

Petogodišnje praćenje kontakata tuberkuloze u pulmološkoj praksi – iskustvo na klinici “Jordanovac”

Five-year monitoring of contacts of tuberculosis in pulmonary practice – experience at the Jordanovac Clinic

Mile Bogdan^{1*}, Sonja Marinković²

¹Klinika za plućne bolesti “Jordanovac”,
KBC Zagreb, Zagreb

²Klinički zavod za kliničku i molekularnu
mikrobiologiju,
KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 21. 12. 2011.

Prihvaćeno: 12. 3. 2012.

Adresa za dopisivanje:

Mile Bogdan, dr. med.

Klinika za plućne bolesti “Jordanovac”,

KBC Zagreb

Jordanovac 104, 10 000 Zagreb

e-mail: mile.bogdan@zg.t-com.hr

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Cilj: Utvrditi broj kontakata aktivne tuberkuloze kod kojih je došlo do zaraze *Mycobacterium tuberculosis*, ovisno o vrsti kontakta, na osnovi tuberkulinskog testiranja te praćenje kontakata tijekom pet godina. **Metode:** Tijekom 2003. i 2004. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti “Jordanovac” obrađene su 164 osobe, kontakata tuberkuloze. U dijagnostici infekcije tuberkuloze koristio se tuberkulinski test. Kontakti su praćeni kroz kontrolne preglede i Registar za tuberkulozu. **Rezultati:** Kontakti su bili u dobi od 19 do 79 godina, a tuberkulin reaktora bilo je sveukupno 84,2 %. U vrijeme probira kontakata 2003. godine nije nađena nijedna osoba oboljela od aktivne tuberkuloze, za razliku od 2004. godine, kada su u vrijeme probira kontakata verificirane dvije osobe oboljele od aktivne tuberkuloze (3,1 %). Tijekom 2004. oboljele su dvije osobe, kontakti iz 2003. (2 %) te 2006. jedan kontakt iz 2004. (ukupno 4.7 %), što znači da je od 164 osobe kontakta oboljelo pet (3 %). **Zaključak:** Prema rezultatima tuberkulinskog testa, većina ispitanih kontakata bila je inficirana. U kontaktata prvog reda, ako su tuberkulin-pozitivni, napravljena je dodatna dijagnostika, kao što je radiogram pluća. Potrebno je praćenje kontakata tuberkuloze najmanje dvije godine, posebice onih s jakim i vrlo jakim tuberkulinskom reakcijom (> 15 mm).

Ključne riječi: kontakti, QuantiFERON, TST – *tuberculin skin test*, tuberkuloza

Abstract. Aim: To determine the number of contacts of active tuberculosis in whom infection with *Mycobacterium tuberculosis* has occurred, depending on the type of contact and based on tuberculin testing and monitoring of contacts over five years. **Methods:** In the period from 2003 and 2004 in outpatient Clinic for Lung Diseases of Clinic for Pulmology, 164 people were treated who were in contact with tuberculosis. Tuberculin test was used to diagnose tuberculosis infection. The contacts were tracked through check-ups and the Register for tuberculosis. **Results:** Contacts were aged 19-79 years and there was a total of 84.2 % of tuberculin reactors. In the year 2003 there were no patients with active tuberculosis, however in 2004 at the time of contacts' screening we verified two people suffering from active tuberculosis (3.1 %). In 2004 two people were suffering from active tuberculosis, a contact from the year 2003 (2 %), from 2006 and a contact from 2004 (total 4.7 %), which means that of 164 contacts five were infected (3 %). **Conclusion:** The results of tuberculin test show that the majority of respondents were infected. In the contacts of the first order, if tuberculin-positive, there must be an additional diagnosis, such as lung radiogram. It is necessary to monitor tuberculosis contacts for at least two years, particularly those with strong and very strong tuberculin reaction (>15mm).

Key words: contacts, QuantiFERON, TST- *tuberculin skin test*, tuberculosis

UVOD

Tuberkuloza je zarazna bolest uzrokovana štapičastom bakterijom *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Prema podacima SZO-a, oko trećina svjetske populacije zaražena je MT-om. Godišnje u svijetu oboli od tuberkuloze oko 8 do 10 milijuna ljudi, a umire oko 3 milijuna. Prosječna svjetska incidencija je oko 160/100 000 stanovnika (podatak za 2001. godinu). U zapadnoeuropskim zemljama manja je od 10/100 000 stanovnika, a u područjima Afrike i jugoistočne Azije 100 – 250, negdje i preko 350/100 000 stanovnika¹. Hrvatska pripada području srednje visoke incidencije s 20/100 000 stanovnika².

