

TUBERKULOS

Kliniska aspekter



Judith Bruchfeld
Anne Tideholm Nylén
Ulvsunda

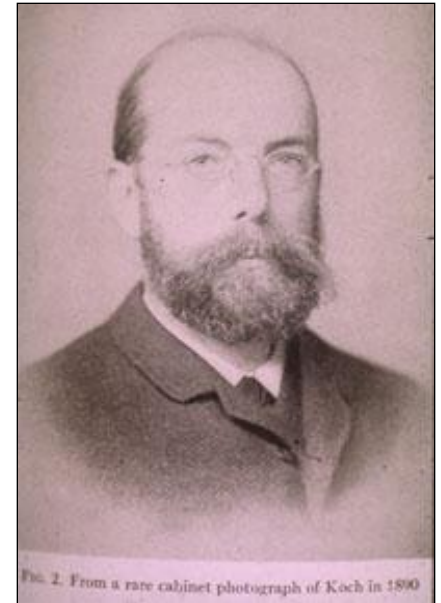
2011

Föreläsning i stora drag

- Patogenes ur ett kliniskt perspektiv
- Pulmonell tbc
- Extrapulmonell tbc
- Utredningsgång/diagnos
- Fall

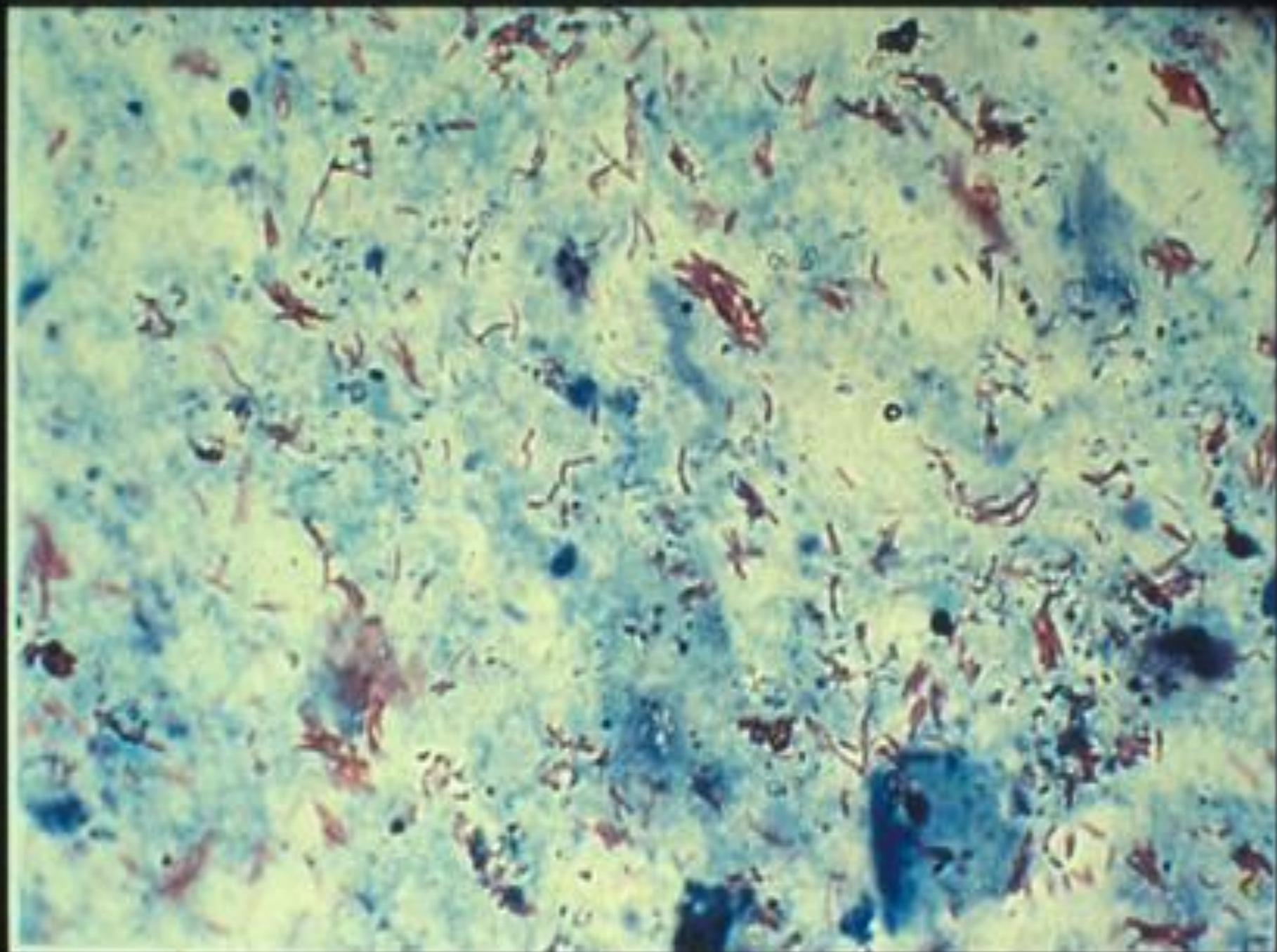
Tuberkulos

- Forntida sjukdom
- Robert Koch upptäckte tuberkulosbakterien och samband med tbc 1882
- Human tbc orsakas av medlemmar i *M. tuberculosis* komplexet, ffa. *M. tuberculosis*.

