledkem

Výjimečně se oblast pneumonie šíří velmi rychle (nestačí přecházet do nekrotizace)

....někdy nazýváno **phthisis gallopans** (rychlé souchotě)

- spíše z dolních laloků
- organismus je poškozován bacilem

- obv. horní laloky nebo S6
- organismus je poškozován bacilem i imunitní reakcí

í TBC

řduškami)
iární TBC vzácně

1) Histologicky **lipoidní pneumonie** přecházející do kaseózních nekrotizací

- To je problém protože:

- uvnitř nekrotizací je ↓pH → mycobacteria se začnou množit i extracelulárně
→ špatně přístupné imunitě

2) Nekrotizace se rozpadají v kaverny, což mimořádně zvyšuje nakažlivost

3) Fibrotické změny v plicích, bronchiektázie, další komplikace

Plicní vs. mimoplicní TBC

Forma plicní

85% případů
významná nakažlivost

! Současné plicní a mimoplicní postižení je evidováno jako plicní TBC !

- TBC postižení plicního parenchymu
- Postižení pleurálního prostoru nebo nitrohručních uzlin bez současného post. plic je mimoplicní TBC

Forma mimoplicní

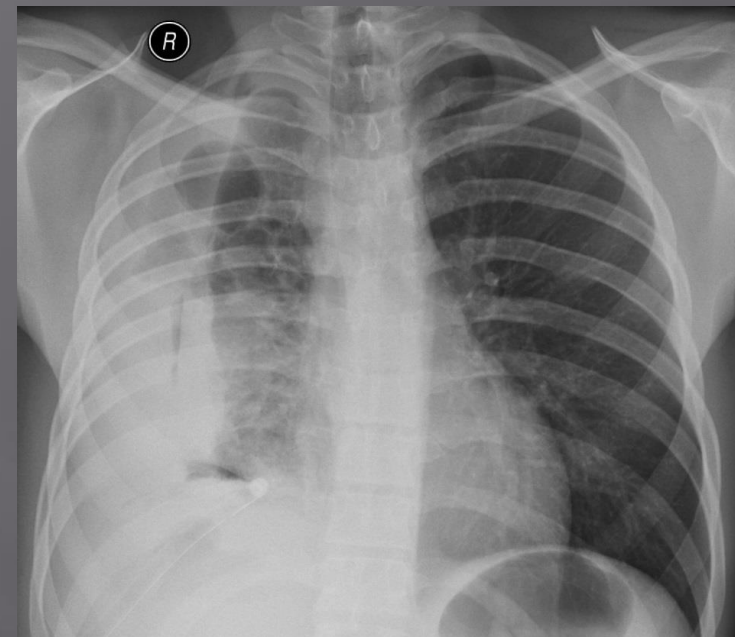
15% případů
minimální nakažlivost
často obtížná diagnostika

- Nejčastěji pleurální postižení a postižení nitrohručních uzlin
- Další častější lokalizace:
 - mimohruční lymf. uzliny
 - kostní
 - urogenitální
 - gastrointestinální

Mimoplicní TBC

Tuberkulózní pleuritida

- exsudát s dominancí T-lymfocytů
- téměř vždy jednostranný
- paucibacilární (nízká záchytnost mykobakterií)
- typické je zvýšení ADA (adenosin-deaminázy) ve výpotku
 - vysoký nárůst izoenzymu ADA-2 (a nevelký ADA-1)
 - na Bulovce se neprovádí :-/
- pokud výpotek perzistuje dlouho, tak dojde k zesílení pleury a ev. ke kalcifikaci – **pleuritis calcarea**



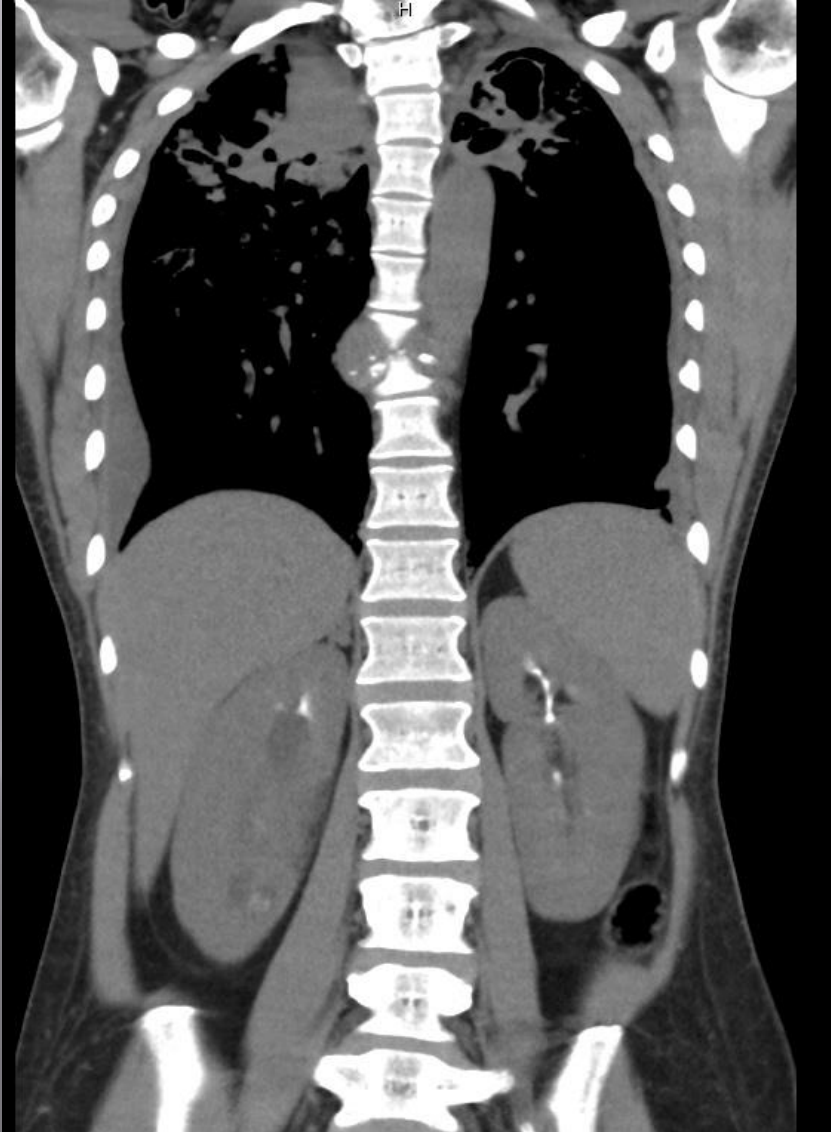
Mimoplicní TBC

Tuberkulóza kostí („tuberkulózní kostižer“)

- nejčastěji v páteři (TBC spondylodiscitida /*Pottova nemoc*/)
- lytická destrukce postižené kosti
- bolest v zádech + systémové příznaky TBC
- vzácněji TBC kloubů (kolenní, kyčelní,...)
- v diagnostice a léčbě se uplatňuje ortopedická chirurgie
- TBC kostí umožňuje dokladovat tuberkulózu ze starověku a pravěku



Mimoplicní TBC



kombinované plicní a
mimoplicní postižení

Vlastní archív



Příznaky TBC

Celkové příznaky:

- připomínají symptomy maligního onemocnění
- bývají i u mimoplicních lokalizací

- Hubnutí
- malátnost, „usychání“, „chátrání“
(viz historické pojmy souchotě, úbytě, a analogicky v jiných jazycích)

Náhlý prudký začátek je v rozporu s TBC

- Subfebrilie až febrilie
 - trvají 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 propoceném prostěradle)

- Dysefekt empirických antibiotik



Plicní příznaky TBC



- **Kašel**

- postupně se zhoršující
- v počátečních obdobích suchý, později často produktivní

- **Dušnost**

- částečně dáno plicním poškozením
- částečně celkovou dekondukcí

- **Hemoptýza**

- v současnosti méně časté
- může být intenzivní
- na podkladě rozvoje kaverny
- Rasmussenovo aneurysma

Diagnostika TBC

První slajd: „Jde o nemoc způsobenou bakterií ze skupiny **Mycobacterium tuberculosis complex**“

Měli bychom tedy prokázat **Mycobacterium tuberculosis complex (MTC)**

- **Ideálně kultivačně**
 - druhová identifikace
 - prokázána životaschopnost bakterií
 - lze určit rezistence k lékům
- **Ev. metodou PCR**
 - standardně nerozliší druhy uvnitř MTC
(to zvládnou jen multipolymerázové PCR testy /*multiplex-PCR*/)
 - problematická kvantifikace
 - částečná možnost určení rezistencí
- **Baciloskopie acidorezistentních tyčí (ART)**
 - nerozpozná MTC oproti atypickým mykobakteriím
 - velmi nízká citlivost
 - může být ze sputa či z histologického vzorku



Diagnostika TBC

Kultivační průkaz či PCR průkaz

+ RTG/klinika



Definitivní případ tuberkulózy

- zaevidovat případ
- léčit pacienta (a izolovat ho)

- RTG/klinika



Problém

- nutno řešit individuálně
- chyba v laboratoři?
 - rozumné je asi opakovat odběr

Baciloskopie ART



- Ze sputa?