Bolest se prenosi kapljičnim putem u kontaktu s oboljelim koji kašlje, kiše, govori ili pjeva, dakle radi se o respiratornom putu prijenosa. Drugi oblici prijenosa iznimno su rijetki. Bolesnik s plućnom tuberkulozom zarazan je najviše u razdoblju kada u iskašljaju izlučuje 10 000 bacila u 1 ml (direktno mikroskopski pozitivan). Pri kontaktima s infektivnim bolesnikom infekcija nastaje u 30 % slučajeva. Od infekcije do rendgenom vidljive lezije u plućima ili značajne tuberkulinske kožne reakcije proći će oko 4 do 12 tjedana.

Infekcija najčešće ne napreduje u bolest (90 %), već ostaje latentna i može perzistirati doživotno. Tek 1 – 5 % inficiranih razviti će bolest unutar 2 godine¹. To ovisi o: veličini infektivne doze (tj. koliko MT-a udahne bolesnik) i obrambenim mehanizmima inficirane osobe³.

Kliničke manifestacije tuberkuloze su: plućna (85 – 95 %), specifični pleuritis (13 %), specifični limfadenitis (1 – 4 %) i sporadična (genitourinarna, osteoartikularna, CNS, intestinalna)¹.

Simptomi tuberkuloze pluća su: respiratorni (kašalj više od 3 tjedna, iskašljavanje krvi, bol u prsnom košu) i opći (vrućica, noćno znojenje, gubitak na težini, gubitak apetita, trajni umor)¹.

Otkrivanje tuberkuloznih bolesnika

1. Pasivno otkrivanje zasniva se na pregledima i pretragama osoba koje se nakon samoprepoznavanja simptoma i znakova bolesti jave liječniku.
2. Aktivno otkrivanje zasniva se na epidemiološkom izvidu i obuhvatu zdravstvenim nadzorom onih koji su bili u kontaktu s bolesnikom kod ko-

jeg je dijagnosticirana aktivna tuberkuloza. Svrha je prvenstveno da se otkriju eventualni drugi oboljeli od aktivne tuberkuloze i da se podvrgnu terapiji. Ovim se načinom otkrije oko 4,3 % bolesnika¹.

Osnova dijagnostike i jedini sigurni dokaz tuberkuloze je izolacija uzročnika *M. tuberculosis* u biološkom materijalu bolesnika, pri čemu se može analizirati bilo koji uzorak (iskašljaj, mokraća, pleuralni izljev, punktat limfnog čvora, stolica itd.). Temelj je uspješne laboratorijske di-

Cilj ovog rada bio je utvrditi broj kontakata aktivne tuberkuloze na osnovi tuberkulinskog testiranja te praćenje kontakata tijekom pet godina. Kontakti su bili u dobi od 19 do 79 godina, a tuberkulin reaktora bilo je 84,2 %. Kontakti su praćeni kroz kontrolne preglede i Registar za tuberkulozu. Od 164 kontakata oboljelo je pet (3 %).

jagnostike tuberkuloze kvaliteta uzorka koji se analizira.

Tuberkulinski test je provjera celularne imunosti organizma prema MT-u. Pozitivan je 10 do 60 dana poslije prvog uspješnog kontakta s čovjekovim tkivom (oko 99 % pluća) ili nakon uspješnog cijepljenja BCG–cjepivom. Znak je svježine i veličine infekcije, ali ne mora značiti i bolest¹.

Interpretacija tuberkulinskog testa, promjer induracije u mm nakon 48 – 72 sata⁴

- 0 – 5 mm – negativan
- 6 – 14 mm – pozitivan
- 15 – 20 mm – jaka reakcija
- > 20 mm – vrlo jaka reakcija.

Negativan test ne isključuje tuberkulozu.

Tuberkulinska reakcija može biti suprimirana kod: neishranjenosti, virusnih infekcija, teških bakterijskih infekcija (uključujući i tuberkulozu), karcinoma te uzimanja kortikosteroida i citostatika³.