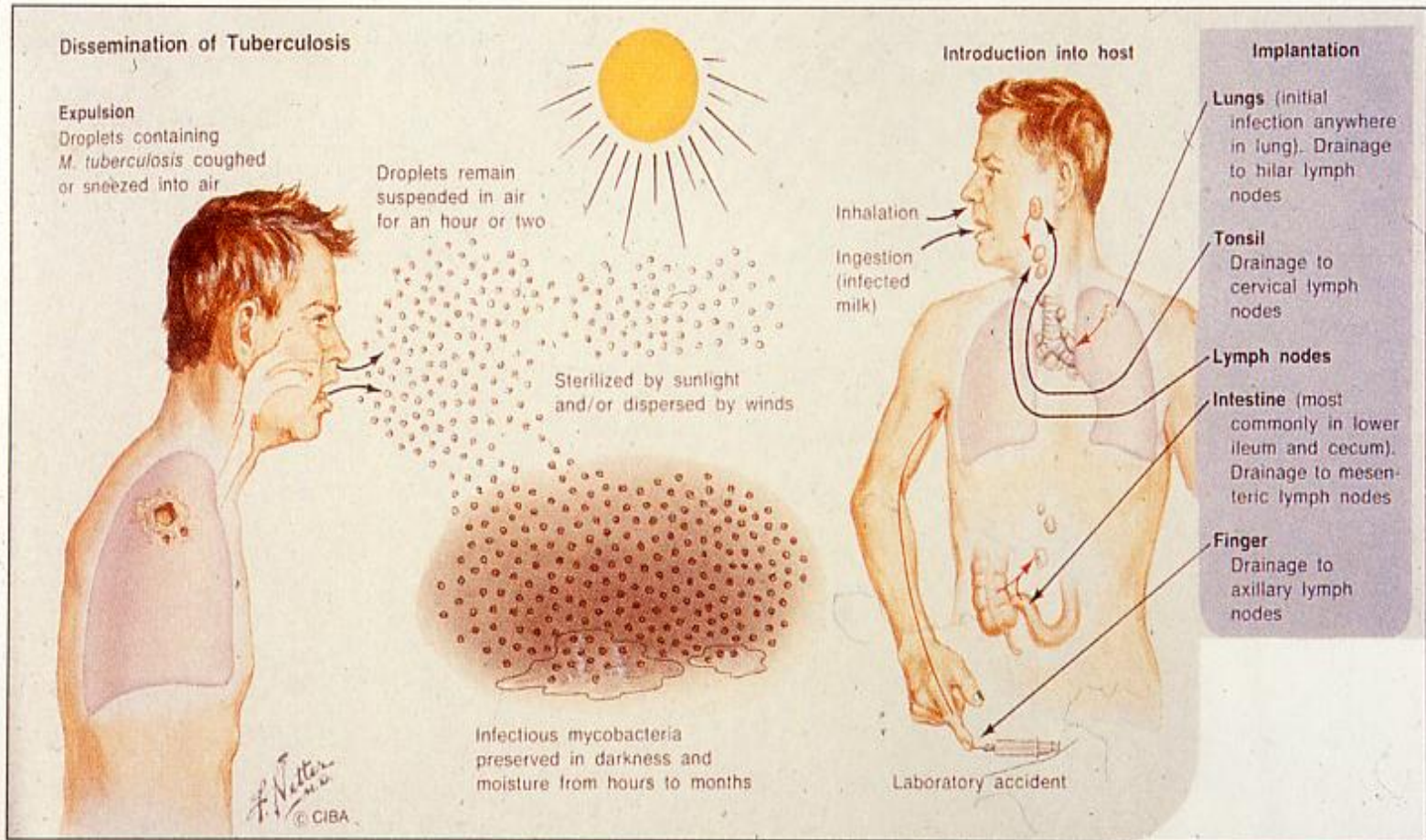


Lungtbc (PTB)

- Utgör vid normalt immunstatus huvuddelen (ca 70 % av all tuberkulos hos vuxna)
- Smittsam form ffa. där tuberkulosbakterier kan påvisas i upphostningsprov (sputum) vid direkt- mikroskopi= "direkt-positiv PTB (5000-10000 bakterier/ml)
- Hosta, nysning etc. → aerosol → inhalation → infektion
- I undantagsfall även spridning vid aerosol som kan uppkomma vid ex obduktion, dränering och rengöring av abscess (högtrycksspolning)



Transmission of tuberculosis



Transmission och Patogenes

Små droppar som kan nå lung alveoler (1-2 μm)
innehållande 1-3 tuberkel baciller

↓
införlivas av icke immuna
alveolära makrofager (AM)

↙
ingen infektion

(inneboende microbicid förmåga,
nedsatt bakteriell virulens)

↘
bakteriell proliferation
i AM

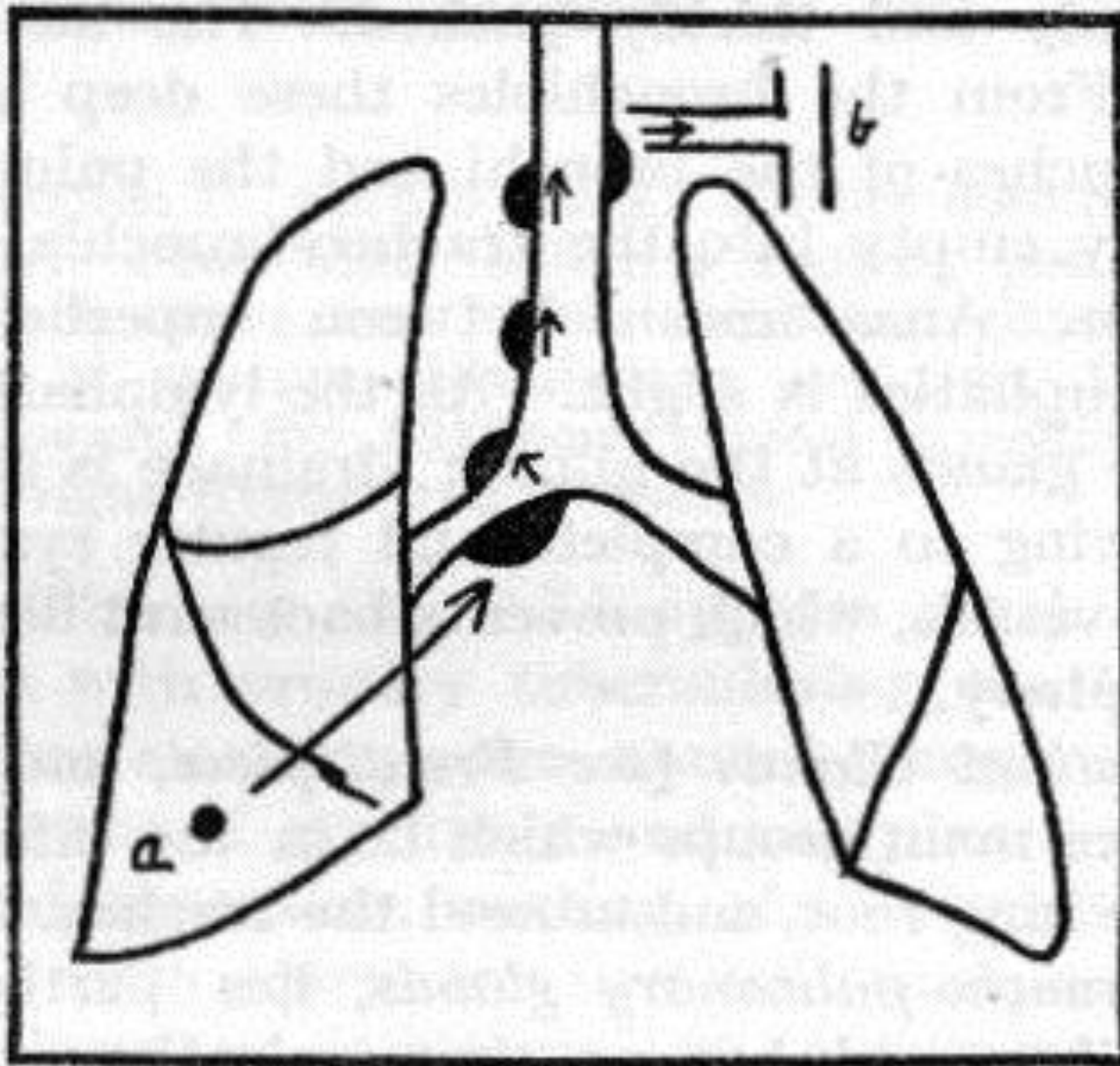
Transmission och Patogenes

- AM avdödas, bakterier frisätts → nya AM och perifera blod monocyter migrerar till infektionsfokus (ofta beläget subpleuralt och lungornas mellanzon → primär-komplex → bakterier sprids till hilus-lymfkörtlar och därifrån hematogent till framförallt



1. Lunglober apikalt
2. Njurar
3. Ben-ändplattor
4. Kotor
5. Hjärnhinnor

Dorothy
Price:
Tuberculosis
in childhood,
Bristol 1948

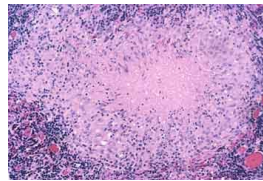


14.—Diagram showing lymphatic drainage from (a) primary focus
(b) thoracic duct, via the mediastinal lymph-glands.