- Z histologického materiálu?

(anebo popsána „**Ložiska kaseózní nekrózy, ovšem ART nenacházíme?**“)

Předběžně považovat za TBC a potvrdit kultivačně či PCR



Posoudit podle RTG/kliniky/anamnézy

- Každopádně je přípustné uzavřít jako TBC i bez opory kultivace/PCR



Jasně, typičtější nález pro TBC
být nemůže...

...ale, co když je to pneumonie
v těžkých post-TBC změnách?



Mikrobiologická diagnostika

- Po mikrobiologické laboratoři nutno požadovat vyšetření na mykobakterie, tzv. „vyšetření na BK“
 - sputum, bronchiální aspirát
 - žaludeční aspirát (hlavně u malých dětí - děti sputum polykají a mykobakteria jsou „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 na běžnou flóru

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

Mikrobiologická diagnostika

- Po mikrobiologické laboratoři nutno požadovat vyšetření na mykobakterie, tzv. „vyšetření na BK“
 - sputum, bronchiální aspirát
 - žaludeční aspirát (hlavně u malých dětí - děti sputum polykají a mykobakteria jsou „kyselinovzdorné“)
 - hnis a další materiály u mimoplicních lokalizací
- Oproti běžným patogenům se liší jak zpracování vzorků, tak i podmínky 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

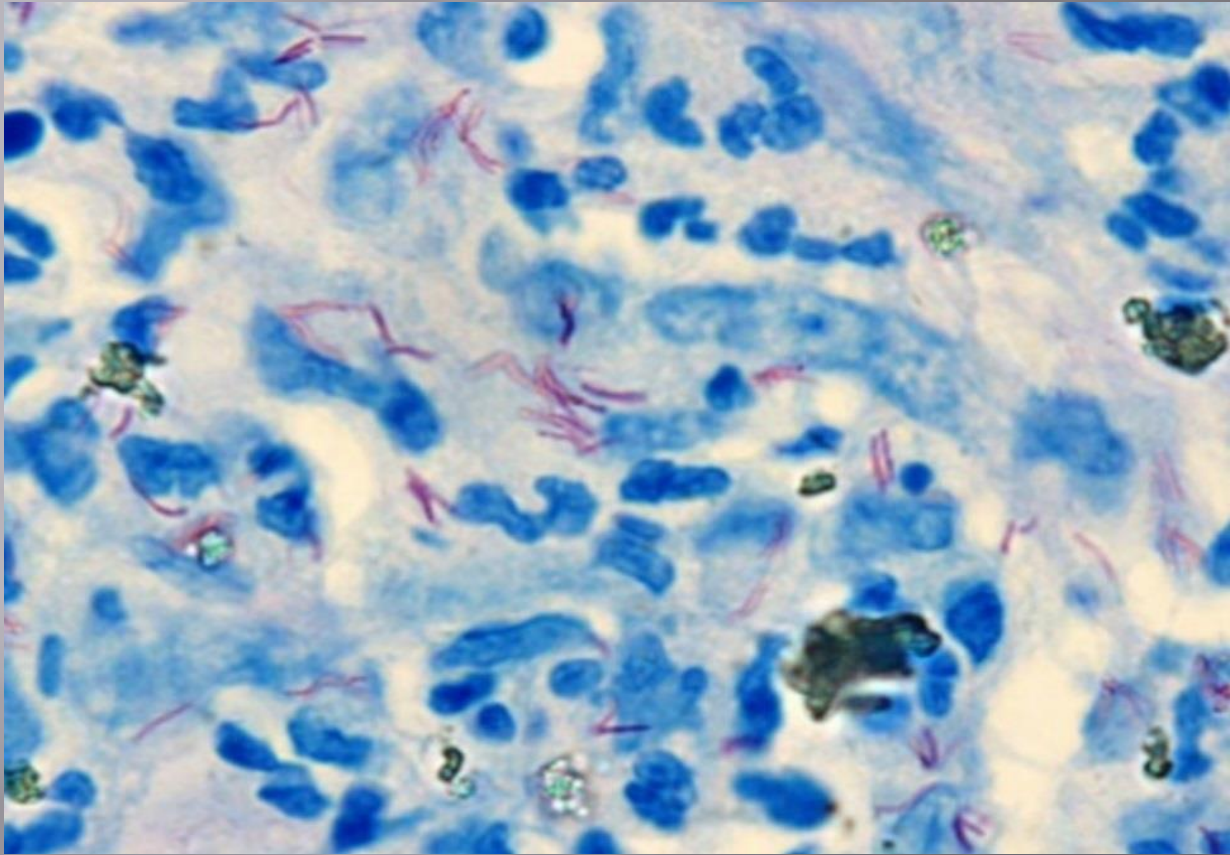
Hodnocení positivity:

1-9 kolonií	napíše se počet kolonií
10-20 kolonií	+
21-100 kolonií	++
nad 100 kolonií	+++

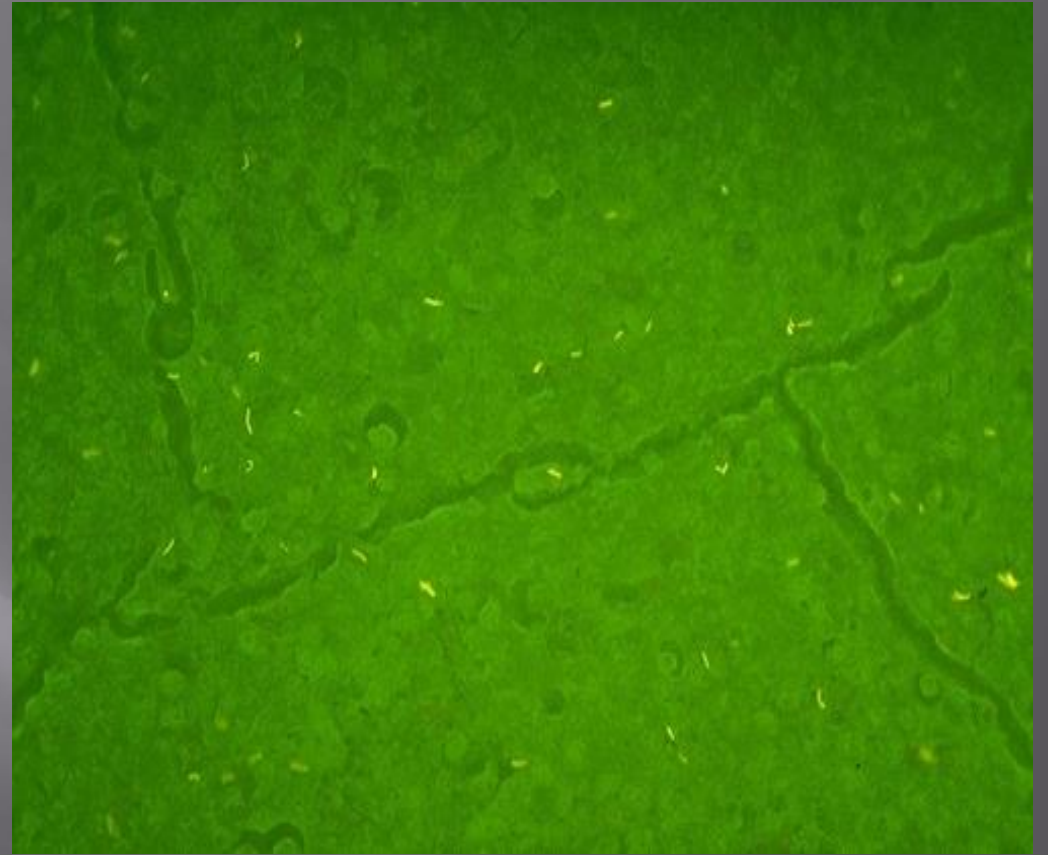
- Druhová identifikace
- Vyšetření citlivostí na antituberkulotika