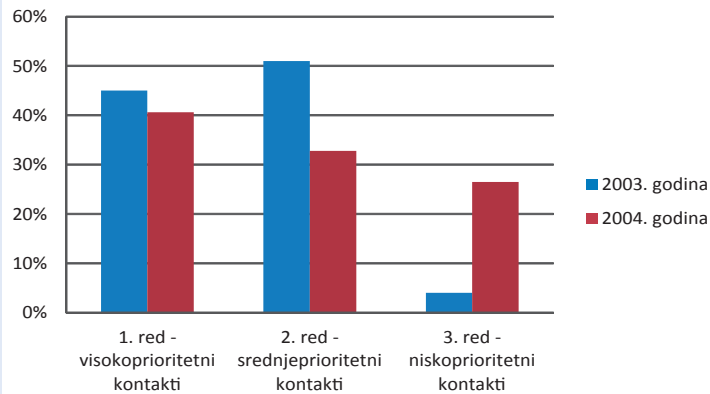
BOLESNICI I METODE

Tijekom 2003. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti "Jordanovac" obrađeno je 100 osoba – kontakata oboljelih od aktivne tuberkuloze, a tijekom 2004. godine 64 osobe. Kontakti su bili prvog reda (kućni), drugog reda (škola, radno mjesto) i trećeg reda (zajedničke prostorije za odmor, gimnastiku i sl.). Obiteljski li-

ječnik iz primarne zdravstvene zaštite sve je osobe uputio u specijaliziranu pulmološku ustanovu, Kliniku za plućne bolesti "Jordanovac" u Zagrebu. Svi kontakti upućeni su na tuberkulinsko testiranje s 2 jedinice PPD-a (purificirani proteinski derivat, Statens Seruminstitut Copenhagen, Den-

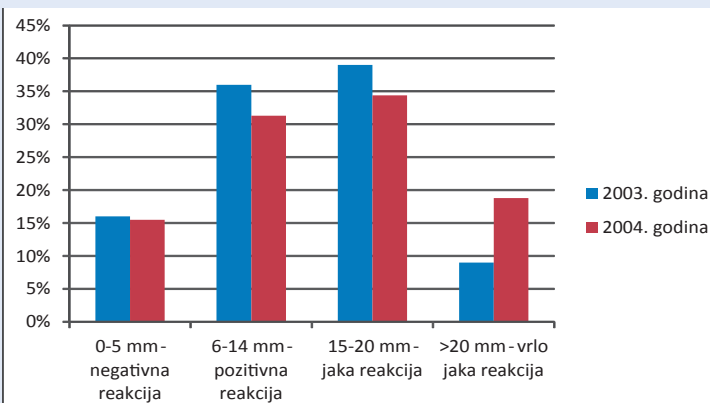
mark), a slijedili su: kompletna krvna slika uz sedimentaciju eritrocita (KKS, SE), radiogram pluća i srca (RTG), te iskašljaj na BK (Bacille Koch) – 3 uzorka u različite dane unutar jednog tjedna. Kontakti su praćeni tijekom pet godina, kroz kontrolne pulmološke preglede i Registar za tuberkulozu Hrvatskoga zavoda za javno zdravstvo.

Statistička analiza provedena je korištenjem statističkog programskog paketa STATISTICA, Kernel release 5.5 A (StatSoft, Inc. Tulsa, OK, USA). Za usporedbu raspodjele kategorijskih varijabli među godinama korišten je χ^2 test ili Fisherov egzaktni test ili Mantel-Haenszel χ^2 test za linearni trend. Usporedba stopa obolijevanja uspoređena je z-testom te prikazana kao omjer stopa (RR, *rate ratio*) uz 95 %-tni raspon pouzdanosti (CI, *confidence interval*). Kao statistički značajna korištena je razina značajnosti $P < 0,05$.



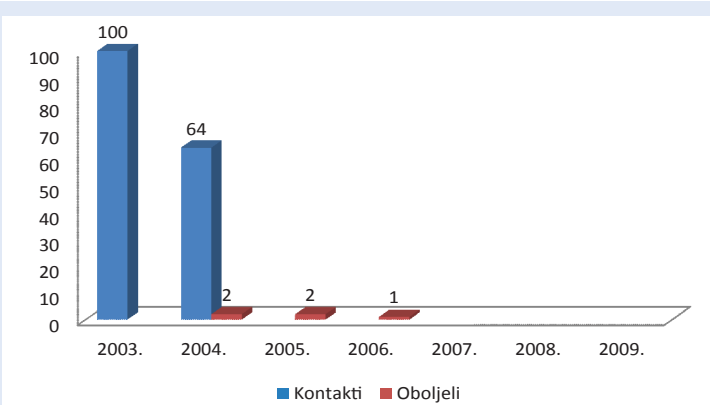
Slika 1. Redovi TB kontakata 2003. i 2004. g.

