

# DIAGNOSTIKA A LÉČBA TUBERKULÓZY DĚTÍ A MLADISTVÝCH V ČR

prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.

Klinika pediatrie IPVZ a 1. LF UK, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

Je uveden přehled diagnostiky a léčby tuberkulózy dětí a mladistvých. Diagnóza u dětí se stanoví na základě epidemiologické souvislosti, rtg vyšetření a tuberkulinové zkoušky. Bakteriologický průkaz je obtížný, protože děti nevykašlávají sputum. V léčbě se užívá kombinace antituberkulotik v trvání 9 měsíců.

**Klíčová slova:** tuberkulóza dětí a mladistvých, diagnostika, léčba, BCG vakcinace.

## DIAGNOSIS AND TREATMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND TEENAGERS

We present a review of diagnosis and treatment of tuberculosis in children and teenagers. Diagnosis in children is based on epidemiologic relations, X-ray examination, and tuberculin skin test. Bacteriology confirmation is difficult because children do not have any sputum expectorations. The treatment uses a combination of antituberculous in the length of 9 months.

**Key words:** tuberculosis of children and youngsters, diagnosis, treatment, BCG vaccination.

*Pediatr. pro Praxi*, 2007; 8(4): 208–210

### Úvod

Tuberkulóza (tbc) je stále jedním z nejčastějších infekčních onemocnění na celém světě. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (SZO) onemocní tuberkulózou na světě ročně kolem 9 milionů osob a z nich 3 miliony zemřou. Pro dětský věk se udává ročně 1,3 milionů nových případů a 450 000 úmrtí (1). Odhaduje se, že asi jedna třetina světové populace je infikována tuberkulózou. Z infikovaných jedinců onemocní během života jen kolem deseti procent díky přirozené imunitní ochraně. K hlavním příčinám, které nepříznivě ovlivňují výskyt tuberkulózy ve světě, patří šíření infekce virem lidské imunodeficiency (HIV), která podporuje rozvoj této infekční choroby i v zemích s velmi nízkou incidencí. Dále je to narůstající výskyt multirezistentních a v poslední době i extrémně rezistentních kmenů *Mycobacterium tuberculosis*, které vznikají v důsledku nevhodného složení a délky léčebných režimů.

### Dětská tuberkulóza

Výskyt tuberkulózy v dětském věku je přímým odrazem epidemiologické situace u dospělých (1). Zdrojem onemocnění pro dítě je nejčastěji dospělá osoba s nakažlivou formou tuberkulózy. Podle **podstaty** je podíl chlapců a dívek vyrovnaný, podle **věku** není podstatný rozdíl ve výskytu mezi předškolním a školním obdobím. Počet romských dětí je v incidenci dětské tbc daleko větší, než odpovídá jejich podílu v dětské populaci (přes 20%). V poslední době přibývá také dětí cizinců (Vietnam, Ukrajina aj.). Podle **forem onemocnění** převažují u dětí formy **plicní** (80%). V předškolním a raném školním věku jsou to formy primární (tbc primární komplex, tbc nitrohrušných uzlin), v prepubertě a pubertě jsou potom častější formy postprimární (dle dřívější klasifikace označované jako ložisková a infiltrativní tbc plic). Tbc

exsudativní pleuritida se může vyskytnout ve všech věkových skupinách. Z **mimoplicních** forem dnes převažuje postižení lymfatických uzlin, nejčastěji krčních, kde však vyvolavatelem bývá častěji *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium*), zvláště u nekalmetizovaných jedinců. Ostatní mimoplicní formy tuberkulózy jsou již velmi vzácné. Tbc meningitida se v naší proočkované dětské populaci již téměř nevyskytuje.

### Diagnostika tuberkulózy a mykobakterií

Rozhodujícím vyšetřením pro stanovení etiologie infekčního onemocnění je nesporně bakteriologický průkaz vyvolavatele, ten se však u nejčastější primární plicní tuberkulózy v dětském věku daří nejvýše v 10% případů. Diagnostika tuberkulózy a mykobakterií se v dětském věku opírá o následující kritéria (2):

1. epidemiologická souvislost
2. rentgenologické vyšetření
3. tuberkulinová reakce
4. bakteriologický průkaz
5. histologické vyšetření
6. pomocné vyšetřovací metody.