agar či tuhé selektivní půdy

- Automatizovaný systém BACTEC se na sputum nevyžívá



Ziehl-Nielsonovo barvení

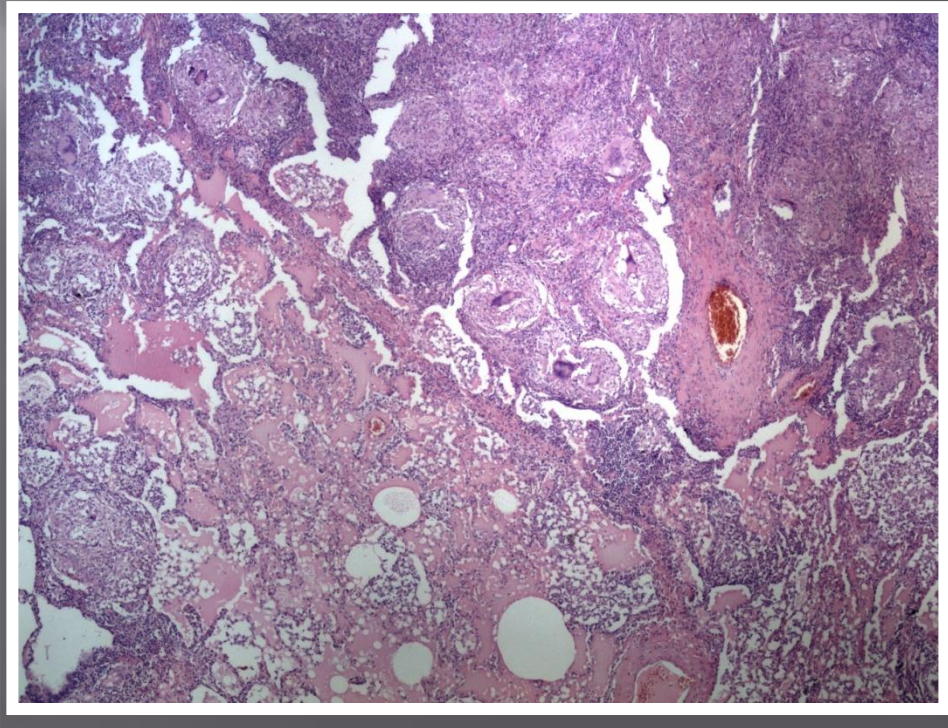
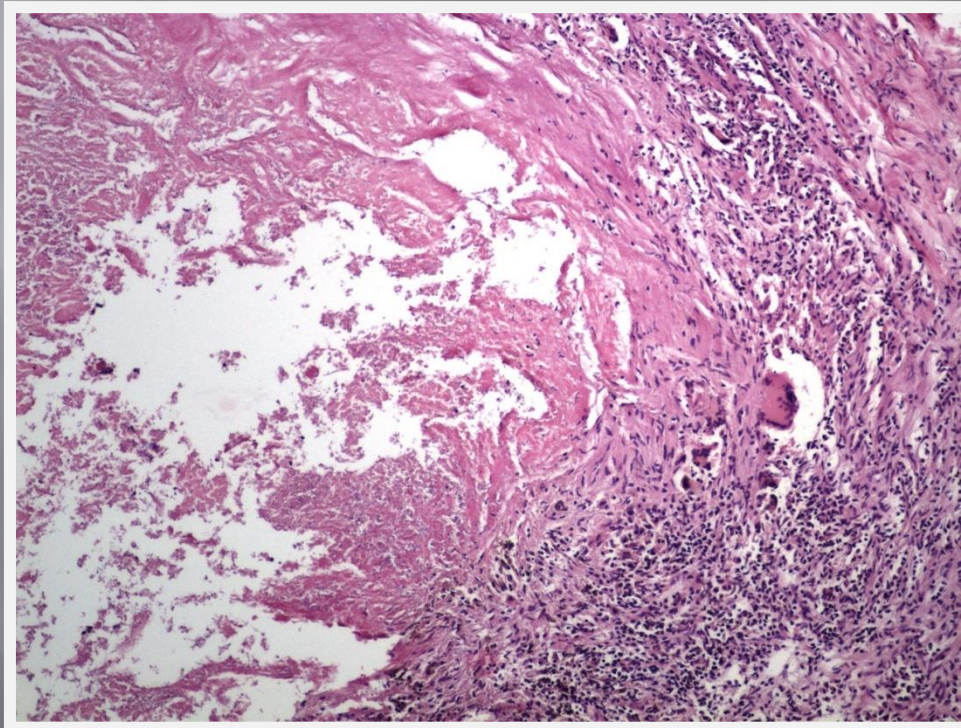


Fluorescenční barvení
auraminem

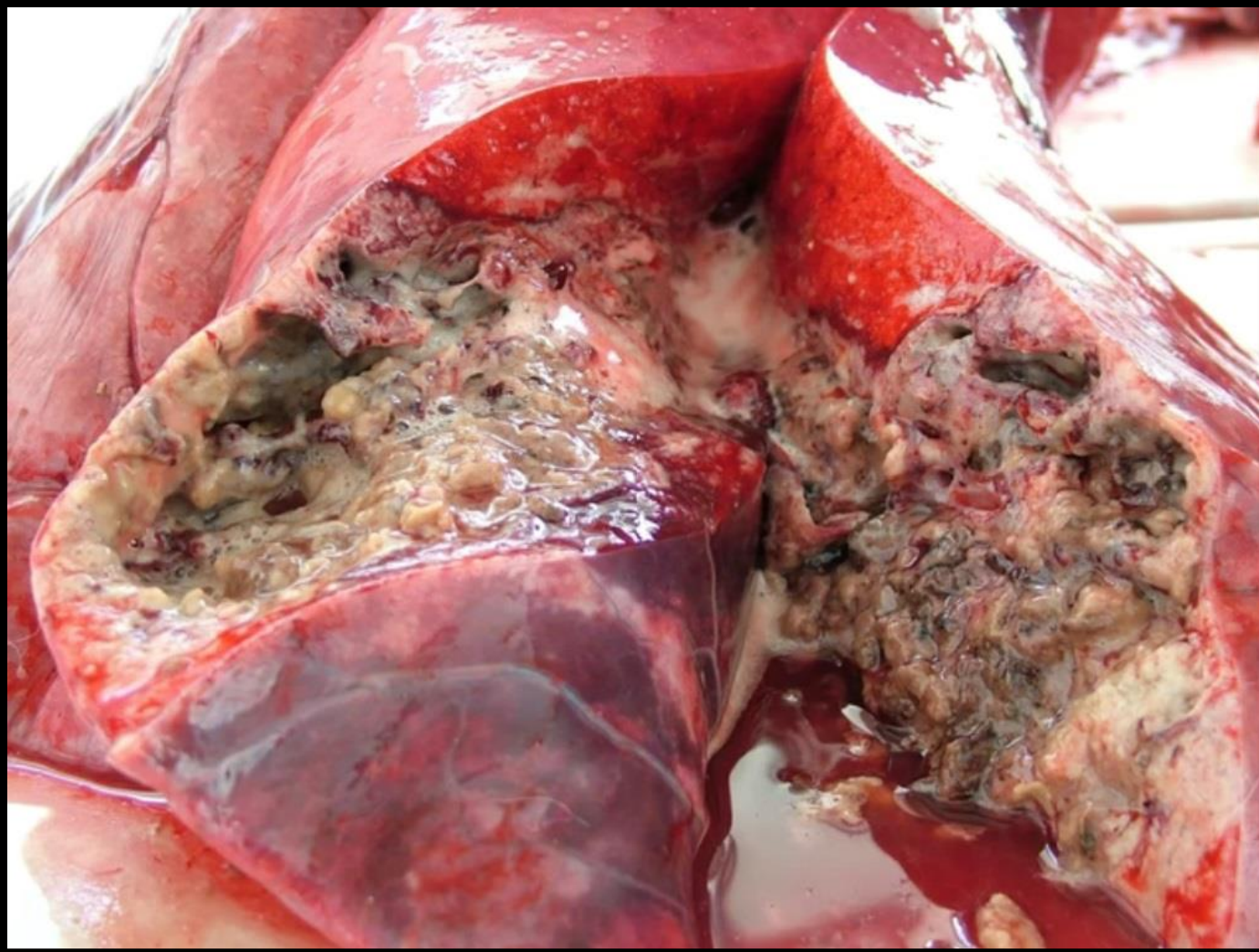
Histologie

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

Typické jsou granulomy a kaseózní (poprašková) nekróza



Pitva



Rozpady a kaseózní hmoty

Google images

Urychlený kultivační průkaz

V současnosti: BACTEC MGIT-960

Automat pro samočinnou kultivaci a diagnostiku

Pozitivita typicky do týdne

- Trochu rychlejší růst mykobakterií
 - protože je použita lepší (tekutá) růstová půda
 - protože je mykobakterií ve vzorku více (jsou v 3D prostoru, ne v 2D na plotně)
 - za negativní lze ale prohlásit až za 42 dní
- Hlavně ale průkaz metabolismu mykobakterií ještě před makroskopickými koloniemi
 - jak: **Systém obsahuje fluorescenční látku inhibovanou kyslíkem. Jak se O₂ mění na CO₂, tak inhibice ustává a projevuje se UV-indikovaná fluorescence.**