Figure 1. Orders of TB contacts in 2003 and 2004



Slika 2. Međusobni odnos tuberkulin-reaktora i nereaktora 2003. i 2004. g.

Figure 2. The interrelation of tuberculin-reactor and nonreactor in 2003 and 2004



Slika 3. Međusobni odnos TB kontakata i oboljelih

Figure 3. The interrelation of TB patients and contacts

REZULTATI

Tijekom 2003. godine u Pulmološkoj ambulanti Klinike za plućne bolesti "Jordanovac" obrađeno je 100 osoba, kontakata aktivne tuberkuloze. Kontakti su bili u dobi od 19 do 79 godina (19 do 50 godina 82 %). Bilo je 57 % muškaraca i 43 % žena. Kontakata prvog reda bilo je 45 %, drugog reda 51 % i trećeg reda 4 % (slika 1).

Tuberkulin reaktora bilo je 84 % (pozitivna reakcija – normoreakcija 36 %, jaka reakcija 39 % i vrlo jaka reakcija 9 %) (slika 2).

U vrijeme probira kontakata nije nađena nijedna osoba oboljela od aktivne tuberkuloze.

Tijekom 2004. godine obrađene su 64 osobe u dobi od 19 do 79 godina (19 do 50 godina 90,6 %; usporedba s 2003. god.: $\chi^2 = 2,324$, $P = 0,128$). Bilo je 54,7 % muškaraca i 45,3 % žena (usporedba s 2003. god.: $\chi^2 = 0,0847$, $P = 0,771$). Kontakata prvog reda bilo je 40,6 %, drugog reda 32,8 % i trećeg reda 26,5 % (usporedba s 2003. god.: $\chi^2 = 18,63$, $df = 2$, $P < 0,001$; slika 1).

Tuberkulin reaktora bilo je 84,4 % (usporedba s 2003. god.: $\chi^2 = 0,055$, $P = 0,815$) (pozitivna reakcija – normoreakcija 31,3 %, jaka reakcija 34,4 % i vrlo jaka reakcija 18,8 %; usporedba s 2003. god.: Mantel-Haenszel χ^2 za linearni trend = 2,35, $P = 0,126$) (slika 2).

U vrijeme probira kontakata verificirane su dvije osobe oboljele od aktivne tuberkuloze (3,1 %; us-

poredba s 2003. god.: $P = 0,781$, Fisher egzakt test) (slika 3), iz skupine visokoprioritetnih kontakata (obiteljski kontakt).

Tijekom 2005. oboljele su dvije osobe, kontakti iz 2003. (stopa 10 na 1000 osoba – godina), te 2006. jedna osoba, kontakt iz 2004. (2003. prema 2004. godina; stopa 10 prema 7,8 na 1000 osoba – godina; RR 1,28, 95 % CI 0,116-14,11, $P = 0,840$) (slika 3).

RASPRAVA I ZAKLJUČAK

Svrha epidemiološke obrade kontakata oboljelog od TB-a po prijavi je pronalaženje i probir osoba koje su zaražene tuberkulozom (aktivno otkrivanje), odnosno probir osoba koje imaju LTBI i pridružene rizične čimbenike za razvoj aktivnog TB-a (infekcija HIV-om, silikoza, limfomi i leukoze, ostale neoplazme, šećerna bolest, hemofilija, kronična renalna insuficijencija i dijaliza, imunosupresivna terapija, bolesti s malnutricijom, alkoholizam, pušenje, antiTNF-alpha, odnosno biološka terapija kod nekih upalnih bolesti zglobova, crijeva i kože), kako bi se tim osobama osigurao zdravstveni nadzor, odnosno kemoprofilaksa. Uz rijetke iznimke, samo bolesnici s mikrobiološki dokazanom plućnom ili laringealnom tuberkulozom smatraju se zaraznim za druge u kontaktu, a zaraznost je najveća kad su razmazi iskašljaja direktno pozitivni pod mikroskopom; u obitelji to znači da je mogućnost zaraze ostalih ukućana 50 do 60 %, a ako je bolesnik pozitivan samo u kulturi, mogućnost zaraze ostalih ukućana je 20 %⁴.