Transmission och Patogenes

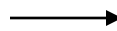
- Immun svar hos värd ffa genom makrofag och lymfocyt cell-linjer

kraftfull cellulär aktivering
innefattande cell-medierad immunitet
och vävnads-överkänslighetsmekanismer



Granulom bildning, solida tuberkler
Bakteriell proliferation upphör
Primär lesion och fjärr -
foci tillbakabildas= **latent tbc (85-90%)?**
Positivt PPD (IGRA?) 2-8 veckor
efter smittotillfälle eller vid provtagning
i samband med screening

Otillräckligt immunsvår
Primär progressiv pulmonell
eller extrapulmonell sjukdom



Endogen reaktivering
(post-primär tuberkulos)

Exogen reinfektion



10-15% vid
immun-
kompetens
5-10% inom
2-(5) år
5% senare

Arvid Wallgrens tbc-tidtabell

Wallgren A. The time table of tuberculosis. Tubercle 1948;29:245-51



- Primär sjukdom oftast asymptomatisk
- Om kliniska manifestationer vanligen en tidtabell med tidiga manifestationer i form av:
 1. Feber, fördröjda överkänslighetsfenomen såsom erytema nodosum och artrit (Poncet's artrit- vanligen poly-artrit engagerande stora leder)
 2. Pleural tbc och skelett-tbc inom det första året efter primär infektion
 3. Urogenital tbc typ-exempel på sen manifestation
- Hos barn kan lungförändringar vid primär sjukdom ses och då ofta lokaliserad till mellan eller underlober
- Lymfkörtel-tbc relativt tidig manifestation, ses därför oftare hos yngre individer i endemiskt område

Risk för tuberkulös infektion

Faktorer som påverkar risk för infektion:

- Utfall av direktmikroskopi sputum (direkt-positiv eller negativ)
- Typ av kontakt: hushålls -eller tillfällig, expositionstid, lokalförhållanden
- Ålder hos kontakt
- Immunstatus

Predisponerande faktorer för progress från tbc-infektion till klinisk sjukdom

Ökad risk:

- Barn < 5 år, tonåringar, unga vuxna och äldre
- Sjukdomar: HIV, malnutrition, diabetes, malignitet, njursvikt, medfödd immunbrist, silikos
- Behandling: steroider, cytostatika, transplantation, TNF-alfahämmare
- *M tb* virulens. Högt smittdos.
- Stress? D-vitaminbrist? Kön?



Typiska Symptom vid Lungtuberkulos

Respiratoriska

Hosta (först torr, senare produktiv)

Bröstsmärta

Hemoptys (vid kaverner)

(Andfåddhet)

(Heshet -larynx TB)

Allmänsymptom

Trötthet

Feber (kvällar och nätter)

Nattsvettningar

Matleda, viktnedgång

Ospecifika laboratorievärden som kan associeras med lungtuberkulos

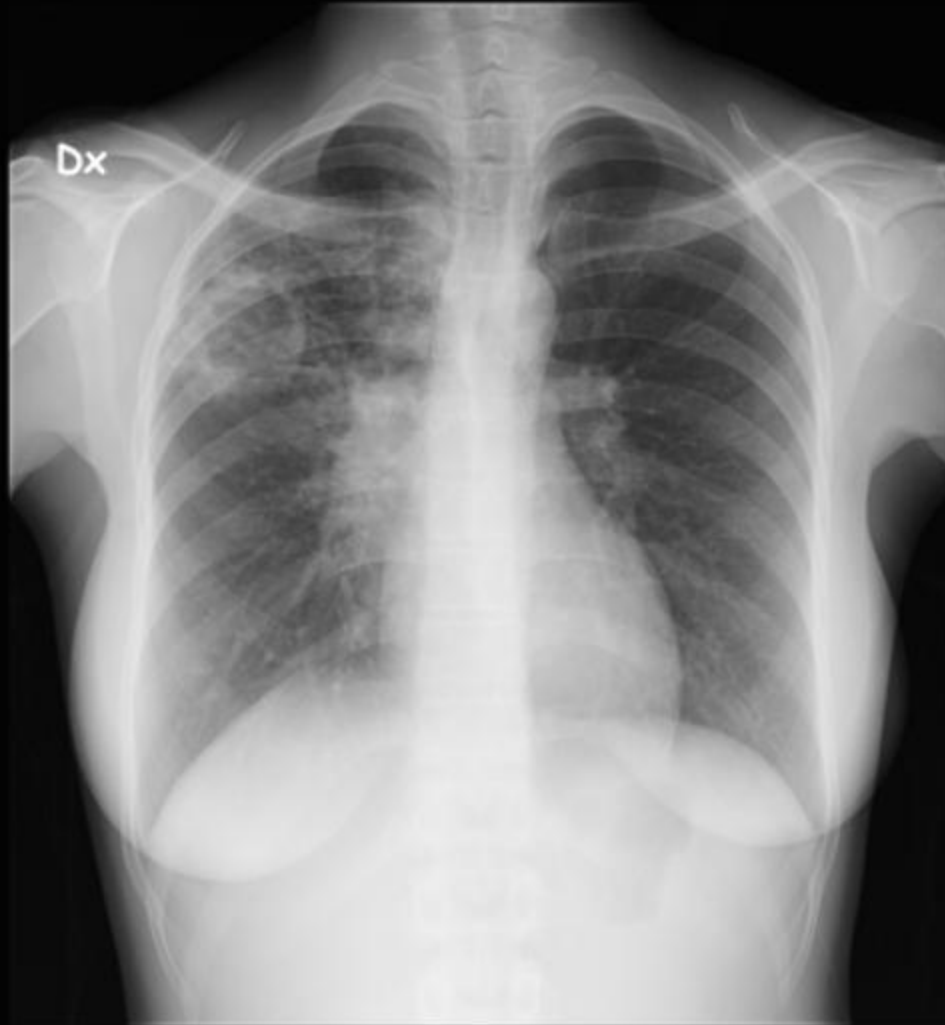
- Anemi vanligen mild
- SR måttligt förhöjd 40-80 mm
- Albumin låga nivåer vid kronisk sjukdom med viktnedgång
- Natrium hyponatremi sekundärt till sekretion av ADH vid lungengagemang
- Leverpåverkan hepatisk TBC, ospecifik inflammatorisk effekt eller kronisk stas pga cor pulmonale vid avancerad sjukdom
- Leukocytos måttlig stegring utan vänsterförskjutning

Chest Radiograph

- Abnormalities often seen in apical or posterior segments of upper lobe or superior segments of lower lobe
- May have unusual appearance in HIV-positive persons
- Cannot confirm diagnosis of TB



Arrow points to cavity in patient's right upper lobe.