Urychlený kultivační průkaz

V současnosti: BACTEC-960 MGIT

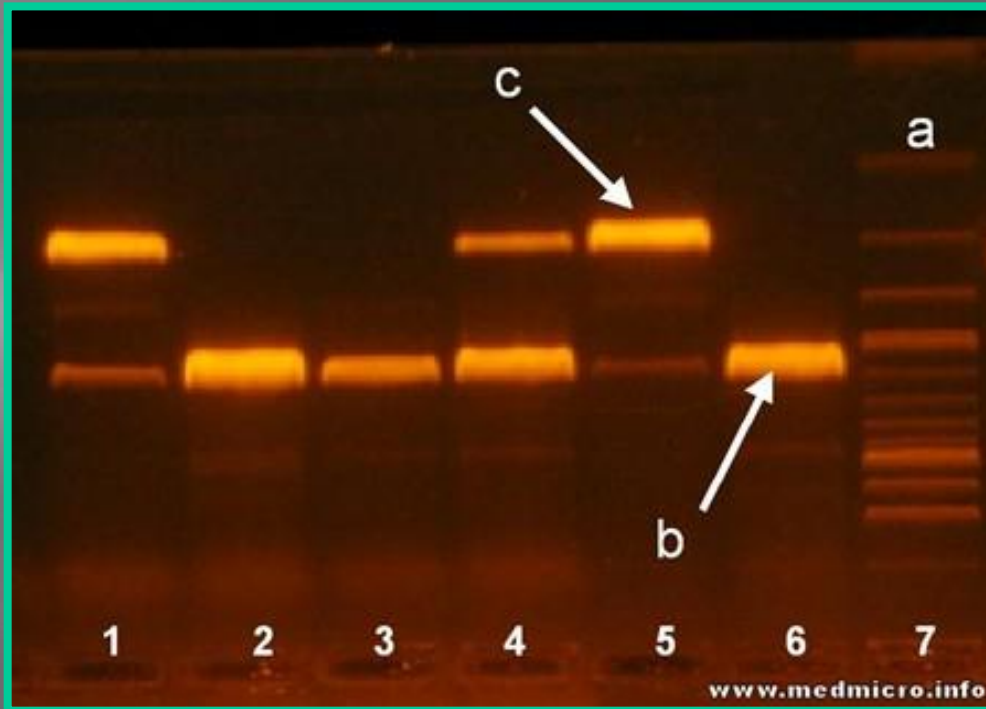
Slabiny:

- **Možnost kontaminace nespecifickou flórou**
 - 2-stupňová dekontaminace:
 - 1) NaOH + N-acetyl-L-cystein
 - 2) přidání ATB směsi PANTA
(*polymyxin B, amfotericin B, kys. nalidixová, trimetoprim, azlocilin*)
 - nutnost ověření signalizované positivity
 - hlásí-li přístroj pozitivitu, je třeba ověřit Ziehl-Nielsen baciloskopií
 - současně se přeočkuje na krevní agar
(*vyroste nespecifická flóra?*)
- **Pracné testování rezistencí**
 - druholiniová AT lze testovat po přeočkování na tuhé půdy

PCR diagnostika

Výrazně urychluje diagnostiku
Velmi senzitivní
Malé riziko kontaminace z prostředí

- Problematická kvantifikace
- Nedokáží odlišit živá mykobakteria od usmrcených



1-4: pacienti
5: poz. kontrola
6: neg. kontrola
7: žebříček

PCR diagnostika

Rozšířené možnosti PCR diagnostiky:

- založeno na PCR amplifikaci cílových fragmentů DNA
- detekční primery:
 - může přimíchávat laborant (in-house metody)
 - jsou v rámci **hardware&cartridge** (dobrá standardizace)

1) Testování rezistencí na AT

- Ne vždy odpovídá fenotypová rezistence genové (většinou ano)

Rezistence na Rifampicin:

- téměř vždy mutace genu *rpoB* (kóduje část DNA-polymerázy)

Rezistence na Isoniazid:

- u 50-95% mutace genu *katG* (kóduje mykobakteriální katalázu, jež aktivuje Isoniazid)



GeneXpert MTB – detekuje rez. na rifampicin
V ČR běžné

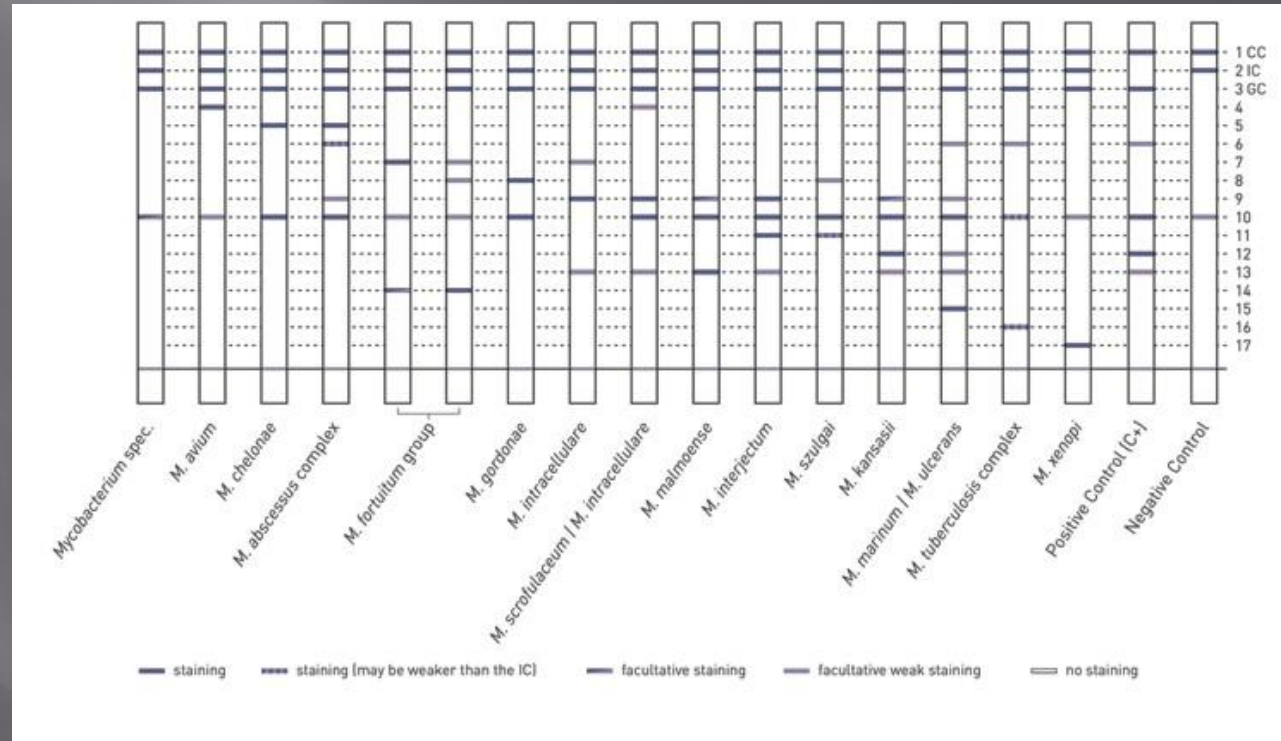
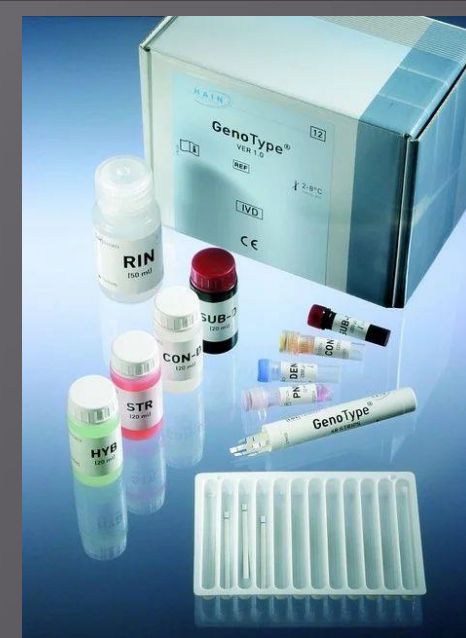
PCR diagnostika

Rozšířené možnosti PCR diagnostiky:

- založeno na PCR amplifikaci cílových fragmentů DNA

2) Přesné druhové určení

- Závislý na sadách DNA primerů
- Komerčně dostupné testy:
 - GenoType Mycobacterium CM (*hlavní sada*)
 - GenoType Mycobacterium AS (*dodatečná sada*)



Diagnostika latentní TBC

- **Tuberkulinový kožní test (dle standardu Mantoux II)**

- Test adaptivní imunity proti M.Tuberculosis
- Popsal Mantoux v roce 1912
- Jde o směs asi 200 antigenů M.tuberculosis/M.bovis/BCG
- **V ČR:** 0,1ml (2TU) tuberkulinu na volární stranu levého předloktí intradermálně
- za 72h se hodnotí průměr vzniklé indurace (**ne zarudnutí**)
- interpretace v různých zemích není jednotná

V ČR:

0-5mm: negativní
6-15mm: slabě pozitivní
nad 15mm: silně pozitivní



Diagnostika latentní TBC

- **Tuberkulinový kožní test (dle standardu Mantoux II)**

V ČR:

0-5mm: negativní

- imunita MTC nezná
- ale může být falešná negativita:
 - těžší defekt spec. Imunity
 - defekt imunity + bouřlivá aktivní TBC