Kontakti se klasificiraju u koncentričnim krugovima oko izvornog bolesnika prema stupnju izloženosti, po načelu koncentričnih kružnica, što se obično opisuje slikovitim izrazom "efekt kamena bačenog u vodu"⁴:

- krug kontakata ili visokoprioritetni kontakti su bliski kućni kontakti (unutarnji). To su osobe koje žive u istom domaćinstvu sa zaraznim bolesnikom, kontakti koji na dnevnoj bazi dijele zajedničke prostorije s oboljelim, ili bliski kontakti koji ne žive u istom kućanstvu, a redovito i dugo komuniciraju (više od 40 kumulativnih sati) s izvornim bolesnikom i na dnevnoj bazi dijele zajednički zrak u prostorijama druženja. Visokoprioritetni kontakti su i osobe koje su provele 8 kumulativnih sati s bolesnikom u zatvorenom prostoru, poput automobila ili dru-

gog prijevoznog sredstva. Ova skupina obuhvaća seksualne partnere, bliske prijatelje i kolege.

- krug kontakata su povremeni kontakti (sred-njeprioritetni kontakti). To su osobe koje rjeđe provode vrijeme sa zaraznim bolesnikom. Ova skupina uključuje učestale kontakte, prijatelje, rodbinu, školske i radne kolege ili poznanike te članove kluba ili tima.
- krug kontakata su slučajni kontakti (vanjski), predstavljaju niskoprioritetne kontakte. To su osobe koje žive u istoj zajednici ili pohađaju istu školu, sportski klub ili rade u istoj ustanovi, a povremeno kontaktiraju s bolesnikom.

U vrijeme provođenja istraživanja u Pulmološkoj ambulanti u dijagnostici latentne tuberkuloze bilo je dostupno samo tuberkulinsko testiranje (TST – *tuberculin skin test*). Kratica TST provlači se kroz medicinsku praksu anglosaksonskog govornog područja, dok se u nas za isti test s istom namjenom više rabi naziv PPD (purificirani proteinski derivat). S obzirom na dugu povijest upotrebe TST-a čini se iznenađujuće što njegova interpretacija ostaje kontroverzna, jer ima dosta lažno negativnih nalaza u oboljelih i u imunokompromitiranih bolesnika, odnosno lažno pozitivnih nalaza u BCG-om (Bacille Calmette-Guerin) cijepljenih osoba ili zbog prisutnosti netuberkuloznih mikobakterija⁵. TST otkriva *in vivo* odgođeni tip hipersenzitivne reakcije (tip IV). Test se interpretira prema veličini infiltrata 48 – 72 sata nakon aplikacije tuberkulina. Reaktorima se smatraju osobe preosjetljive na tuberkulin: negativan nalaz TST < 5 mm, pozitivan nalaz 5 – 14 mm, jaka reakcija > 15 mm, vrlo jaka reakcija > 20 mm. Anergija je paradoksalna odsutnost kožne osjetljivosti na tuberkulin kod osoba zaraženih bacilom tuberkuloze.

U novije vrijeme za dijagnostiku latentne tuberkuloze (u Hrvatskoj od 2006. godine u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo) u upotrebi je *in vitro* krvni test QuantiFERON (QFT, Cellestis limited, Carnegie, Victoria, Australia). QuantiFERON Gold In Tube (QFT-G IT) je ELISA test (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) koji detektira otpuštanje interferona gamma (INF- γ) iz T-limfocita u svježoj hepariniziranoj krvi senzibiliziranih osoba, a nakon inkubacije s mješavinom sintetskih peptida koji simuliraju tri mikobakterijska proteina: ESAT-6 (*early secretory antigenic target-6*),

CFP-10 (*culture filtrate protein-10*) i TB7.7(p4). Te proteine secerniraju sve bakterije iz *M. tuberculosis complex*, uključujući i *M. bovis* sojeve. Ti proteini (ESAT-6, CFP-10, TB7.7(p4)) nisu prisutni niti u jednom BCG cjepnom soju niti u većini netuberkuloznih mikrobakterija (NTM), izuzev *M. kansasii*, *M. szulgai* i *M. marinum*, pa se može očekivati da je QFT-G test specifičniji za otkivanje *M. tuberculosis* od tuberkulinskog kožnog testa⁶. Obično je vrijeme kada je potrebno provesti probir kontakata aktivne tuberkuloze radi otkrivanja latentne tuberkuloze, bilo pomoću TST-a ili QFT-a, 12 tjedana. U studiji kontakata koji su BCG cijepljeni tuberkulinska reakcija veća od 5 mm bila je prisutna unutar 4 tjedna. Nakon nenamjerne vakcinacije s *M. tuberculosis* ("the Lübeck disaster"), tuberkulinska reakcija bila je pozitivna u sve djece unutar 3 – 7 tjedana. S obzirom na gore navedeno, zaključujemo da vrijeme od početka infekcije do konverzije nije nikad duže od 8 tjedana, stoga se "period prozora" za kontakte može skratiti na 8 tjedana. Kod osoba za koje se smatra da imaju niski rizik od prijenosa infekcije dovoljno je učiniti jedno TST-testiranje 8 tjedana od ekspozicije, kako bi se izbjegao fenomen busteriranja (fenomen povećanja tuberkulinske reakcije u odsutnosti nove infekcije, a na ponovljeni TST, vjerojatno kao rezultat sjećanja stanicama posredovanog imunološkog odgovora), koji bi mogao otežati interpretaciju nalaza⁷.