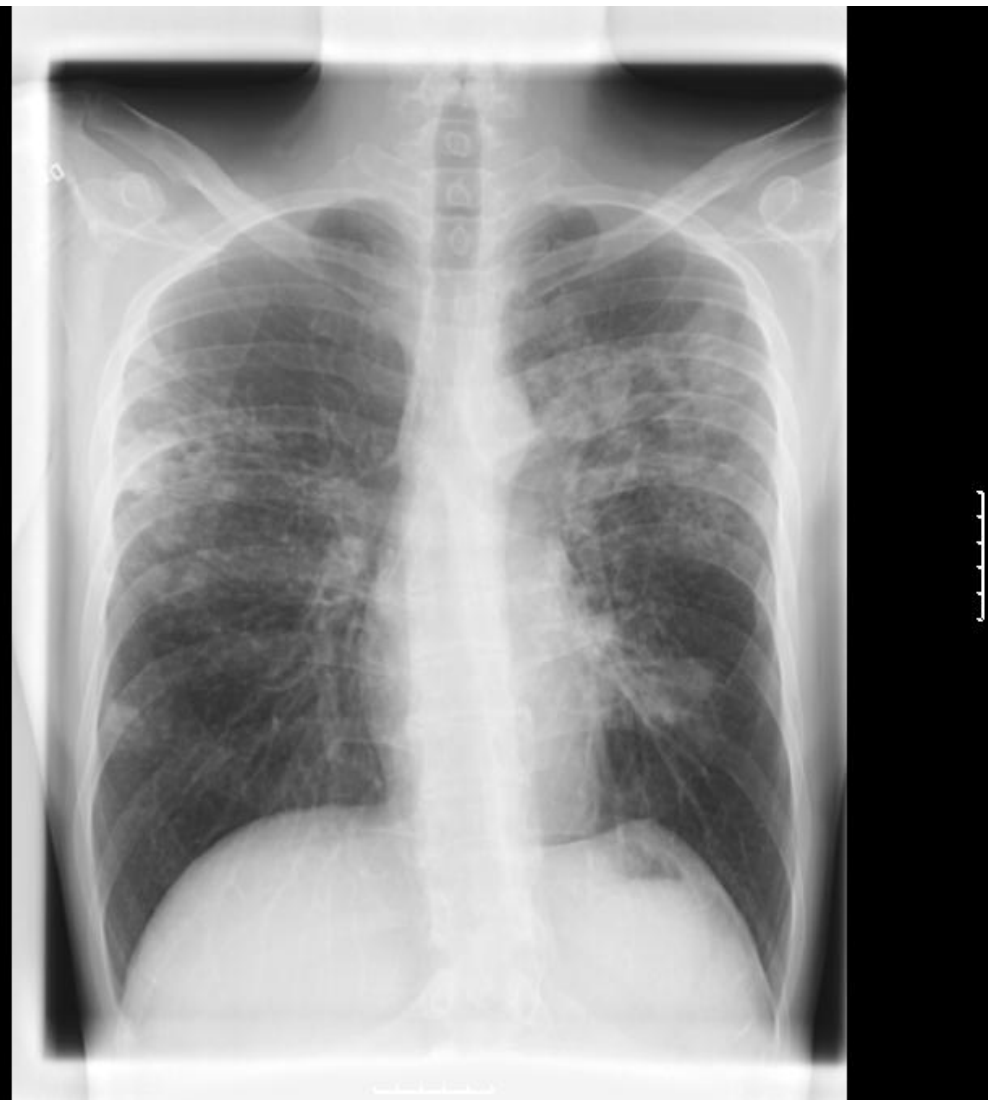


Röntgenfynd vid pulmonell tbc

Inget mönster är absolut diagnostiskt men vissa talar starkt för tbc ($\approx 65\%$)

- Lokalisering: apikala och/eller posteriora segmentet av höger överlob, apicoposteriora segmentet av vänster överlob, eller övre segmentet av respektive underlob
- Infiltrat: fibronodulära, oregelbundna infiltrat med varierande koalescens och kavitering
- Kaviteter: tjocka, måttligt oregelbundna väggar, gas-vätskenivåer mycket ovanliga
- Voym: progressiv, ofta snabb volymminskning inom involverat segment eller lob(er), leder till höjning av hilus med tracheal eller mediastinal deviation om ffa unilateral sjukdom
- Normal lungrtg kan förekomma (endobronkiell sjukdom, HIV)
- Sjukdom i nedre delen av lungloben förekommer i ca $\geq 7\%$.

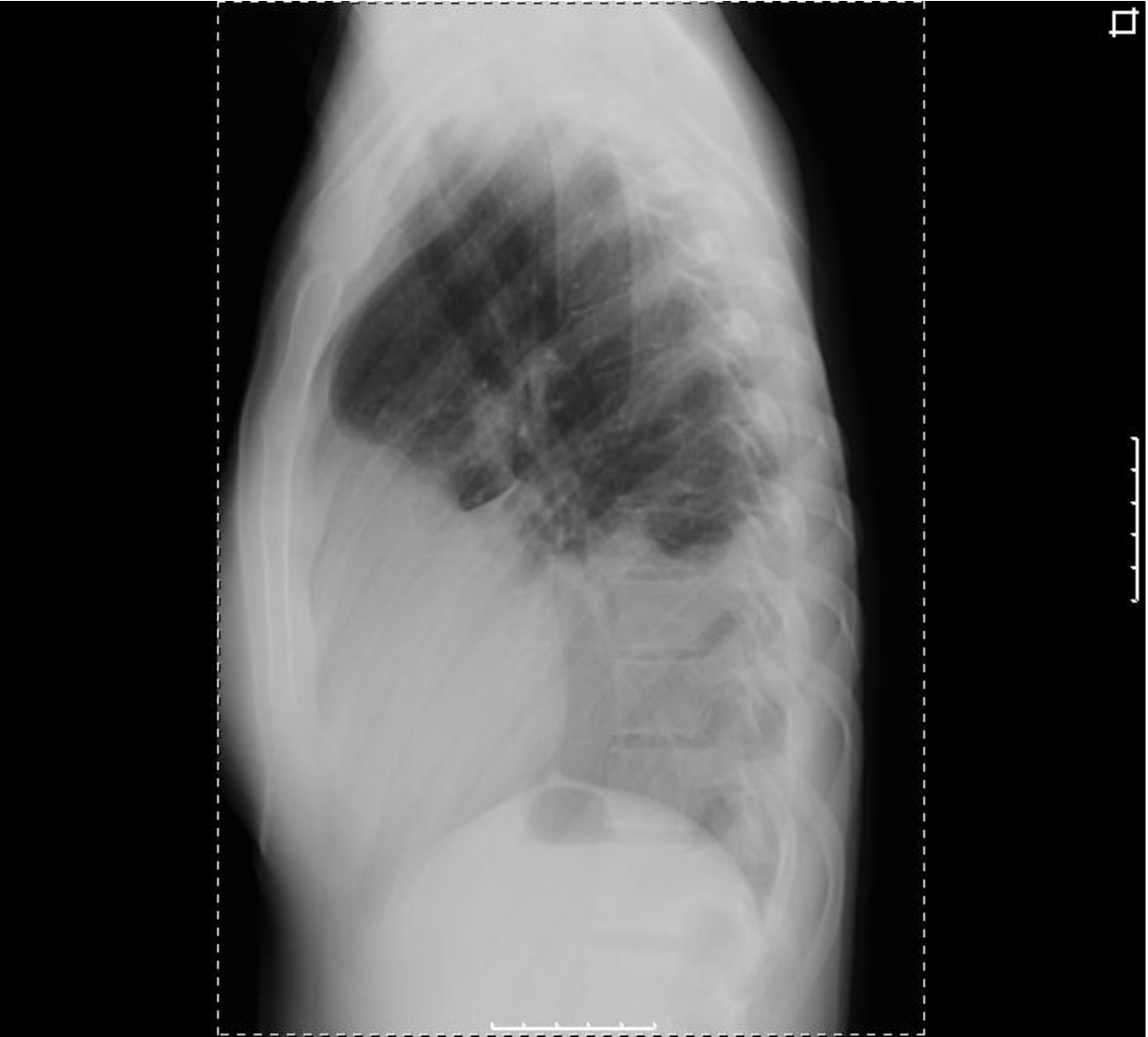




Tbc-pleurit

- Ofta tidig manifestation (vanligen inom 6 månader efter exposition) och då i form av fördröjd överkänslighetsreaktion med spridning per continuitatem via hiluskörtlarna (paucibacillary disease)
- Kan också förekomma vid post-primär tbc med lungengagemang och disseminerad tbc.
- Vanligen unilateral pleurautgjutning. Serös bild vid primär form. Empyem ovanligt men förekommer vid genombrott från kavern eller bronkopleural fistel.
- Vanliga symptom torrhosta, andningskorrelerad bröstorgssmärta, feber.
- Allmänsymptom vanligare vid engagemang av lungparenkym
- Obehandlad tbc-pleurit läker ofta ut med bindvävsförtjockningar och sammanväxningar mellan pleura och lungsjäck. Förkalkningar kan utvecklas efter längre tid.









HIRS

Panicum miliaceum

från Irkutsk



cult.