6-15mm: slabě pozitivní

- obvykle postvakcinační pozitivita
- chabá reakce u postinfekční imunity
- zkřížená reakce s mykobakteriózou

nad 15mm: silně pozitivní

- postinfekční imunita

T.j. nevýhody:

- pacient musí přijít 2x
- velká nejistota v měření
- nejednoznačná interpretace naměřeného
- velmi špatná specificita
- nepřiliš dobrá senzitivita
- možnost senzibilizace zkouškou
 - tj. opakovat lze nejdř. za 6T

Význam:

- v rozvojových zemích
- při rozhodování, zda očkovat dítě

Diagnostika latentní TBC

- **IGRA testy (Interferon Gama Release Assays)**

- Dostupné jako Quantiferon GOLD (často) a T-spot-TB (ojediněle)
- Test produkce interferonu gama z T-lymfocytů stimulovaných TBC antigenem
- vyšetřuje se z krve – odběr 3 zkumavek

Nevýhody oproti Mantoux

- mnohem dražší
- závislost na laboratoři

Výhody oproti Mantoux

- není zkřížená pozitivita s BCG vakcinací
(ale s některými mykobakteriózami ano:
M.Kansasi, M.Szulgai, M.Marinum)
- závislost na laboratoři
- daleko lepší standardizace
- pacient přijde jen 1x

Společné nevýhody s Mantoux

- není jisté, jde-li o latentní či aktivní TBC
- rozpaky, co si počít s pozitivním výsledkem

(nejen) Můj názor:

→
Vyšetřujte IGRA jedině, jste-li odhodláni nasadit chemoprophylaxi v případě positivity.



Boj s TBC

DOTS (directly observed therapy, short-course)

„Špatná epidemiologická situace TBC je hlavně vinou špatného managementu“

Karel Stýblo 1921-1998

Hlavní stratég boje s TBC

Zformoval moderní epidemiologii TBC

Zformoval strategii DOTS

Většinu profesních aktivit měl v Tanzánii a dalších zemích Afriky

1982 – zlatá medaile institutu Roberta Kocha

1998 – navržen na Nobelovu cenu, ale zemřel před hlasováním komise

- 1) Boj s TBC musí být podporován všemi úrovněmi vlády a adekvátně financován
- 2) Mikrobiologický průkaz TBC
- 3) Standardizované léčebné režimy 6-9M. První 2M pod dohledem zdravotnického pracovníka (nebo pracovníka komunitní péče)
- 4) Vyřešené dodávky léků
- 5) Standardizovaný systém hlášení a sledování efektu léčby

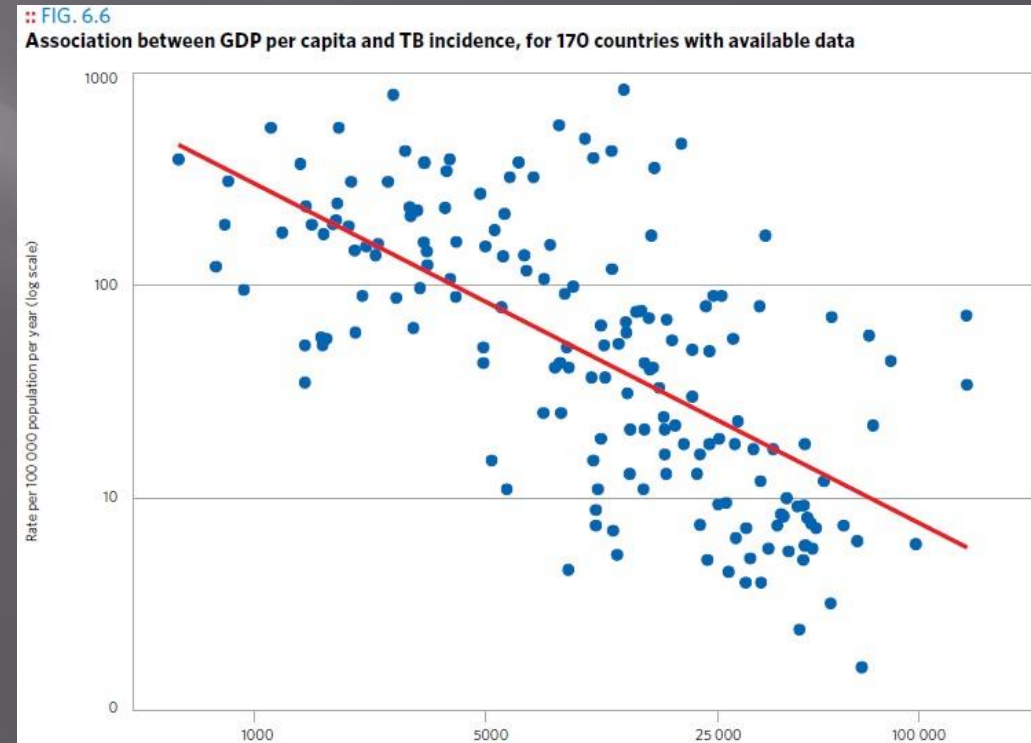
Přijato 120 států (někdy fakticky, někdy jen deklarativně)

Boj s TBC

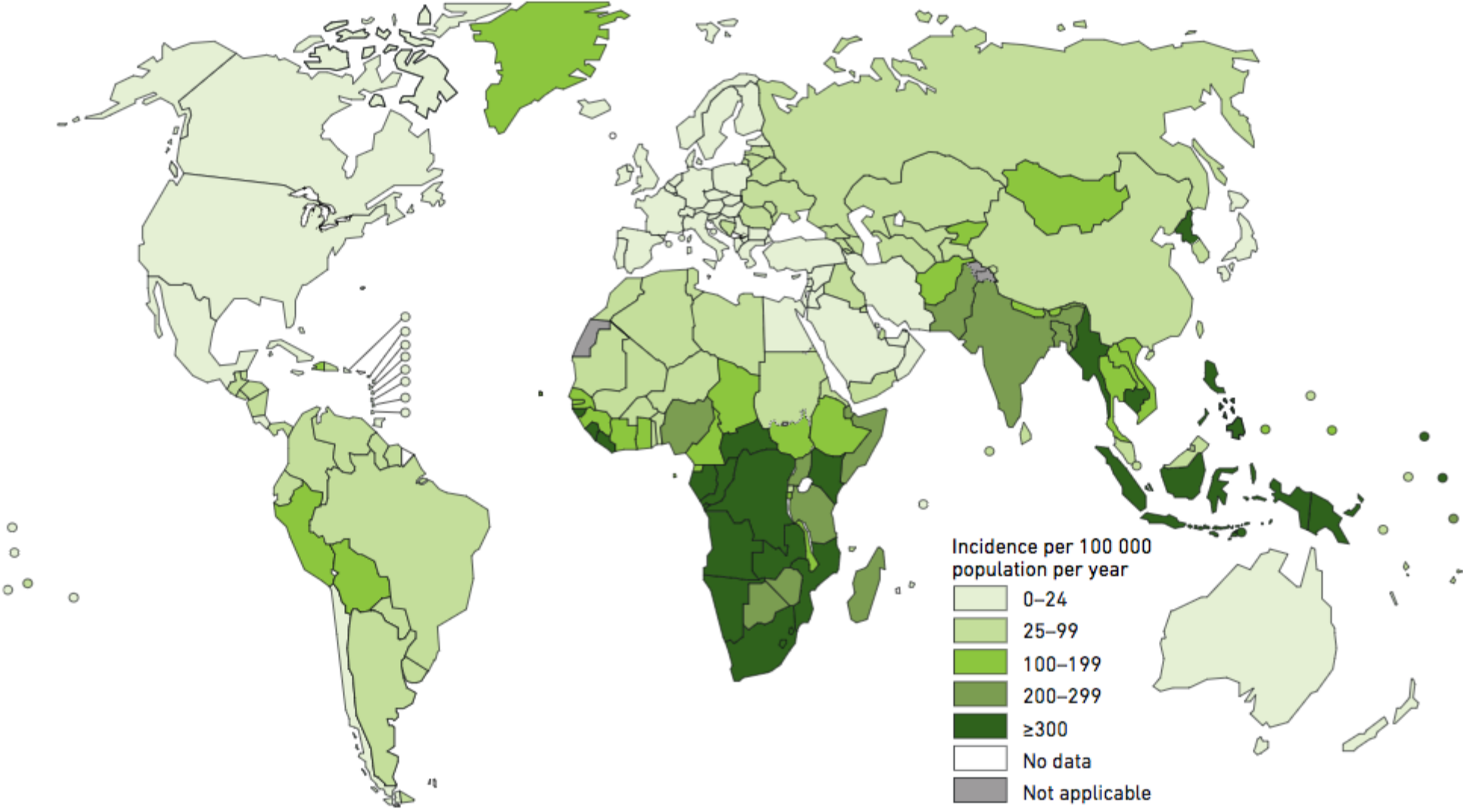
Problematické body zvláštního zájmu WHO:

- Multirezistentní TBC - MDR-TB(C)
 - Management MDR-TB popsán jako strategie DOTS-plus
- TBC u HIV+ osob
- Devastující chudoba jako následek TBC

