

Forekomst, symptomer og diagnostik af tuberkulose i Danmark

Ole Hilberg, Charlotte Hyldgaard & Anders Løkke

STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Afdeling, Århus
Universitetshospital,
Århus Sygehus

Tuberkulose (tb) er den samlede betegnelse for infektioner forårsaget af *Mycobacterium tuberculosis*. Smitte sker ved inhalation af *M. tuberculosis*, som ved primærinfektion optages og opformeres i alveolære makrofager. Samtidig sker der spredning til regionale lymfeknuder og evt. hæmatogen spredning. Processen bremses immunologisk efter 6-8 uger, hvor der er udviklet granulomatøs inflammation omkring nogle få overlevende bakterier; en latent infektion.

STADIER AF TUBERKULOSEINFEKTIONEN

Latent tb-infektion defineres som en infektion med *M. tuberculosis*, hvor der ikke er klinisk eller radiologisk tegn på aktiv sygdom, men positiv tuberkulinreaktion og/eller positiv *interferon gamma release assay* (IGRA) hos immunkompetente personer [1].

Post primær sygdom betegner en latent infektion, som senere udvikles til aktiv tb [2].

Miliær tb er dissemineret tb, hvor flere organer er involveret, f.eks. lunger, knoglemarv, centralnervesystemet og abdomen. Der sker en hæmatogen spredning pga. nedsat modstandskraft hos den syge.

FOREKOMST AF TUBERKULOSE I DANMARK

Antallet af tb-tilfælde i Danmark har været faldende siden 1998, hvor 550 tb-tilfælde blev anmeldt, til 377 tb-tilfælde i 2006. Ca. to femtedele af tb-tilfældene findes blandt etniske danskere og tre femtedele blandt indvandrere. Faldet er primært sket blandt indvandrere.

Set i forhold til den andel, som indvandrere og efterkommere udgør af den danske befolkning (ca. 8%), er forekomsten af tb hos denne gruppe meget højere end forekomsten hos etniske danskere, ca. 80 tilfælde pr. 100.000 pr. år mod ca. fire tilfælde pr. 100.000 pr. år. Det drejer sig primært om indvandrere fra Afrika (især fra Somalia, som har verdens højeste forekomst af tb), Asien og fra Balkan; men også grønlandere, der bor i Danmark.

HVEM ER I RISIKO FOR AT BLIVE SMITTET MED TUBERKULOSE?

Børn og immunkompromitterede smittes lettere end raske voksne og er i øget risiko for, at smitten progredierer fra latent til aktiv tb. Immunkompromitterede

er f.eks. personer, der er hiv-positive eller har fået organtransplantation, er i behandling med anti-tumornekrosefaktor (TNF) α eller kortikosteroid > 15 mg/dag i $> 2-4$ uger, eller lider af malign sygdom. Ved analyse af DNA-mønstre fra *M. tuberculosis* er det påvist, at meget få indvandrere har smittet etniske danskere og omvendt.

I Danmark ses udvikling af tb pga. erhvervsmæssig smitte hos ca. én sundhedsperson pr. år.

GENERELLE TUBERKULOSESYMPTOMER

Primærinfektionen er overvejende asymptomatisk. I sjældne tilfælde kan der optræde erythema nodosum. Miliær tb giver få eller ingen respiratoriske symptomer, men systemiske symptomer som feber, væggtab, nattesved, appetitløshed, anæmi og almen sygdomsfølelse. Tb kaldes også *the great mimicker*, idet tb-symptomerne kan ligne mange andre sygdomme.

SYMPTOMER VED LUNGETUBERKULOSE

Ved den hyppigst forekommende form for tb, post primær sygdom, er hoste det almindeligste symptom, og man bør altid overveje tb som differentialdiagnose ved persisterende hoste. Der er ofte ekspektoration, evt. med let hæmoptyse. Sygdommens debut kan være snigende eller relativt pludselig med et forløb, der initialt tolkes som svært behandlelig pneumoni.

Andre symptomer og fund tidligt i forløbet kan være pleuritissmerter og pleuraeffusion. Ved sekretion af *M. tuberculosis* i pleura kan der udvikles empyem. Ved langvarig, ubehandlet tb kan der udvikles luftvejsobstruktion og bronkiektasier pga. endobronkial fibrose. Ophedele kaviteter kan koloniseres med *Aspergillus fumigatus*, som kan give kraftig hæmoptyse.

Lungetuberkulose udgør ca. 90% af det samlede antal tb-tilfælde blandt etniske danskere og ca. 60% af antallet blandt indvandrere [3].