Poaceae

Aker

Leningrad -84, HB -04 Såd 06; #8196

Miliär tuberkulos

- Förekommer när tuberkel-bakterier sprids hematogent
- I områden med hög prevalens förekommer majoriteten av fallen strax efter primär infektion (yngre patienter)
- I områden med låg prevalens förekommer majoriteten hos äldre patienter (endogen reaktivering)
- Lungorna alltid engagerade, liksom andra organ
- Små frö-liknande (milia= frön) makroskopiska lesioner som på lungrtg ses som diskreta, spridda förändringar

Miliär tuberkulos

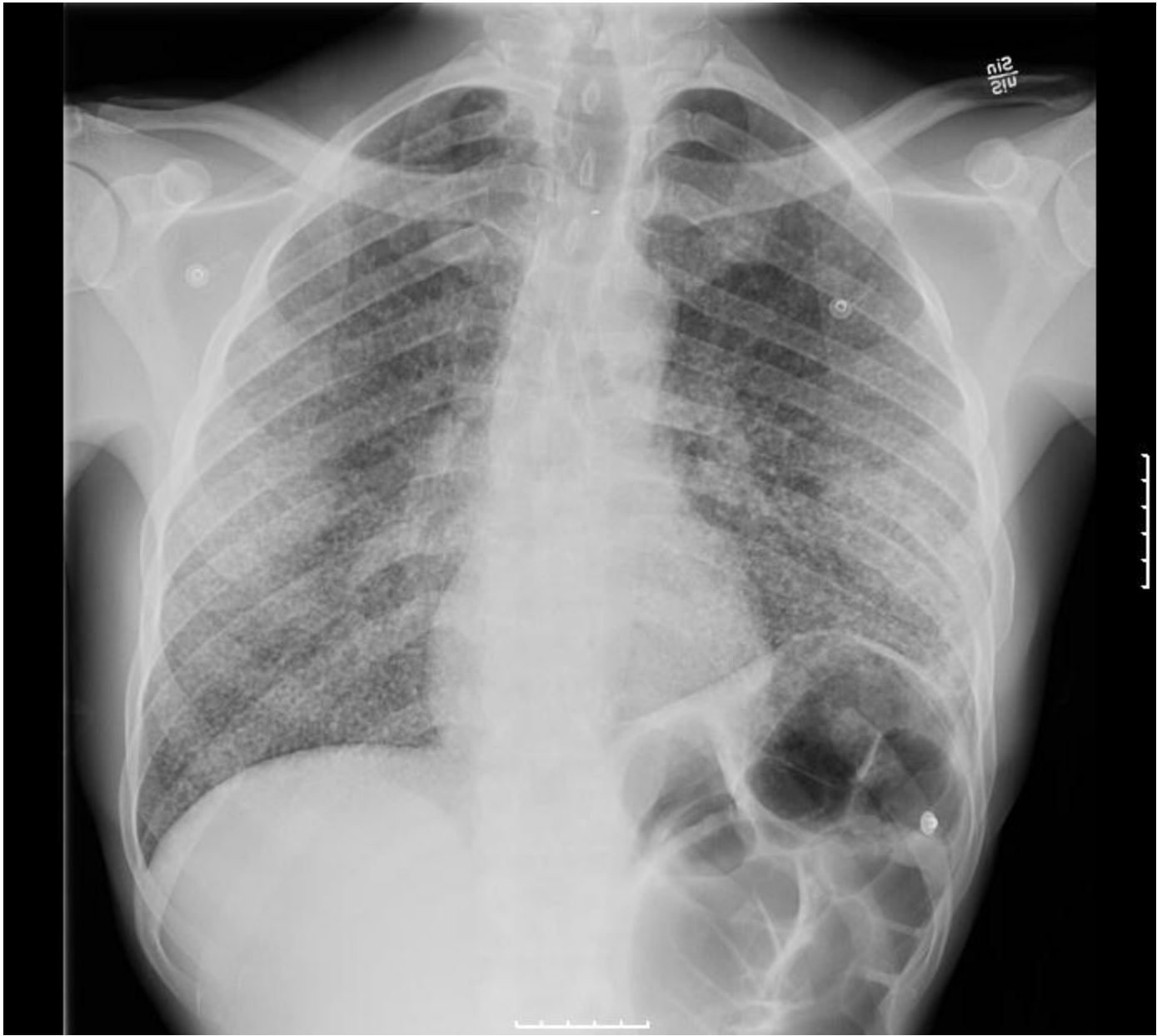
- Ospecifika, successivt insättande symptom med matleda, sjukdomskänsla, feber och viktnedgång.
- Feber mer uttalat hos yngre, viktnedgång utan uttalad feber vanligare hos äldre ("cryptic TB")
- OBS! CNS engagemang hos 30% av patienter med miliär tbc.

Extrapulmonell tbc

I princip inte smittsam. Utgör ca 20-30% av all tbc hos vuxna med fördelning enligt nedan.

- Lymfkörtel (47%)
- Skelett, leder (spondylit vanligast) (15 %)
- Urogenital (14 %)
- Buk (12 %)
- CNS (6 %)
- Miliär (disseminerad) (5 %)
- Perikardit (2 %)
- Hud (1 %)

(MRC survey 1983, Storbritannien, PDO Davies, Clinical tuberculosis)







Lymfkörteltbc

- Förekommer ffa i cervikala lymfkörtlar, ibland med engagemang av hud (scrofula, skrofler) men kan förekomma även på andra lokaler extra-som intrathorakalt eller abdominellt. Ofta unilateral lokalisering.
- Primär infektion, reaktivering eller pga spridning från annat närliggande fokus.
- Gradvis tillväxt av oöm resistens med initialt fast och rörlig konsistens, ofta "kallt" utseende men successivt mer inflammationstecken och engagemang av ytterligare körtlar och subkutan vävnad. Lungengagemang i ca 30-40%.

Lymfkörteltbc

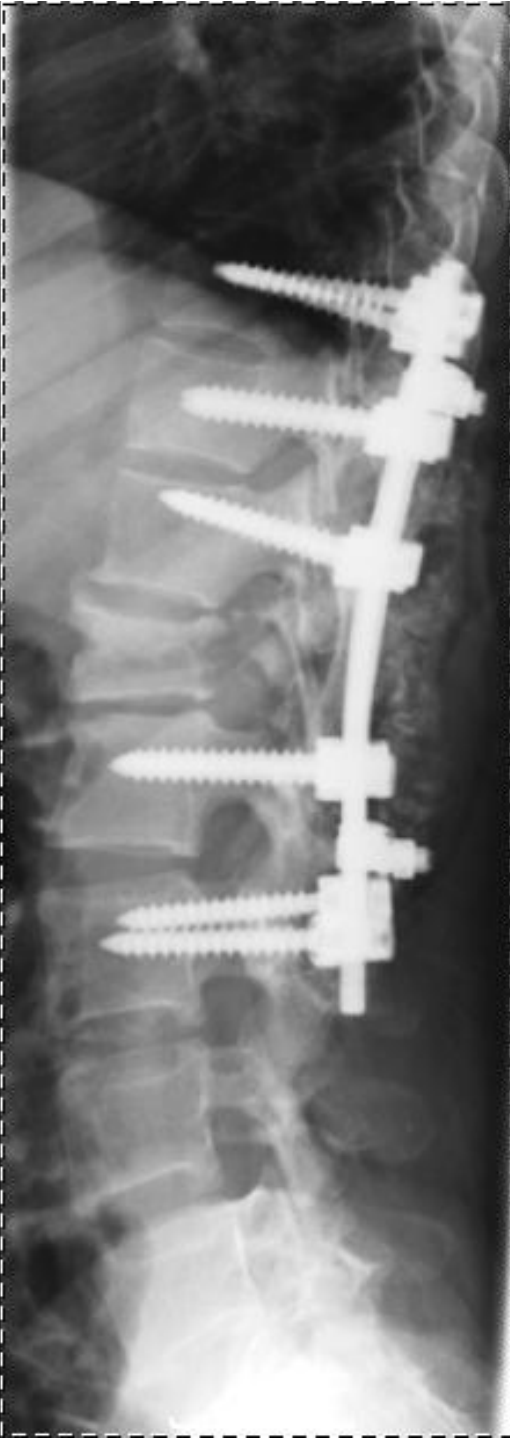
- Om obehandlad ofta spontanperforation, fistelbildning.
- Incision/dränage görs ibland vid trycksymptom, hotande spontanperforation med fluktuerande abscess. Steroider kan övervägas för symptomlindring.
- Under (och även efter utsatt behandling) inte ovanligt med försämring av lokalstatus, uppkomst av nya körtlar.