Obecně: čím chudší stát, tím vyšší incidence TBC
(ČR – HDP na obyv. cca 42000 dolarů, Katar 90000, Rusko 28000, Ukrajina 13000)



Estimated TB incidence rates, 2017



Boj s TBC v ČR

1919 – 1950 Masarykova liga proti tuberkulóze

- 1) propagačně-výchovné aktivity
- 2) péče o nemocné a zakládání léčeben
- 3) prevence TBC infekce

Úmrtnost na TBC

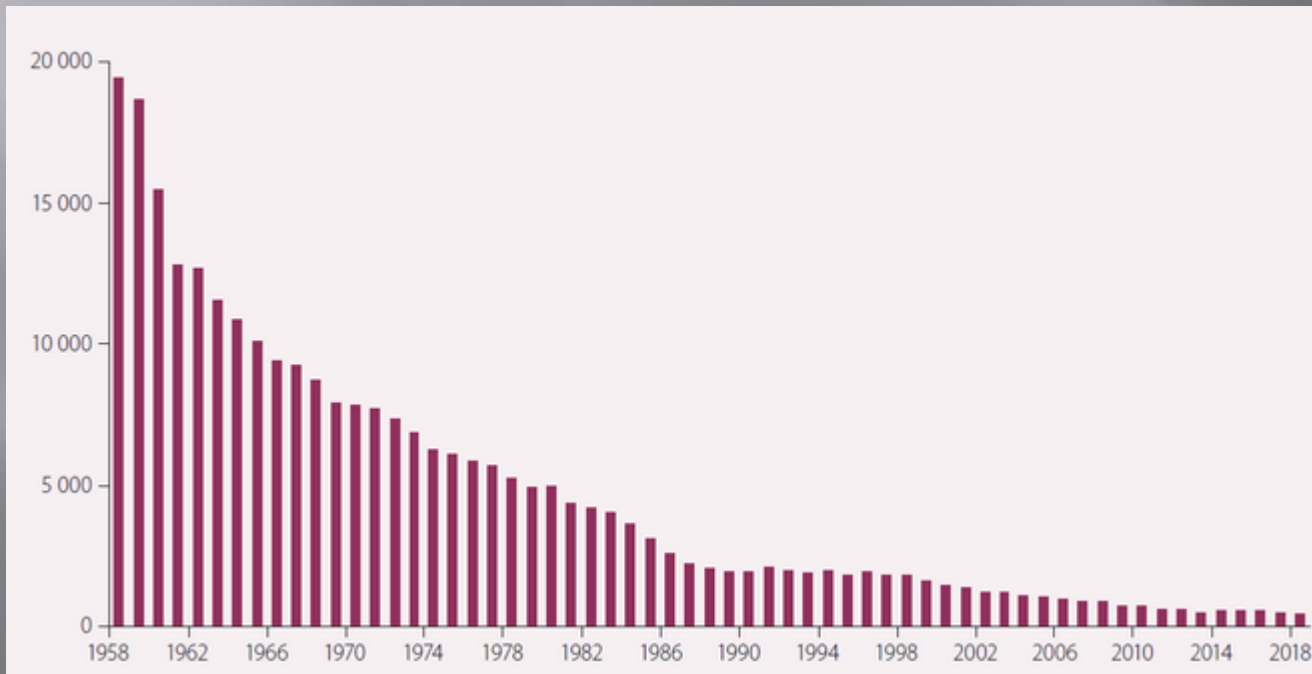
17. století -	Evropa	750/100 000
1918 -	Československo	360/100 000
1919 -	Masarykova liga proti tbc	
1940 -	Československo	140/100 000
1948 -	povinné hlášení	
1953 -	povinná kalmetizace	
1968 -	eradikace tbc u skotu	
2003 -	Česká republika	0,5/100 000
2011-		0,2/100 000



Boj s TBC

Vývoj notifikace TBC v ČR

„notifikace“ = počet hlášených případů



Zdroj: ÚZIS ČR

<https://tbc.uzis.cz/>

- skvělý zdroj interaktivních epidemiologických dat pro ČR

Rok 2020:

incidence 3,2 / 100000
t.j. 368 případů

Rok 2019:

incidence 4,3 / 100000
t.j. 464 případů

Rizikové skupiny

Výskyt TBC klesá, ale ne u všech skupin obyvatelstva. Proto stoupá relativní význam rizikových skupin.

- 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



Rostovská oblast, Rusko

hlášení TBC v ČR

- **ÚZIS vede registr TBC (RTBC)**

- **Dvě podsložky:** 1) povinné hlášení TBC/mykobakterióz

- Hlásí lékař, který zahájil léčbu
- Pokud léčba zahájena nebyla, tak hlásí lékař, který TBC/mykobakteriózu zjistil

- 2) ISBT (infor. Systém bacilární TBC)

- Zapojeny laboratoře
- Hlásí pozitivní výsledky

Nesoulady řeší Národní jednotka dohledu nad tuberkulózou (NJDTB)

- **Lze elektronicky:** <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--ochrana-verejneho-zdravi--registr-tuberkulozy>
- Častěji přes tiskopisy krajské hygienické stanice (KHS)

Kategorizace

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

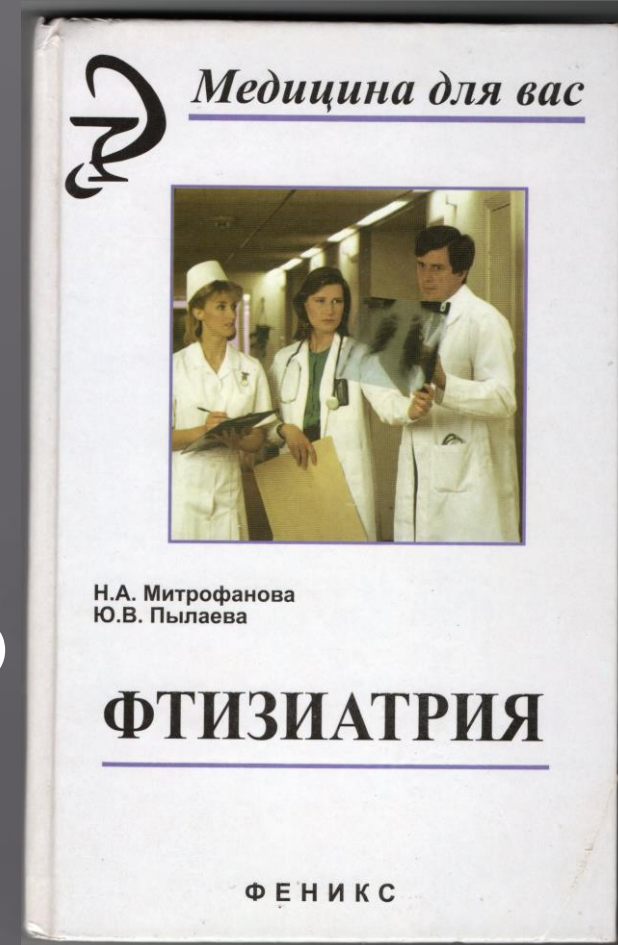
např.: Tuberkulóza plic, Kpoz, Mneg, **dříve neléčen**, HIV neg.

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

Zápis typu:
TBC plic 0(R)/-

...taky nepoužívejte ☺



Vakcinace

- Živá očkovací látka, „oslabený“ kmen *Mycobacterium bovis*
- Historicky nejpoužívanější očkovací látka
- Užívá se ve 163 státech světa
- Užíváno buď **plošně** nebo **selektivně** (doporučeno pro země s inc. pod 20/100000)
- Rozhodně nepřeočkovávat !
- Do ČR se dováží bulharský preparát

Výhody:

- Dobrá (80%) ochrana před hematogenním šířením (tzn. proti miliární TBC a TBC mening)
- Chrání děti
- Částečně chrání před mykokakteriózami a leprou

Nevýhody:

- Nechrání dospělé
- Přenosu infekce zabraňuje minimálně
- Riziko reaktivace BCG mykobakterií
- Relativně časté komplikace očkování
- U dětí komplikovala očkovací kalendář

BTW:

- Lze použít za účelem imunostimulace
 - U dospělých při léčbě Ca. moč. měchýře in situ

Selektivní vakcinace

- V ČR roku 2009 zrušeno přeočkování a roku 2010 plošná vakcinace
 - Tj. od r. 11/2010 se očkuje selektivně
 - 1) novorozenci ve zvýšeném riziku TBC
 - do 6T věku dítěte
 - 2) starší děti na vyžádání rodičů
 - v tom případě ale napřed Mantoux test (a vakcinace jen při 0-5mm)
 - termínově tak, aby se nemusela odsouvat jiná očkování

Hodnocení zvýšeného rizika novorozence:

- dotazník vyplňovaný ještě v porodnici

- Dítě nebo člen domácnosti se narodili nebo souvisle pobývali v zemi s incidencí TBC nad 40/100000
- Člen domácnosti měl aktivní TBC
- Člen domácnosti má akt. TBC a je již více než 2M léčen
- Byl kontakt s nemocným s TBC, ale nebyl to člen domácnosti
(? Týká se domácích porodů ?)