SYMPTOMER VED EKSTRAPULMONAL TUBERKULOSE

Ekstrapulmonal tb, som specielt ses i lande med høj prævalens af tb, er hyppigst lokaliseret til lymfeknuderne, urinvejene, leddene/knoglerne, mave-tarmkanalen, centralnervesystemet og huden, men alle organer kan afficeres.

Spredning til knogler sker hæmatogent, og columna er det hyppigst forekommende focus. Knogle- og/eller ledsmerter og feber er karakteristisk ved knogle-tb.

Glandel-tb ses hyppigst i hals- og mediastinalglandler med symptomer i form af hævelse og feber. Differentialdiagnostisk forekommer sygdomme som malignt lymfom, leukæmi og neoplasmemetastaser hyppigere end tb blandt befolkningen her i landet, men dyrkning for tb bør være en del af udredningsprogrammet hos patienter fra endemiske områder.

Andre typiske symptomer kan være sår i huden, fistler og tarmløbning ved tarm-tb, pareser, meninigitissymptomer og krampeanfald ved tb i centralnervesystemet.

TUBERKULOSEDIAGNOSTIK

Dyrkning af *M. tuberculosis* er i Danmark centraliseret på Statens Serum Institut.

Definitiv tb-diagnostik kræver principielt altid påvisning af *M. tuberculosis* fra relevant materiale (Tabel 1), men i en del tilfælde behandler man på baggrund af typiske kliniske og radiologiske fund. Årsager til manglende verifikation kan være diagnose tidligt i sygdomsforløbet, hvor antallet af bakterier er lavt, ingen eller få undersøgte prøver eller for lang transporttid [1].

Danske klinikere er ofte lang tid om at stille diagnosen ekstrapulmonal tb, da de ofte opfatter tb som synonymt med lunge-tb.

Tentativ diagnose stilles på baggrund af: positiv polymerasekædereaktion for *M. tuberculosis*, typiske histologiske forandringer (epiteloidcellegranulomer med central nekrose og evt. syrefaste stave), typisk klinik, en positiv tuberkulinhudtest (Mantoux-test), og en positiv IGRA (T-spot eller QuantiFERON-test).

KLASSISKE RADIOLOGISKE FORANDRINGER VED LUNGETUBERKULOSE

Ved primærinfektion kan røntgenbilledet være normalt, eller der kan ses hilær lymfadenopati med eller uden synligt lungeinfiltrat (Figur 1). Ved post primær tb findes infiltraterne hyppigst i over- eller i underlapperne. Der kan ses kavernedannelse, som tyder på aktiv sygdom, men de radiologiske forandringer er ikke patognomoniske. Forkalkninger tyder på forandringer af ældre dato, men udelukker ikke aktiv sygdom.

Ved miliær tb ses der typisk multiple, ensartede 1-2 mm store, hirsekornslignende noduli overalt i lungevævet. Hos immunsupprimerede personer er atypiske røntgenfund hyppige.

En normal røntgenoptagelse af thorax hos en ikkeimmunsupprimeret person gør lunge-tb usandsynlig.



FAKTABOKS

Mikroskopi og dyrkning er hjørnestenene ved diagnostik af aktiv tuberkulose (tb).

Der sendes relevant prøvemateriale (hyppigst sputum) til Statens Serum Institut.

Mantoux-test og *interferon gamma release assays* (IGRA) anvendes primært til:

- screening af kontakter som led i smitteopsporing og
- diagnostik af latent tb hos personer, hvor der er indikation for profylaktisk behandling
- bestyrkelse af mistanke om tb.

Til smitteopsporing blandt Calmette-Guérins bakterie-vaccinerede er IGRA særlig velegnet pga. en betydelig højere specificitet end Mantoux-test.

Tuberkulose er individuelt anmeldelsespligtig (formular 1515).

DYRKNING, MIKROSKOPI OG POLYMERASEKÆDEREAKTIONER

Hvis røntgenoptagelse af thorax giver mistanke om lunge-tb, sendes tre ekspektoratprøver til Statens Serum Institut til dyrkning, mikroskopi og evt. PCR-undersøgelse. Derudover sendes der et ekspektorat til den lokale mikrobiologiske afdeling til hastemikroskopi.

Hvis patienten ikke ekspektorerer, foretages der ventrikelskylning, evt med gentagelse eller bronkoskopi med bronkoalveolær lavage.

Ved mistanke om ekstrapulmonal tb sendes prøver fra det relevante infektionsfokus (f.eks. lymfeknuder, pus, knogle, tarmslimhindebiopsier, cerebrospinalvæske etc.).