Skelett och ledtbc



- Spondylit vanligast (Pott's sjukdom-gibbus)
- Börjar med engagemang av intervertebraldisk med spridning till kotor. Lokalisation hos vuxna vanligen lumbalt, hos barn thorakalt.
- Symptom ryggvärk, sällan med utstrålning, under lång tid, flera månader till år. Allmänsymptom och neurologi vid avancerad sjukdom.
- Spridning till ex psoas med abscessbildning och ibland kan även sänkningsabscess (kall) till ljumske ses.
- Tbc i leder vanligen höft och knäleder men kan förekomma i många andra lokaler. Vid unilateralt ledengagemang hos patient från endemiskt område - tänk alltid på tbc!

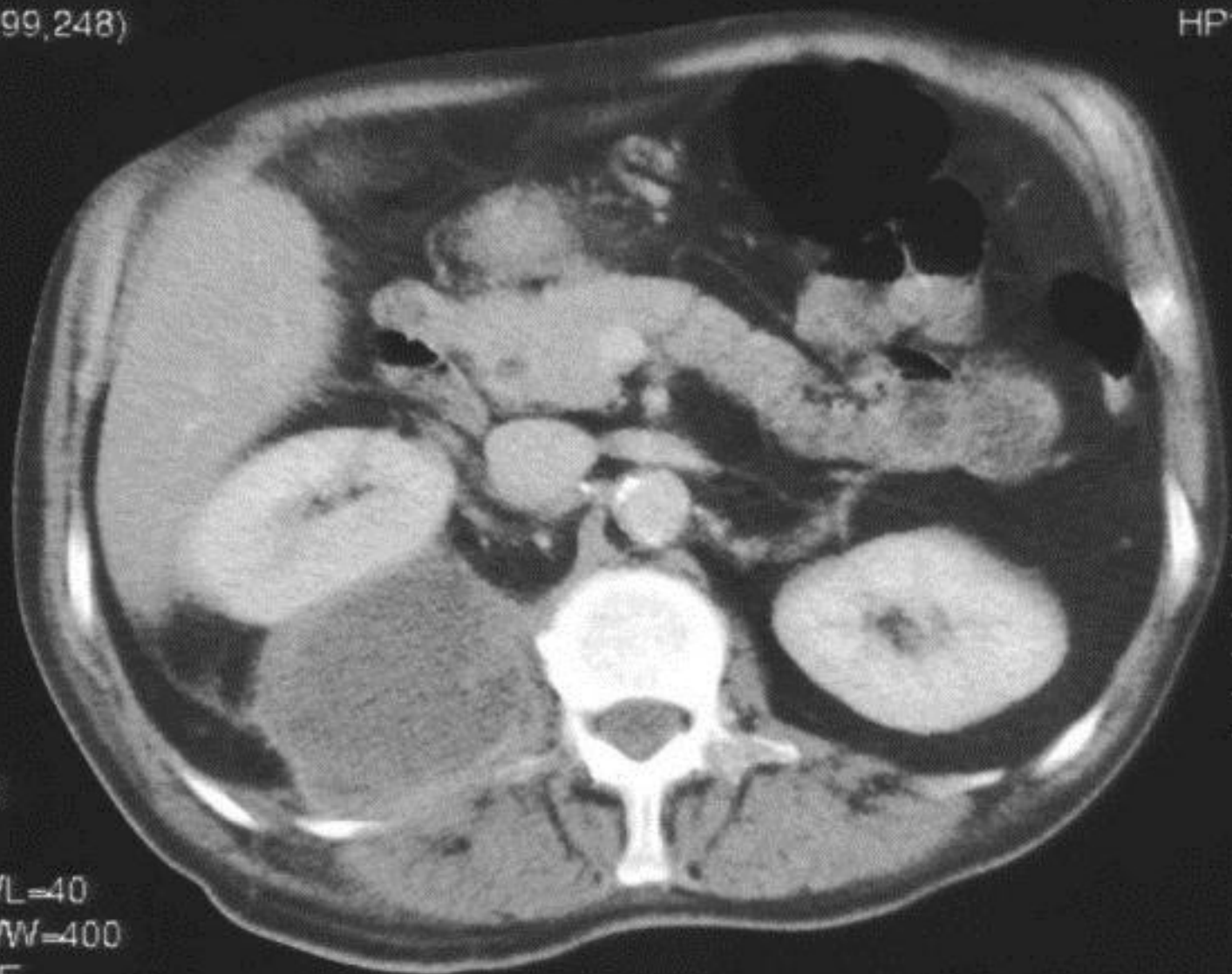




L:340.6mm
2176.5:15
-1382.50mm
0.00
(299,248)

VENOUS

120kV/ 150mAs
0.75s/10mm/10.0
-15.00mm/r
HP1.5



R

WL=40
WW=400
CE

Asteion P

Tbc i CNS

- Tbc-meningit vanligaste manifestationen, därefter tuberkulom
- Meningit ovanligt men allvarligt tillstånd, sequele och hög mortalitet om fördröjd diagnos och behandling
- Reaktivering av tidigare primärinfektion men kan också ses vid miliär (disseminerad) tbc
- Stadium I: Smygande symptomdebut under 2-8 veckor med sjukdomskänsla, huvudvärk, illamående, kräkningar

Tbc i CNS

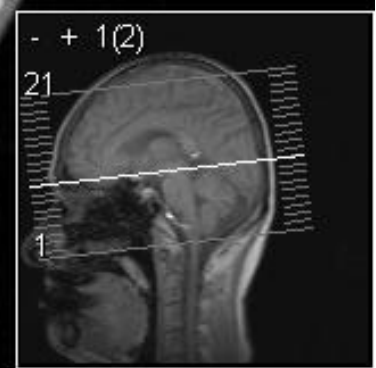
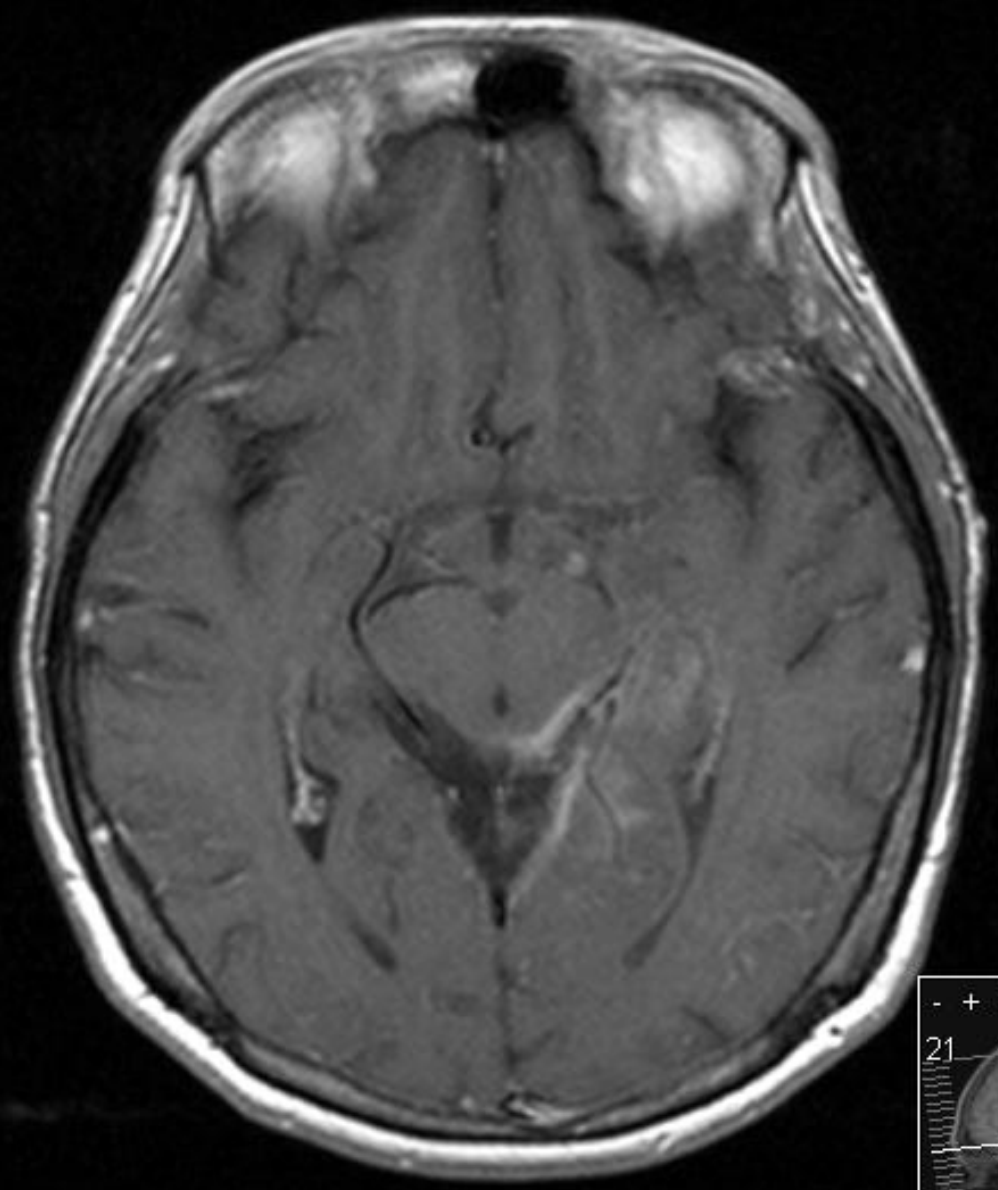
- Stadium II: så småningom mer uttalad meningeal påverkan med feber, personlighetsförändring, kognitiv påverkan, förvirring. Kranialnervspåverkan (oculomotorius), nackstyvhet och pareser (mono eller para) i extremiteter förekommer
- Stadium III: Om utebliven diagnos och behandling progress till stupor/coma. Vanligt med hydrocefalusutveckling i detta stadium, kan också förekomma under pågående behandling
- Viktig differentialdiagnos vid oklar CNS affektion/påverkan! OBS-epidemiologi!
- I likvor ses typiskt måttlig pleocytos med serös bild (mononukleär övervikt), proteinstegring, sänkt glukoskvot, förhöjt laktat
- Behandling insätts så fort misstanke väckts, avvakta ej svar på mikrobiologisk diagnostik!