U dětí se opíráme při stanovení diagnózy hlavně o první tři kritéria, která bývají častěji splněna u plicní formy onemocnění. Jsou-li splněna všechna tři, je možno diagnózu považovat téměř za jistou i bez bakteriologického ověření. U mimoplicních forem onemocnění tato kritéria často selhávají. Epidemiologickou souvislost s aktivní tuberkulózou v okolí dítěte prokážeme výjimečně, rovněž tuberkulinová reakce bývá u mimoplicních forem často negativní. Snímek hrudníku může prokázat aktivní nebo inaktivní specifický proces, bývá ale často také negativní. U mimoplicních forem musíme proto usilovat o ověření diagnózy pomocí histologického vyšet-

ření, bakteriologického průkazu, případně užitím některých modernějších laboratorních metod (PCR, genetické sondy).

### Epidemiologická souvislost

Nález u dítěte odhalíme nejčastěji při jeho vyšetření jako kontaktu s dospělou osobou, u níž se zjistí nakažlivá forma onemocnění. Děti s primární tbc totiž nemají žádné obtíže, nekašlou, nevykašlávají, nepotí se, nehubnou, nemají teploty. Tyto příznaky se ale mohou vyskytnout u mladistvých, kde se většinou jedná již o postprimární formy onemocnění. U **plicních forem** tbc, zvláště u kalmetizovaných dětí, se zdroj onemocnění zjistí v okolí dítěte v 70 i více % případů. Bývá to dospělá osoba s nakažlivou, často mikroskopicky pozitivní formou plicní tbc, která žije přímo v rodině nebo v bezprostředním okolí. Nejčastěji to bývá otec, dále matka, prarodiče nebo jiní příbuzní. Dítě bývá zdrojem onemocnění pro jiné dítě zcela výjimečně. U nekalmetizovaných dětí se zdroj onemocnění v rodině nebo okolí dítěte zjistí sotva v 50% případů, takže přes polovinu nekalmetizovaných dětí se nakazí od neznámého zdroje, třeba jen při jednorázovém kontaktu. U **mimoplicních forem** tbc se zdroj onemocnění nepodaří zjistit skoro nikdy. Postižení zde vzniká často šířením infekce lymfohematogenní cestou z primárního ložiska, nejčastěji plicního, a projeví se často až s odstupem několika let. Jindy mohou být příčinou onemocnění zdroje mimolidské (zvířata, pití infikovaného mléka apod.). To platí velkou mírou pro onemocnění aviární mykobakterií, kde zdrojem onemocnění jsou domácí nebo divoče žijící ptáci a jiná zvířata.

### Rentgenologické vyšetření hrudníku

Je to druhé základní kritérium pro stanovení diagnózy plicní tuberkulózy. Vedle přehledného snímku

hrudníku je třeba provést také hloubkové snímky (tomogramy) zaměřené na hilovou oblast k průkazu případně zvětšených lymfatických uzlin. Je to nezbytné zvláště u kojenců a batolat, kde je hilová oblast překryta relativně širokým centrálním stínem. U infiltrativních změn nebo atelektázy je vhodné doplnit boční snímek k přesnému určení segmentární lokalizace.

#### Tuberkulinová zkouška

Je to třetí základní kritérium pro stanovení diagnózy. K této zkoušce se užívá **čištěný bílkovinný derivát PPD** (Purified Protein Derivative) v ředění Mantoux II. (Mx. II.), které obsahuje v 0,1 ml 2 TU (tuberculin unit). K diagnostice aviární mykobakterií se užívá **aviární senzitin**, který v 0,1 ml obsahuje 5 TU. Oba testy aplikujeme simultánně na dorzální stranu levého (Mx. II.) a pravého předloktí (aviární senzitin) přísně intradermálně. Reakci odečítáme za 48–72 hodin po aplikaci. Hodnotí se pouze hmatný infiltrát, který do 5 mm značí negativní reakci. Infiltrát velikosti 6–10 mm odpovídá nejčastěji alergii postvakcinační, infiltrát 15 a více mm se hodnotí jako reakce postinfekční. Při simultánní reakci tuberkulinu a aviárního senzitinu mohou být díky zkřížené imunitě obě reakce pozitivní, silnější reakce bývají ale na senzitin z kmene, který je vyvolavatelem onemocnění.