Dyrkning er tidligst positiv efter 2-4 uger, og negativt svar foreligger først efter otte uger pga. bakteriernes langsomme vækst. Dyrkning er en forudsætning for udførelse af resistensbestemmelse.

Prøverne må ikke tilsættes formalin, da det umuliggør dyrkning. Opdaterede anbefalinger vedr. prøvemateriale, forsendelse mv. findes på [4].

Ved PCR-undersøgelse påvises DNA fra *M. tuberculosis*, og prøven er således negativ ved infektion med atypiske mykobakterier.

Prøven bestilles særskilt og anvendes på særlig indikation. Testen er positiv i 85% af de prøver, der senere bliver positive ved dyrkning (sensitivitet: 100% for mikroskopipositive prøver og 60% for mikroskopinegative prøver). PCR-undersøgelse er bedst valideret for pulmonale prøver (specielt ekspektorat) – dårligere for ekstrapulmonale prøver. Undersøgelsen anbefales ikke på blod/knoglemarv og fæces, da PCR-reaktionen ofte er hæmmet [5].

Metoden påviser DNA fra såvel levende som



TABEL 1

Prøvemateriale til diagnostik af aktiv sygdom (fra [1]).

	Mængde/prøvetagningsudstyr	Bemærkninger
Pulmonal tuberkulose 3 ekspektorater (mindst 1 morgenekspektorat)	5-10 ml mukopurulent ekspektorat (undgå sput og næsesvælgsekret) i ekspektoratdåse – undgå venligst prøvemateriale på ydersiden af dåsen	Opbringes efter 3 dybe indåndinger ved virkelig hoste, så patienten oplever, at ekspektoratet kommer fra lungerne. Patienten bør ved prøvetagning være udendørs eller i et velventileret rum (se [1, kap. 11] om hygiejniske forhold for personalet)
Ventrikelskyllevand fra 3 på hinanden følgende morgener	Voksne 200 ml, børn ned til 10 ml, i ventrikelskyllevandsflaske	Benyt sterilt vand for at undgå tilblending af vandbakterien <i>Mycobacterium gordonae</i> . Hurtig forsendelse anbefales. Optimalt neutraliseres prøven med 200 mg (½ knivspids) NaHCO ₃ (»tvekulst natron«) pr. 100 ml prøve før forsendelse
Bronkials skyl	Min. 5 ml i steril beholder	
Luftvejssekret ophentet ved sug	Steril beholder	Bronkial- eller trakealsekret giver bedre positiv rate end larynxsekret
Pleuravæske eller pleurabiopsi	Væske: hepariniseret sterilt rør Biopsi: tørt sterilt rør	Ofte meget få bakterier, pleurabiopsi giver højere positiv rate
Ekstrapulmonal tuberkulose Biopsi, øvrige	Gerne 1 g eller mere i tørt sterilt rør	Undgå tilsætning af formalin
Ekssudat fra serøst hulhed (perikardie-, ascites- eller ledvæske)		Så meget som muligt – gerne 10-15 ml – i hepariniseret sterilt rør
Blod og knoglemarv	Blod: 10 ml i hepariniseret sterilt rør Knoglemarv: så meget som muligt i hepariniseret sterilt rør	EDTA-glas må ikke anvendes, idet væksten af mykobakterier hæmmes Blod og knoglemarv opbevares ved 37 °C til forsendelse
Spinalvæske		Så meget som muligt – helst over 2 ml og gerne 5-10 ml i sterilt rør
Pus	Opsamles i steril beholder	Podepinde anbefales ikke pga. ringe prøvevolumen
Urin fra 3 på hinanden følgende morgener		40-50 ml
Fæces		Maks. 5 ml i fæcesrør
Formalinfikseret paraffinvæv	5 skiver a 5 µm. Skæres inden indsendelse og placeres i et rør (ikke på mikroskopiglas)	Da mykobakterier ikke tåler formalin, kan der kun udføres mikroskopi og PCR for <i>M. tuberculosis</i> -kompleks, men ikke dyrkning. PCR-analysen har højere sensitivitet på nyere prøver end på prøver, der har været opbevaret i flere år

EDTA = ethylendiamintetraacetat; PCR = polymerasekædereaktion.

døde mykobakterier og er derfor ikke egnet til monitorering af behandlingseffekt.

HVILKE TUBERKULOSEPATIENTER SMITTER OG SKAL ISOLERES?

Det er udelukkende lunge-tb, som er smittefarlig, og for praktiske formål kun hvis der ved direkte mikroskopi påvises syrefaste stave i ekspektorat.

Jo mere man hoster, jo mere smitter man. Dog skal man have været i tæt kontakt med en smittefarlig person, for at det udgør en signifikant risiko (mindre end en meters afstand i mere end otte timer).