Selektivní vakcinace

- V ČR roku 2009 zrušeno přeočkování a roku 2010 plošná vakcinace

- Tj. od r. 11/2010 se očkuje selektivně

1) novorozenci ve věku 0-11 měsíců (včetně TBC)

- do 6T věku

2) starší děti na vyžádání

- v tom případě

- termínově

Může být situace, kdy má matka (otec, sourozenec) čerstvou TBC (tzn. méně než 2M)

- ne „zvýšené riziko nákazy“, ale „skoro jistota nákazy“
- nemá smysl koinfekce M.tuberculosis a M.bovis-BCG
- v této situaci indikována AT-chemoprolaxe
- po 3M Mantoux test
 - pozitivní: nedělat nic
 - negativní: očkovat

Hodnocení zvýšeného rizika

- dotazník vyplňovaný ještě v porodnici

- Dítě nebo člen domácnosti se narodili nebo souvisle pobývali v zemi s incidencí TBC nad 40/100000
- Člen domácnosti měl aktivní TBC
- Člen domácnosti má akt. TBC a je již více než 2M léčen
- Byl kontakt s nemocným s TBC, ale nebyl to člen domácnosti (? Týká se domácích porodů ?)

AT-Chemoprophylaxe

- **Léčba latentní TBC – nikoliv aktivní TBC!**
- Monoterapie nebo Dvojterapie
 - 6M izoniazid (+pyridoxin) -- nejčastější
 - 4M rifampicin
 - 3M izoniazid+rifampicin
- Jsou indikace u dětí i u dospělých (na rozdíl od vakcinace)
- Žádná indikace není zákonem povinná

- **Základní indikace u dětí:**

- a) Novorozenec ve velmi vysokém riziku TBC (*viz předchozí slajd*)
- b) Starší děti (po 1M) po úzkém kontaktu s TBC
 - **neočkované:** bez dalších podmínek
 - **očkované:** pokud mají poz. mantoux test nebo IGRA test

Musí být splněna podmínka, že TBC kontakt neměl MDR-TBC

(to se pak chemoprophylaxe neprovádí)

AT-Chemoprophylaxe

- **Léčba latentní TBC – nikoliv aktivní TBC!**
- Monoterapie nebo Dvojterapie
 - 6M izoniazid (+pyridoxin) -- nejčastější
 - 4M rifampicin
 - 3M izoniazid+rifampicin
- Jsou indikace u dětí i u dospělých (na rozdíl od vakcinace)
- Žádná indikace není zákonem povinná

• Indikace u dospělých

Obecně: osoba s latentní TBC ve vysokém riziku aktivace infekce

Zavedené indikace:

- před zahájením léčby blokátory TNF- α
- před transplantacemi
- HIV pozitivní
- pac. na hemodialýze

Dále by se mělo nabízet úzkým kontaktům s aktivní TBC

- za 8-12 týdnů od kontaktu
- jen při poz. IGRA testu

Léčba aktivní TBC

- **TBC se léčí antituberkulotiky (AT) a také trošičku chirurgicky**
- **postavení chirurgie**
 - 1) Resekce neověřeného ložiska, které až poté zhodnoceno jako TBC
 - nezávisle na tom podáváme AT
 - 2) Léčba komplikací
 - stejné indikace jako u non-TBC nemocí
 - /jinak neřešitelný PNO, rozsáhlá destrukce plíce/
 - lépe až po skončení AT léčby
 - 3) Korekční zákroky u mimoplicní TBC
 - hlavně TBC kostí/klobů
 - 4) Lokalizované formy XDR-TB
 - přísně individuálně
- **Velmi se bojíme rozvoje rezistencí**
 - proto vždy zahajováno alespoň 3-kombinací (a u MDR-TB 5-kombinací)

Léčba aktivní TBC

TBC je pomaloběžná infekce

- Léčba trvá alespoň 6 měsíců (a u MDR-TB mnohem déle)
- Rozdělená na **iniciální fázi** (obvykle 2M) a **fázi pokračovací** (4M)
- AT preferenčně denně, případně 3x týdně (*režimy 2x týdně nepoužívat*)

V ČR za **povinné hospitalizace**. ☹
(jinde v Evropě obv. ambulantně)

U spolupracujících osob ambulantně



film Učitel tance

Léčba citlivé TBC

Antituberkulotika 1.linie

Isoniazid (INH, H)

- baktericidní, na všechny populace
- Rychlá debacilizace
- Nutno kombinovat s Pyridoxinem

Rifampicin (RMP /ev. RIF/, R)

- hlavně na rychle se množící
- ale i na perzistující/dormantní
- četné interakce (stimuluje cytochrom P450),
- barví tělní tekutiny do žluta, hepatotoxický

Pyrazinamid (PZA, Z)

- hlavně na perzistory v makrofázích
- umožňuje podávat léčbu „jen“ 6M (jinak je nutná alespoň 8M léčba), hepatotoxický

Etambutol (EMB, E)

- bakteriostatický, zesiluje efekt INH a RMP

Zdaleka nejsilnější
(proto rezistence zamrzí)

Antituberkulotika kolísající mezi 1. a 2. linií

Streptomycin (STM, S)

- parenterální (i.m. nebo i.v.)
- dobře proniká do CNS
- nelze použít v těhotenství

Rifabutin, Rifapentin

- Blízce příbuzné rifampicinu, ale:
 - méně interakcí
 - dražší
 - vhodný u pac. na jiných komplik. léčebných schématech (typicky léčba HIV)

Léčba citlivé TBC

Standardní režim běžného případu TBC:

2M HRZE / 4M HR + *pyridoxin*

iniciální fáze pokračovací fáze

Režim u recidiv TBC

(resp. u pac., kteří již byli dříve léčeni antituberkulotiky)

2M HRZES & 1M HRZE / 5M HRE

iniciální fáze pokračovací fáze

Léčba citlivé TBC

Standardní režim běžného případu TBC:

2M HRZE / 4M HR + *pyridoxin*

iniciální fáze / pokračovací fáze

Specifická situace – TBC mening:

2M HRZS / 4M HR

Specifická situace – pac > 80 let:

2M HRE / 4M HR

Režim u recidiv TBC

(resp. u pac., kteří již byli dříve léčeni antituberkulotiky)

2M HRZES & 1M HRZE / 5M HRE

iniciální fáze / pokračovací fáze

Léčba citlivé TBC

Dávkování antituberkulotik:

	užívání denně (mg/kg):	užívání 3x týdně (mg/kg):
Isoniazid (H)	5 (4-6); max 300mg	10 (8-12); max 900mg
Rifampicin (R)	10 (8-12); max 600mg	10 (8-12); max 600mg
Etambutol (E)	15 (15-20); max <i>ndef.</i>	30 (25-35); max <i>ndef.</i>
Pyrazinamid (Z)	25 (20-30); max <i>ndef.</i>	35 (30-40); max <i>ndef.</i>
Streptomycin (S)	15 (12-18); max <i>ndef.</i>	15 (12-18); max 1000mg

Pozn 1: U dětí mohou být dávkování jiná.

Pozn 2: Experimentální vysokodávková dávkování Rifampicinu:

- až 32mg/kg (max 2400mg)
- podle metanalýz účinnější a přesto bezpečné a dobře tolerované