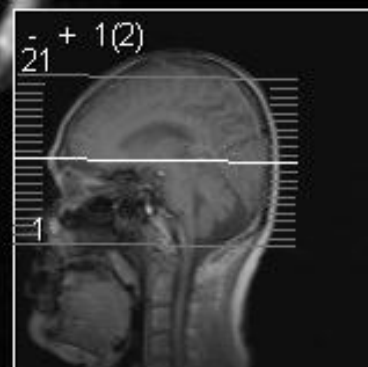
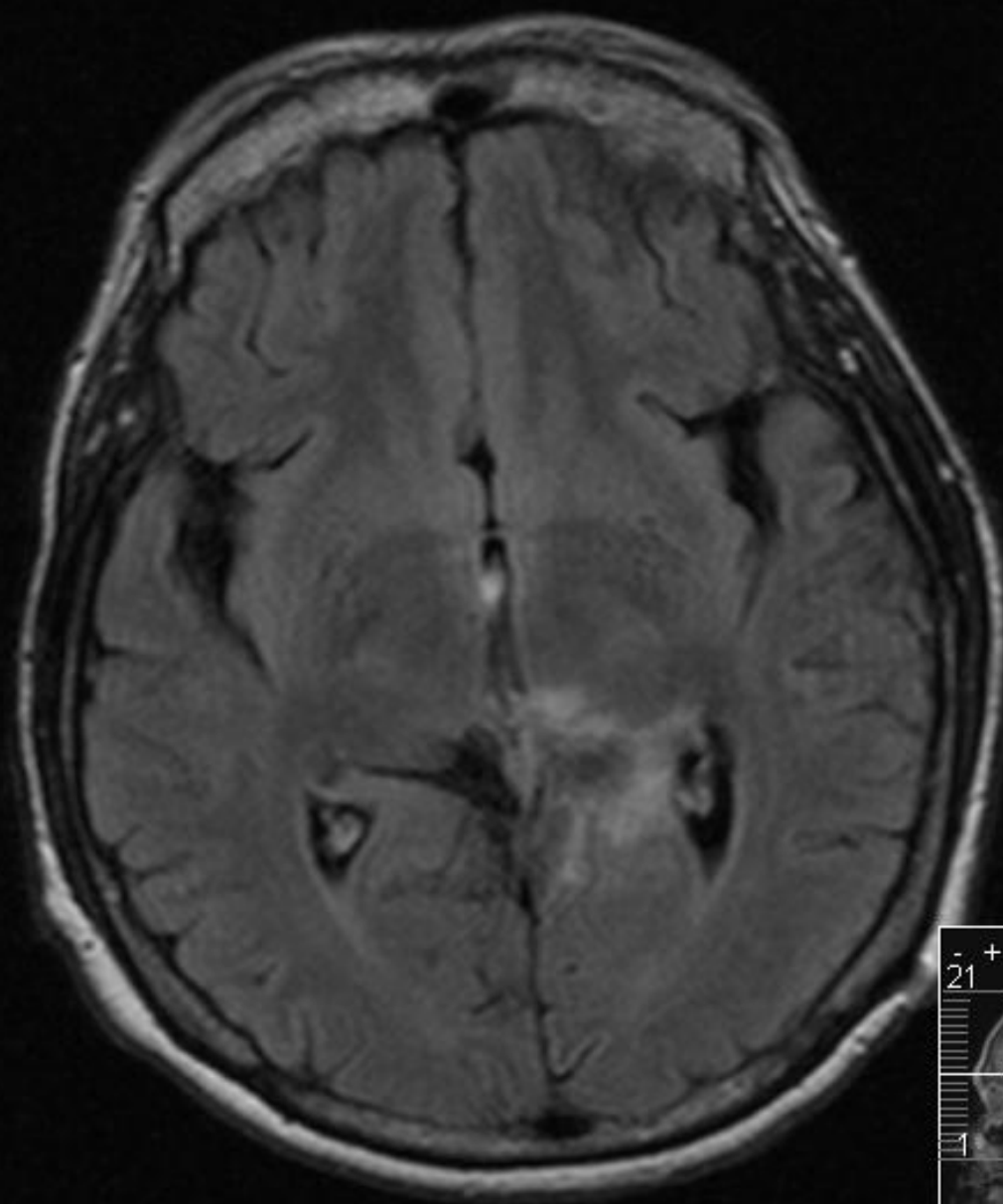
CNS-tuberkulom

