

- tion of *Mycobacterium tuberculosis* after 33 years of latent infection. *J Infect Dis* 2002;185:401-4.
4. Lillebæk T, Thomsen VO. Bekymrende tendens i spredningen af tuberkulose blandt danske mænd. *Ugeskr Læger* 2005;167:388-91.
 5. Kamper-Jørgensen Z, Lillebæk T, Andersen AB. Occupational tuberculosis following extremely short exposure. *Clin Respir J* 2009;3:55-7.
 6. Seersholm N, Andersen PH, Andersen AB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram. 2010. www.lungemedicin.dk (14. dec 2010).
 7. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
 8. Royal College of Physicians, red. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.
 9. Statens Serum Institut. EPI-NYT nr. 50, 2008.
 10. Wilcke JT, Poulsen S, Askgaard DS et al. Tuberculosis in a cohort of Vietnamese refugees after arrival in Denmark 1979-1982. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:219-24.
 11. Lillebæk T, Andersen AB, Dirksen A et al. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis* 2002;8:679-84.
 12. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
 13. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
 14. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001363.
 15. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection - United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
 16. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
 17. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
 18. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:443-7.
 19. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-8.
 20. Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS* 2010;24(suppl 5):S29-S36.

Diagnostik af ekstrapulmonal tuberkulose er en udfordring

Niels Seersholm & Torgny Wilcke

STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Afdeling Y, Gentofte
Hospital

Af de 367 tilfælde af tuberkulose (tb), der blev anmeldt i 2008, var 92 (25%) udelukkende ekstrapulmonal (ep) tb, og 20 (5%) var samtidig ep og pulmonal tb. Den største andel sås hos indvandrere, hvor 56 ud af 222 (43%) havde eptb med eller uden lungeinvolvement, mens dette kun gjaldt for 11% af de etniske danskere [1]. I andre lande er der set et lignende mønster med høj forekomst af eptb hos indvandrere specielt fra de afrikanske lande [2-4]. Der er ikke nogen klar forklaring på baggrunden for den høje forekomst af eptb blandt indvandrere, men resultaterne af flere studier har tydet på, at D-vitamin-mangel kunne være en medvirkende årsag, ligesom man i flere studier har spekuleret på dårlig ernæringsstatus, dårlige sociale forhold og genetiske faktorer som årsag, mens hiv-koinfektion ikke synes at være en medvirkende faktor [5, 6].

Eptb kan ses umiddelbart efter primær infektion, men kan også opstå mange år efter som reaktivering. Patogenesen er typisk hæmatogen spredning fra et lungefocus, men kan også opstå ved indvækst i naboorganer eller ved synkning af inficeret sput. Alle organer kan rammes. De hyppigste lokalisationer af eptb i Danmark i 2008 var lymfeknuder (48%), pleura

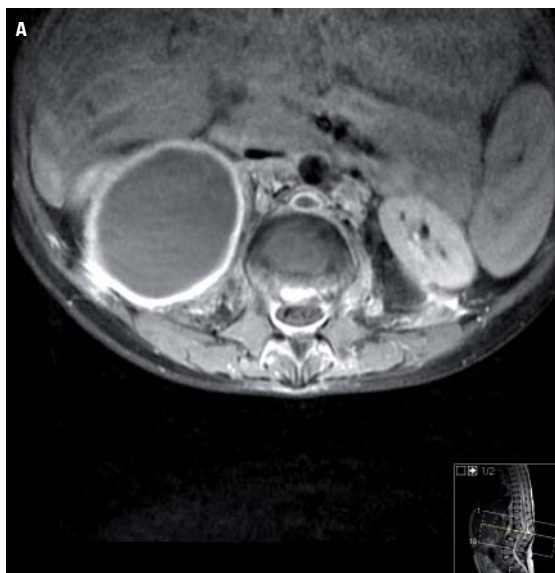
(13%), knogler (13%), centralnervesystemet (6%), mave-tarm-systemet (6%) og urogenitalsystemet (4%) [1, 7]. Diagnosen kan være vanskelig at stille, fordi symptomerne er ukarakteristiske; det er en sjælden sygdom, som klinikerne ikke altid har mistanke om som det første, og det kan være svært at få materiale til mikroskopi og dyrkning. Eptb bør altid have i tankerne, når patienten er indvandrer fra et højendemisk område, hiv-positiv eller på anden måde immunosupprimeret især efter behandling med tumornekrose-alfa-blokker.