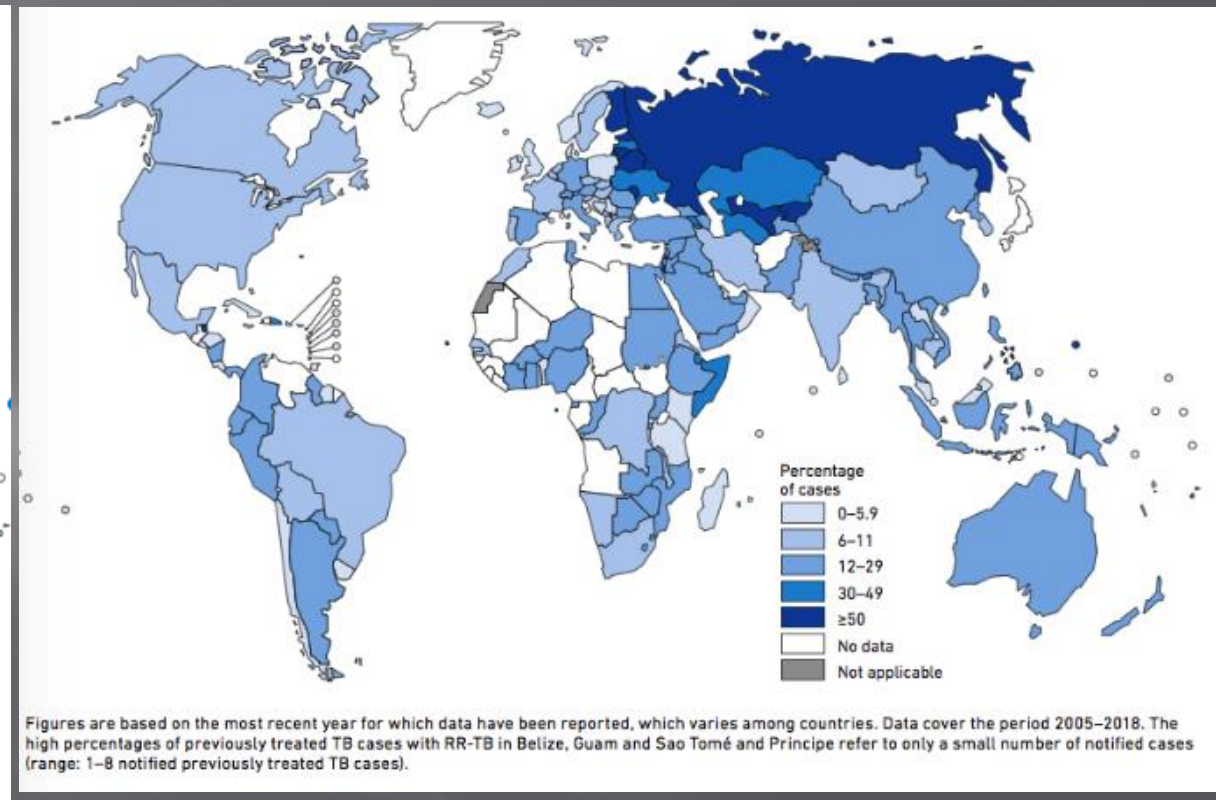
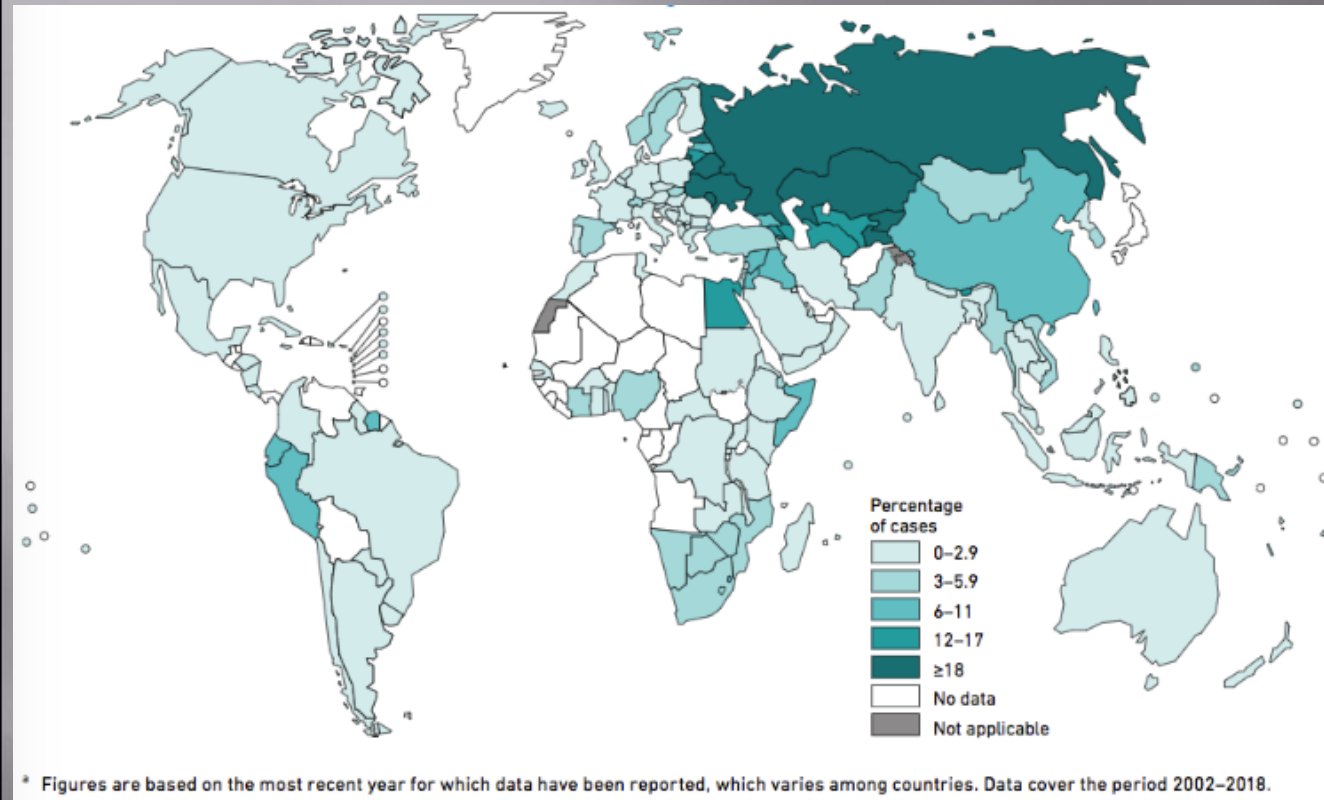
Pozn 3: U MDR-TB někdy „vysokodávkovaný isoniazid“: 10-15mg/kg

Léčba rezistentní TBC

- **monorezistentní**
- **polyrezistentní**: rezistentní na více než 1 lék, ale alespoň jeden z INH či RMP funguje
- **multirezistentní (MDR-TB)**: rezistentní na INH+RMP
- **extenzivně multirezistentní (XDR-TB)**: rezistentní na INH+RMP+fluorochinolony+alespoň jeden i.v. aminoglykosid

V ČR se MDR-TBC léčí jen na plicní klinice ve FTN v Krči

Léčba rezistentní TBC



Procento MDR-TB mezi případy TBC

Procento MDR-TB mezi případy TBC u dříve léčených pacientů

Léčba rezistentní TBC

Poslední léčebný standard WHO je z roku 2018

Monorezistence na INH: 6M REZ & uvážit přidání fluorochinolonu (Fq)
...a vyloučit rezistenci na rifampicin

Monorezistence na RMP: Režimy jako u MDR-TB plus isoniazid

Polyrezistence s RMP: dtto

MDT-TB (ale nikoliv XDR-TB)

- Buď individualizovaný dlouhý režim (18-20M)
- Nebo standardizovaný zkrácený režim (9-12M)

XDR-TB Individualizovaný dlouhý režim a uvážit chirurgický zákrok

Léčba rezistentní TBC

Zkrácený režim MDR-TB („Bangladéšský režim“)

Předpoklady:

- dospělý pacient
- nejde o XDR-TB
- v minulosti nedostával AT léčbu déle než 1M
- Není těhotná
- nejde o miliární TBC ani o meningeální TBC

Km	kanamycin
Mfx	moxifloxacin
Cfz	clofazamin
Eto	ethionamid
Z	pyrazinamid
E	etambutol
Hh	vysokodávkovaný isoniazid

4–6M Km–Mfx–Cfz–Eto–Z–E–Hh / 5M Mfx–Cfz–Z–E

iniciální fáze

pokračovací fáze

Léčba rezistentní TBC

Dlouhý režim MDR-TB a XDR-TB

Úvodem:

- Široké užití druholiniových antituberkulotik
- Ta jsou seskupena do skupin A,B,C.
- Preference čistě perorální léčby

Algoritmus:

- 1) Co nejvíc léků z A (tj. max. 3).
- 2) 1-2 léky z B
- 3) Zbytek z C, tak aby celkově bylo 5 antituberkulotik

Iniciální fáze alespoň 6M (v nemocnici)

V pokračovací fázi alespoň 4 léky, žádný parenterální

A:

Levofloxacin (Lfx) NEBO Moxifloxacin (Mfx)
Bedaquilin (Bdq)
Linezolid (Lzd)

B:

Clofazimin (Cfz)
Cycloserin (Cs) NEBO Terizidon (Trd)

C:

Etambutol (E), Delamanid (Dlm)
Pyrazinamid (Z)
Imipenem-cilastatin NEBO Meropenem
Amikacin (Am) NEBO Streptomycin (S)
Ethionamid (Eto) NEBO Prothionamid (Pto)
Kys. P-aminosalicylová (PAS)

Léčba rezistentní TBC

Dlouhý režim MDR-TB a XDR-TB

Úvodem:

- Široké užití
- Ta jsou ses
- Preference

Algoritmus:

- 1) Co nejvíc lék
- 2) 1-2 léky z B
- 3) Zbytek z C,

Iniciální fáze alespoň 6M (v nemocnici)

V pokračovací fázi alespoň 4 léky, žádný parenterální

Děkuji za pozornost !



(Mfx) NEBO Moxifloxacin (Mfx)
(M)

(M)
NEBO Terizidon (Trd)

Delamanid (Dlm)

Pyrazinamid (Z)

Imipenem-cilastatin NEBO Meropenem

Amikacin (Am) NEBO Streptomycin (S)

Ethionamid (Eto) NEBO Prothionamid (Pto)

Kys. P-aminosalicylová (PAS)