Za dijagnozu LTBI-ja potrebno je isključiti TB bolest s evaluacijom koja obuhvaća ciljanu anamnezu, kliničku sliku (kašalj, mršavljenje, povišena temperatura, znojenje itd.), radiološku snimku prsišta te prema indikaciji mikroskopski pregled sputuma ili drugih uzoraka (osobito u imunokompromitiranih) na prisustvo *M. tuberculosis*.

Praćenjem kontakata tijekom pet godina u Pulmološkoj ambulanti, od 164 osobe verificirano je 5 osoba oboljelih od plućnog oblika TB-a u prve dvije godine (3 %)⁸. Radi se o bliskim kućnim kontaktima s jakom i vrlo jakom tuberkulinskom reakcijom, mlađe i srednje životne dobi. Nije bilo indikacija za kemoprofilaksu.

U skupini kontakata koji su testirani u Pulmološkoj ambulanti postotak bolesnika s jakom i vrlo jakom reakcijom (koja je indikativna da se radi o infekciji bacilom tuberkuloze) bio je 48 % u 2003. godini i 53,2 % u 2004. godini. Prema Naputku za

sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze Republike Hrvatske⁴ kemoprofilaksu je obvezno provesti u djece do navršene 3. godine života, koja nisu bila cijepljena protiv TB-a; djeca do 14 godina koja žive u kontaktu s TB bolesnikom; djeca mlađa od 14 godina koja imaju pozitivan PPD, odnosno QFT test; osobe pod imunosupresivnom terapijom koja traje duže od 30 dana, a u kontaktu su s oboljelim od aktivne tuberkuloze; HIV-pozitivne osobe u kontaktu i osobe s HIV bolesti; bolesnici s upalnim bolestima (zglobovi, crijeva ili koža) minimalno 2 mjeseca prije započinjanja biološke, osobito anti TNF-alpha terapije.

U početku će uvođenje krvnih testova u praksu povisiti cijenu troška TB-kontrole, međutim, dugoročno će zbog svoje više specifičnosti i osjetljivosti smanjiti teret troška liječenja aktivnog TB-a (prevencijom progresije LTBI-ja u aktivni TB) i smanjenjem broja neinficiranih BCG-cijepljenih osoba koje su nepotrebno liječene zbog LTBI-ja⁹.

Do rutinskog uvođenja krvnih testova za bolju TB-kontrolu potrebno je svakako pratiti tuberkulinske reaktore (> 15 mm), kroz period od najmanje dvije godine, u šestomjesečnim intervalima.

LITERATURA

1. Popović-Grle S. Tuberkuloza – ponovni izazov medicini na početku trećeg tisućljeća. Zagreb: Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska, 2004;9-16.
2. Baklajić Ž, Dečković-Vukres V, Kuzman M. Hrvatski statistički ljetopis za 2009. godinu, Zagreb, 2010;189. Available at: http://www.hzjz.hr/publikacije/hzs_ljetopis/Ljetopis_Yearbook_HR_2009.pdf Accessed March 21st 2012.
3. Crofton J, Horne N, Miller F. Klinička tuberkuloza. Zagreb: IBIS grafika, 1997;8-18.
4. Prevencija tuberkuloze i principi epidemiološke obrade kontakata. Naputak za sprečavanje i suzbijanje tuberkuloze. II. dopunjeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2010;60-77.
5. Menzies D. Interpretation of repeated tuberculin tests: boosting, conversion, andreversion. *Am J Resp Crit Med* 1999;159:15-21.
6. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000;356:1099-104.
7. Cauthen GM, Snider DM, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:1597-600.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar oboljelih od tuberkuloze. 2010.
9. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:618-27.