Ved mulig smitterisiko bør patienten isoleres, indtil der foreligger tre prøver med negativ mikro-

skopi, eller til patienten har været i relevant antituberkuløs behandling i 10-14 dage.

INDIREKTE TEST

Mantoux/tuberkulinhudtest

Ved Mantouxtesten kan man påvise cellulær immunitet, men de anvendte proteiner er ikke specifikke for *M. tuberculosis*.

Testen udføres ved at injicere 0,1 ml tuberkulinopløsning (to internationale tuberkulinenheder) intrakutant. Som injektionssted anbefales den midterste tredjedel af underarmens dorsalside. Det kræver betydelig rutine at sætte en korrekt Mantouxtest.

Aflæsning sker efter ca. 72 timer. Ved positiv

reaktion er der induration med omgivende erytem. Indurationens størrelse udmåles uden medregning af erytemet.

Positive Mantoux-test-resultater omfatter: indurationsdiameter > 6 mm hos uvaccinerede og indurationsdiameter > 12 mm hos BCG-vaccinerede.

Mulige årsager til positive Mantoux-test-resultater er: latent infektion med *M. tuberculosis*, aktiv infektion med *M. tuberculosis*, infektion med atypiske mykobakterier og tidligere BCG-vaccination.

Mulige årsager til falsk negative Mantoux-test-resultater er: visse virusinfektioner, cancer, sarkoidose og tidligere vaccination med levende virus (mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR)).

Interferon gamma release assays

IGRA er test baseret på en blodprøve, som inkuberes med *M. tuberculosis*-specifikke antigener. Hvis patienten huser *M. tuberculosis*, vil immunspecifikke T-celler producere gammainterferon, og mængden heraf bestemmes ved testen.

Mulige årsager til positive IGRA-resultater er: latent infektion med *M. tuberculosis* og aktiv infektion med *M. tuberculosis*.

Mulige årsager til falsk negative IGRA-resultater er: nylig smitte (for tidlig prøvetagning efter smitte, hvor der endnu ikke er udviklet cellemedieret immunitet) og immunosuppression hos patienten (for få eller defekte T-lymfocytter).

IGRA har høj specificitet for *M. tuberculosis*, da der ikke er krydsreaktion med tidligere BCG-vaccination, smitte med *M. avium* eller andre atypiske mykobakterier, fraset visse sjældne typer.

Et negativt resultat vil i de fleste tilfælde udelukke infektion med *M. tuberculosis*.

Anvendelse

Mantoux-test og IGRA anvendes primært til screening af kontakter som led i smitteopsporing og til diagnostik af latent tb hos personer, hvor der er indikation for profylaktisk behandling pga. eksisterende eller forestående immunosuppression (f.eks. TNF α -hæmmere).

De har derudover en plads som hjælpemiddel til diagnostik af aktiv, især ekstrapulmonal tb.

Blandt raske ikke-BCG-vaccinerede personer er der stor overensstemmelse mellem resultaterne af Mantoux-test og IGRA [6].

Til smitteopsporing blandt BCG-vaccinerede er IGRA særlig velegnet pga. en acceptabel sensitivitet (78-90%) [7] og betydelig højere specificitet end Mantoux-testen har.

Anmeldelse

Tb er individuelt anmeldelsespligtig. Meldepligten

 FIGUR 1

Røntgenbillede henholdsvis før og efter behandling for tuberkulose. Bemærk begyndende kavnedannelse på før-billedet.



påhviler læger og laboratorier, og anmeldelsen skal ske skriftligt til Embedslægeinstitutionen og til Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, på formular 1515, Anmeldelse af smitsomme sygdomme [6].

KORRESPONDANCE: Ole Hilberg, Lungemedicinsk Afdeling, Århus Universitets-hospital, Århus Sygehus, Nørrebrogade 44, 8000 Aarhus C.
E-mail: olehilbe@rm.dk

ANTAGET: 25. januar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Seersholm N, Andersen PH, Andersen AB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram, 2010. www.lungemedicin.dk (17. jan 2011).
2. Løkke A, Hilberg O, Seersholm N. Diagnostik af tuberkulose. København: Dansk Lungemedicinsk Selskab, 2009.
3. Thomsen VØ, Andersen PH. Tuberkulose 2008, Del II. Epi-Nyt 2009; uge 50.
4. www.ssi.dk/haandbog (17. jan 2011).
5. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: An Update. *Ann Intern Med* 2008;149: 177-84.
6. Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse nr. 1102 af 20. september 2007.
7. Brock I, Weldingh K, Lillebæk T et al. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 65-9.