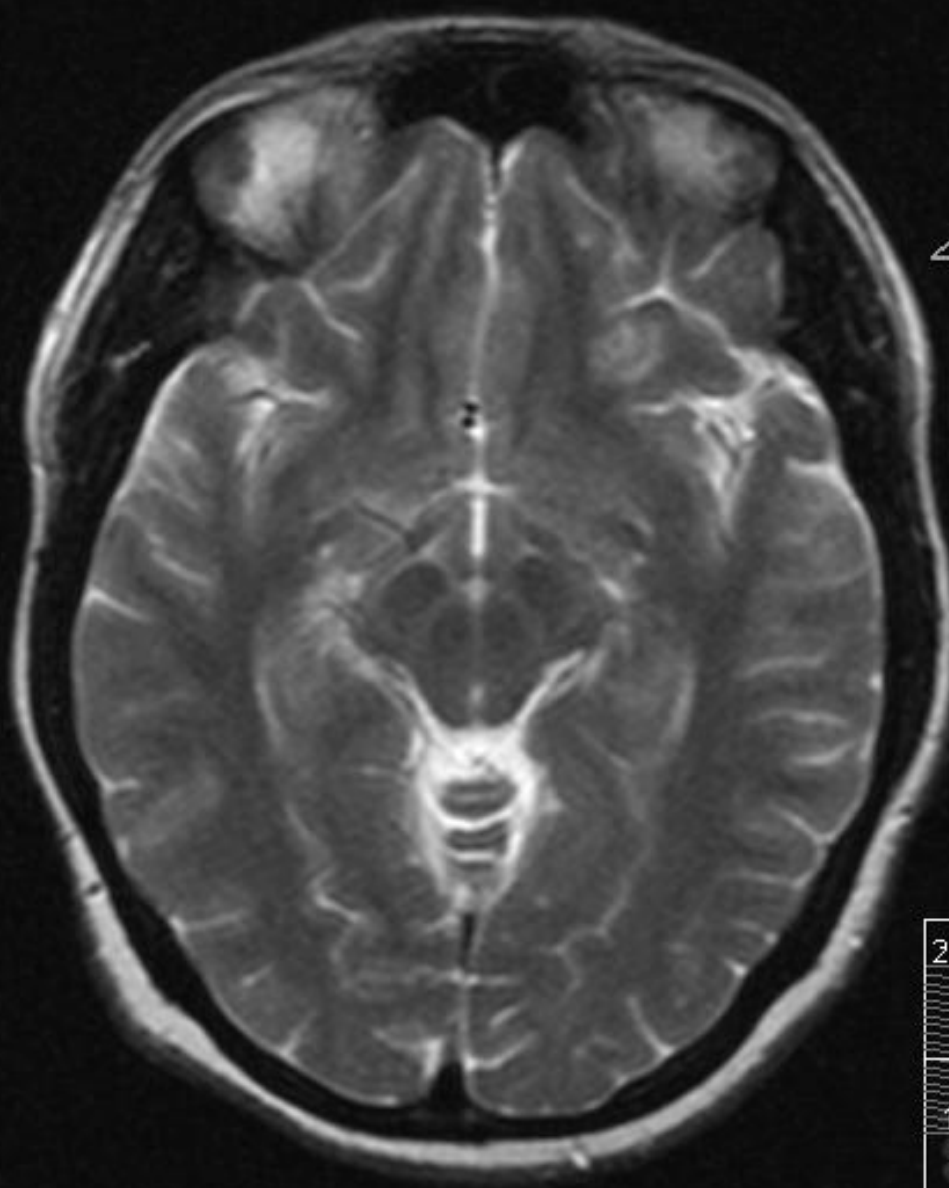
- Ofta asymptomatisk
- Huvudvärk, feber, viktnedgång
- Kramper vanligt debutsymptom vuxna och barn
- Papillödem vid förhöjt intrakraniellt tryck

CNS-tuberkulom utredning

- MR: kontrastladdande ring, ofta med omgivande ödem
Diffdiagnoser: abscess, toxoplasmos, tumör, cysticercos, cryptococcus
- LP: proteinstegring, lätt cellstegring (50%)
oftare neg i mikroskopi, PCR o odling
- Leta annat fokus
- Hjärnbiopsi (neurokir KS extirperar numera förändringen i sin helhet)







Urogenital tbc

- Urogenital tbc kan involvera njurar, urinblåsa, epididymis (testiklar ovanligt), prostata och gynsfären
- Kan ofta förlöpa utan symptom och ge skador med bindvävsutveckling och ärrbildning. Gynekologisk tbc vanlig orsak till infertilitet.
- Vid njurengagemang och mer avancerad sjukdom dysuri, nocturi, hematuri, flank eller buksmärtor.
- Vid cystit likaså dysuri, nocturi, hematuri och steril pyuri
- Steril pyuri ska leda tankarna till tbc!

Buktbc



- Buktbcc engagerar vanligen peritoneum, mesenteriala lymfkörtlar, ileocecalregionen, och mer sällan colon.
- Esofagusengagemang ovanligt men förekommer.
- Symptom: feber, aptitlöshet, buksmärtor, illamående, kräkningar, förändrade avföringsvanor (diarré, förstoppning), viktnedgång.
- I status ibland palpabel resistens (ileocecalt) och utspänd buk (ascites) men ofta få fynd.
- Coloskopi, laparoskopi, ultraljudsledd biopsi, fecesodling

Tbc-perikardit

- Primär eller reaktiverad sjukdom. Stark association till HIV.
- Ofta även andra Tbc-fokus, ofta från mediastinala lymfkörtlar.
- Symtom: Smärta, ospecifika B-symptom, högersvikt
- Objektivt: pericardvätska (tamponad)
fibros(konstriktiv)
- Provtagning: pericardvätska, biopsi
- Diff: malignitet, sarcoidos, infl.systemsjukdom

Ovanliga lokalisationer

- Tuberkulos i huden - vanligast ”lupus vulgaris”, långsamt progredierande (under flera år) rodnad och upphöjd hudlesion med blålila kanter.
- Öga: Chorioretinit, uveit mm.
- Öra: kronisk otit

Utredningsgång lungtuberkulos

- Sputumprov x 3 för direktmikroskopi eller med koncentring, PCR och mykobakterieodling. Åtminstone ett av proven bör vara ett morgonprov (spot, morning, spot) (10-15% odlingsnegativa)
- Rtg pulm
- Bronkoskopi om direkt (och PCR) negativ i sputum
- VSK x 1 om BAL utförs, VSK x 2 om BAL ej kan utföras (enligt rutiner Karolinska)
- Om miliär tbc - överväg urinodling (morgonurin x 3 minst 100 ml/tillfälle)
- HIV screening. PPD om direktnegativ. OBS-PPD kan vara negativ vid svår tbc.
- IGRA-tester? Studerat i BAL-problem med specificitet

Utredningsgång pleurit

- Pleuravätska till PCR, mykobakterie-odling, kemisk analys, cytologi (inklusive färgning för syrafasta stavar)
- Pleurabiopsi för PCR, mykobakterieodling och PAD med specialfärgning för syrafasta stavar
- Pleurabiopsi har högst diagnostisk känslighet-kräver lungmedicinsk assistans och förekomst av pleuravätska.
- Om patienten har produktiv hosta, sputum x 3 enligt samma princip som lungtbc. Om lunginfiltrat bronkoskopi om mikroskopi och PCR negativ.
- HIV
- PPD/IGRA?

Utredningsgång extrapulmonell tuberkulos

- Mykobakterieodling och PCR från aktuell lokal (inklusive lungor om lungengagemang) samt urin om tecken till disseminerad sjukdom. Blododling vid immunsuppression.
- Punktion/biopsier för direktmikroskopi, PCR, odling och PAD
- Rtg av misstänkt lokal (vid spondylit MR) och alltid rtg pulm
- PPD/IGRA ofta större indikation
- HIV screening (extrapulmonell tbc starkare koppling)

Tbc-meningit utredning

- **LP:** stor mängd likvor krävs (Minst 5 ml-gärna 10 ml) till TB-lab. Mikroskopi, PCR (< 60% pos) och odling (40-80% pos).
- **DT/ MR:** hydrocefalus, basal kontrastladdning, hjärninfarkt (vaskulit)
- PPD ? (10-50% pos)
- IGRA? T-spot TB studerat i likvor, kan fungera mer specifikt pga eget compartment

Tbc-meningit utredning

- **Lungrtg:** Ofta aktuella eller gamla tbc-förändringar. OBS-koppling till miliär tbc!
- Leta andra lokaler ex DT thorax+buk, u-TB, VSK
- Upprepa LP om diagnos osäker
- Diff : kryptococcus, sarcoidos, lymfom

Falldefinitioner (WHO)

- **TB suspect** Any person who presents with symptoms or signs suggestive of TB, in particular cough of long duration (> 2 weeks)
- **Case of TB** A patient in whom TB has been bacteriologically confirmed or diagnosed by a clinician
- **Note** Any person given treatment for TB should be recorded as a case. Incomplete "trial" TB treatment should not be given as a method for diagnosis.
- **Definite case of TB** A patient with positive culture for the *Mycobacterium tuberculosis* complex (in countries where culture is not routinely available, a patient with two sputum smears positive for AFB is also considered a "definite" case)



Tack!