#### Bakteriologické vyšetření

**Sputum** je nevhodnějším zdrojem mykobakterií u plicních forem onemocnění, děti ale sputum nevykašlávají. Daří se je někdy získat u starších dětí a mladistvých s postprimárními formami onemocnění. **Laryngeální výtěry** se provádějí u dětí, které nevykašlávají sputum, jako hlavní vyšetření k průkazu etiologického vyvolavatele onemocnění u plicních forem tbc. Odběr se provádí ráno nalačno u sedícího pacienta. Najednou se provede odběr třemi sondami a opakuje se 3 dny po sobě, takže základní série obsahuje 9 sond. Teprve po této sérii se nasazuje léčba antituberkulotiky, aby první odběry nebyly léčbou ovlivněny. **Žaludeční laváž** se provádí ráno nalačno po instalaci 30–50 ml sterilní vody. **Bronchoalveolární laváž** se provádí instalací vlažného fyziologického roztoku při bronchoskopii. **Výpotek** pleurální, peritoneální, perikardiální, **likvor, sekret** z abscesů nebo píštělí se odebírají v množství nejvýše 10 ml do sterilní zkumavky. Hnis nebo sekret z píštělí je možno odebrat také na navlhčené vatové tampony. **Moč** se odebírá ráno v množství 50–100 ml do sterilních nádobek. Pro obtížný průkaz mykobakterií z moči je třeba zaslat větší počet vzorků (20 až 40). **Menstruační krev** se odebírá tři dny po sobě na začátku menstruace na sterilní gázový tampon. **Punktát dřeně** nebo **sleziny** se odebírá u hematogenní

formy tbc za sterilních podmínek. **Stolice** se odebírá v sérii většího počtu vzorků jako moč. **Bioptický materiál** (např. při extirpaci lymfatické uzliny) se uloží do sterilních nádobek bez přídavku konzervační nebo fixační tekutiny.

**Mikroskopické** vyšetření vzorků se provádí z přímého nátěru infekčního materiálu po barvení karbolfuchsinem podle Ziehla-Neelsena nebo metodou fluorescenční mikroskopie. K mikroskopickému průkazu je potřeba minimální koncentrace  $10^5$  bakterií v 1 ml materiálu. Výsledek může být znám během 1 hodiny, ale průkaz acidorezistentních tyčinek sám o sobě nemusí ještě znamenat diagnózu tuberkulózy. Pro **kultivační** průkaz je nutná minimální koncentrace bakterií alespoň  $10^2$  až  $10^3$  v 1 ml. Kultury na pevných a tekutých půdách se předběžně odečítají za 3 týdny, za 6 týdnů se výsledek uzavírá. Urychlení kultivace umožňuje radiometrická metoda BACTEC, která ve speciálním kultivačním mediu obsahuje palmitovou kyselinu značenou izotopem  $^{14}C$ . Výsledek touto metodou je znám většinou do týdne se současnou možností určení citlivosti na antituberkulotika. K dalším speciálním metodám patří **polymerázová řetězová reakce (PCR), genetické sondy a DNA fingerprinting** test. U pozitivních kultivačních nálezů se provádějí testy citlivosti na jednotlivá antituberkulotika. Stále více se vyskytují polyrezistentní nebo multirezistentní mykobakteria.

#### Histologické vyšetření

Provádí se k průkazu specifické granulační tkáně z biologického materiálu, nejčastěji z extirpovaných lymfatických uzlin, plicní biopsie nebo jiných mimoplicních ložisek. Histologické vyšetření neodliší tuberkulózu od netuberkulózní mykobakterií, proto je třeba bioptické vzorky zaslat také na bakteriologické vyšetření.

#### Pomocné vyšetřovací metody

**Bronchoskopie** slouží k odběru sekretu na bakteriologické vyšetření, k odsátí sekretu nebo kazeózních hmot, a tím k uvolnění bronchiální průchodnosti u atelektázy nebo při perforaci lymfatické uzliny do bronchu. Transbronchiální punkcí lze získat vzorek lymfatické uzliny, většinou bifurkační, k odlišení tuberkulózy od jiné afekce (sarkoidóza, lymfom apod.). **Hrudní punkcí** indikujeme na základě sonografického ověření přítomnosti pleurálního výpotku jednak z důvodů diagnostických, jednak terapeutických. **Funkční vyšetření plic** nás informuje o postižení plicních funkcí specifickým procesem, případně o jejich úpravě po léčbě. **Výpočetní tomografie (CT)** se uplatní v diagnostice mediastinálních procesů a u některých mimoplicních forem onemocnění. **Sonografie** se užívá při diagnostice hrudních výpotků. V poslední době se zavádí **Quantiferon Gold test**, který stanoví přítom-

nost specifického interferonu gama v krvi, svědčícího o aktivním tbc onemocněním.

#### Léčba tuberkulózy

Léčba tuberkulózy v dětském věku se musí řídit určitými zásadami a má se provádět na pracovištích, která se tímto onemocněním dlouhodobě zabývají. Jedině správně vedená a řádně dodržovaná léčba může zajistit trvalé vyléčení a zabránit vzniku případných recidiv v pozdějším věku. Diagnostiku a zahájení léčby je třeba provést na lůžkovém oddělení nebo klinice, specializovaných na tuto problematiku, po debacilizaci je možno léčbu provádět ambulantně, pokud jsou v rodině podmínky pro její dodržení.

Moderní léčba tuberkulózy spočívá v podávání antituberkulotik podle určitých léčebných režimů (3). Na významu ztratila léčba klimatická a provádění některých invazivních výkonů (léčebný pneumotorax, pneumoperitoneum, operace na bráničním nervu, torakoplastika apod.). Chirurgické výkony jsou dnes výjimečné a užívají se spíše u forem mimoplicních (např. extirpace lymfatických uzlin).

Při léčbě tuberkulózy u dětí a mladistvých vystačíme s pěti základními léky, které jsou uvedeny v tabulce 1.

Vlastní léčba antituberkulotiky se řídí těmito zásadami:

#### Antituberkulotika podáváme v kombinaci.

Důvodem je zábrana vzniku lékové rezistence. Každá mykobakteriální kultura je nehomogenní a může obsahovat malé procento jedinců přirozeně rezistentních na podávaný lék. Tyto bakterie musí pokrýt další lék, protože při monoterapii by rychle vznikl rezistentní kmen. U primární tuberkulózy v dětském věku vystačíme většinou s dvojkombinací INH a RMP, u postprimárních plicních forem a u většiny mimoplicních forem se užívá většinou čtyřkombinace (INH, RMP, EMB, PZA). U všech režimů, které obsahují INH, se přidává pyridoxin p. o. 10 mg denně pro příznivé ovlivnění případných vedlejších neurotoxickejších projevů.

#### Antituberkulotika podáváme v jedné denní dávce.

Protože neúčinnější je vliv léčiv na mykobakteria ve stadiu množení, není žádoucí udržovat stálou hladinu léčiva v séru, která by utlumila jejich metabolickou aktivitu. Delší intervaly podávání léčiv dávají bakteriím možnost pomnožit se a potom je zasáhnout přiměřeně vyšší jednorázovou dávkou. Perorálně aplikované léky podáváme jedenkrát denně ráno nalačno 1 hodinu před snídaní, aby se mohly lépe vstřebat.

#### Antituberkulotika podáváme dlouhodobě.

Má se tím zabránit vzniku recidiv, které by způsobily

**Tabulka 1. Přehled antituberkulotik, doporučeného dávkování a kontrolního vyšetření při léčbě**

název léčiva	dávka	způsob podání	kontrolní vyšetření
INH isoniazid	5–10 mg/kg/den (max. 300 mg)	p. o. 1x denně ráno nalačno	AST, ALT, bilirubin 1x měsíčně
STM streptomycin	15–20 mg/kg/den (max. 750 mg)	i. m. 1x denně	zkouška sluchu, moč, krevní obraz 1x měsíčně
RMP rifampicin	8–12 mg/kg/den (max. 600 mg)	p. o. 1x denně ráno nalačno	jako u isoniazidu
EMB ethambutol	15–25 mg/kg/den (max. 1 000 mg)	p. o. 1x denně ráno nalačno	vizus, perimetr, barvocit 1x měsíčně
PZA pyrazinamid	20–30 mg/kg/den (max. 1 500 mg)	p. o. 1x denně ráno nalačno	AST, ALT, bilirubin, kyselina močová 1x měsíčně

intracelulárně přežívající bakterie s nižší metabolickou aktivitou při předčasném ukončení léčby. Jsou to tzv. **perzistoři**, kteří po rozpadu makrofágů mohou opět získat růstovou aktivitu a vést k novému vzplanutí onemocnění.

Celé období antimikrobní léčby se dělí na dvě fáze:

**Iniciální fáze** intenzivní léčby má dosáhnout kombinovanou chemoterapií rychlé redukce bakteriální populace a debacilizace pozitivních pacientů, má zabránit selekci rezistentních mutantů, má dosáhnout ústupu klinických známek aktivity tuberkulózního procesu a počínajícího ústupu rentgenového nálezu u plicní formy onemocnění. Tato fáze trvá většinou dva měsíce při ústavní léčbě.

**Pokračovací fáze** zajišťovací léčby má zabránit množení malého počtu zárodků, které zůstaly v tuberkulózních lézích po fázi intenzivní (perzistoři), a mohly by tak vést ke vzniku recidivy onemocnění. Tato fáze trvá většinou 7 měsíců a probíhá ambulantně. Celková doba léčení u většiny forem dětské tuberkulózy trvá tedy 9 měsíců.

### Léčba netuberkulózních mykobakterií

U dětí se nejčastěji vyskytuje aviární mykobakteriíóza u nekalmetizovaných jedinců, kde bývají postiženy především podkožní lymfatické krční uzliny, ojedinelé i plíce. Nevýhodou těchto forem onemoc-

nění je výrazná rezistence vyvolavatele na většinu základních antituberkulotik, proto se dává u lymfadenitid přednost chirurgické léčbě s radikálním odstraněním celé skupiny postižených uzlin, aby se předešlo recidivám. Výkon kryjeme podáváním dvojkomplexu antituberkulotik, nejčastěji INH a RMP. Tam, kde dochází k recidivám, je indikován rifabutin, který se u aviární mykobakteriíózy osvědčil.

### Chemoprophylaxe

Spočívá v podání monoterapie INH v dávce 5 mg/kg hmotnosti v jedné denní dávce ráno nalačno po dobu 6 měsíců. Současně podáváme pyridoxin 10 mg denně pro lepší snášenlivost INH. Během léčby je třeba provádět kontrolu jaterních testů po šesti týdnech. Hodnoty nesmí přesáhnout dvojnásobek horní hranice normy, jinak je třeba léčbu přerušit do normalizace hodnot. Rozeznáváme chemoprophylaxi primární a sekundární.

**Primární** chemoprophylaxe (chemoprevence) slouží k ochraně osob neinfikovaných, ale exponovaných nákaze (dětí s negativní tuberkulínovou re-

akcí v kontaktu s nakažlivou osobou). **Sekundární** chemoprophylaxe se provádí u osob již infikovaných (s pozitivní tuberkulínovou reakcí postinfekčního typu) k zábraně přechodu infekce v manifestní onemocnění, případně k zábraně vzniku recidiv u zhojené, ale dříve neléčené tuberkulózy (fibrózní léze, rozsáhlejší kalcifikace). Největší riziko přechodu infekce do manifestního onemocnění je v prvních dvou letech po nákaze.

### Léčba komplikací po BCG vakcinaci

K očkování proti tbc se užívá živé vakcíny připravené z kmene *Mycobacterium bovis*, která má určitou zbytkovou virulenci a ta se podílí na vzniku určitého množství komplikací, které jsou nejčastěji lokální (4). Při ošetření abscesů v místě očkování nebo kolikovaných axilárních nebo nadklíčkových lymfatických uzlin vystačíme s punkcí silnou jehlou a evakuací obsahu s následným krytím Framykoin mastí. Často nastane zhojení po jediné punkci a není třeba podávat antituberkulotika. Je nevhodné provádět incisi abscesů nebo extirpaci uzlin. Po incisi zbývá často píštěl, extirpace uzlin se nedoporučuje z imunologického hlediska. U rozsáhlejších uzlinových komplikací a při neúspěchu opakovaných punkcí je indikováno podání INH na dobu 6–8 týdnů.

**prof. MUDr. Karel Křepela, CSc.**  
Klinika pediatrie IPVZ a 1. LF UK, FTN  
Budějovická 800, 140 59 Praha 4  
e-mail: karel.krepela@seznam.cz

### Literatura

- Křepela K. Tuberkulóza dětí a dorostu. Praha, Maxdorf 1995, 223 s.
- Křepela K. Diagnostika tuberkulózy a mykobakterií. Čes.-slov. Pediatr. 1997; 52: 844–847.
- Křepela K. Moderní léčba tuberkulózy a mykobakterií v dětském věku. Remedia, 1999; 9: 76–81.
- Křepela K. Komplikace po BCG vakcinaci. Stud. Pneumol. Phthiseol. 2007; 67: 26–30.