TUBERKULOSE I LYMFENUDER

Alle lymfeknuder kan være sæde for tb, men hyppigst ses det på halsen efterfulgt af i ingvinalregionen, retroperitonealt og i mediastinum. Den kliniske manifestation starter med en lille, fast, uømt, hævet lymfeknude. Ubehandlet vil lymfeknuden vokse og efterhånden blive fluktuerende som tegn på abscesdannelse, og ofte vil der ske en spontan perforation til huden. Denne udvikling kan tage op til flere år [8]. Hos hiv-negative personer er der sjældent systemiske symptomer i form af feber, træthed eller nattesved, men det kan forekomme hos hiv-positive. Under den

 FIGUR 1

A. MR-skanning af tuberkuløs psoasabsces hos en niårig pige fra Syrien. På diagnosetidspunktet sås højre nyre helt displaceret af den store absces. **B.** Efter tre måneders medicinsk behandling var abscesen næsten helt væk, og højre nyre var kommet på plads.



medicinske behandling eller flere måneder efter endt behandling kan lymfeknuderne vokse, og der kan komme nye hævede lymfeknuder. Det er ikke et udtryk for behandlingssvigt, men et resultat af en immunologisk reaktion på dræbte bakterier. En kort behandling med glukokortikoid kan ofte være effektiv [9].

Diagnosen baseres på mikroskopi, polymerasekædereaktion (PCR) og dyrkning af lymfeknudebiopsi. Det er som regel ikke svært at få gode biopsier fra perifere lymfeknuder, som enten kan nås direkte eller lokaliseres vha. ultralydskanning. Mediastinale lymfeknuder har tidligere været svært tilgængelige, men med moderne ultralydvejledt endoskopisk teknik kan de nås via bronkiesystemet eller øsofagus. Retroperitoneale lymfeknuder kan volde vanskeligheder, men ofte kan de nås ultralydvejledt.

TUBERKULOSE I PLEURA

Symptomerne på pleura-tb er dyspnø, træthed, vægttab, nattesved og bryst smerter. Ved en røntgenundersøgelse ses oftest ensidig pleuraeffusion, og på en computertomografi (CT) kan man se pleural fortykkelse og eventuelt lungeinfiltrat. Pleuraeffusion forårsaget af tb kan ses efter nylig primær infektion, ved lunge-tb og miliær tb. Pleuravæsken er typisk ekssudativ med et højt proteinindhold, et lavt glukoseniveau og en overvægt af lymfocytter, men disse fund er ikke specifikke for tb. I sjældne tilfælde ses empyem med purulent pleuravæske, men oftest er væsken klar, letflydende og strågul. Blodig pleuravæske ses meget sjældent. Diagnosen kan være vanskelig, fordi mikroskopi af pleuravæsken for syrefaste stave

er positiv i under 5% af tilfældene, og i under 30% af tilfældene er der positive dyrkningsfund. Sensitivitet og specificitet ved PCR af pleuravæske for *Mycobacterium tuberculosis* er ukendt. Derimod har mikroskopi og dyrkning af pleurabiopsi en meget høj sensitivitet og specificitet [10]. Undersøgelse af pleuravæske med *interferon gamma release assay*, f.eks. QuantiFERON-test, har været forsøgt, men er af tvivlsom værdi.

Ubehandlet vil pleuravæsken regrediere i løbet af et par måneder, men i halvdelen af tilfældene udvikles der efterfølgende mere alvorlig pulmonal tb eller eptb, som kan føre til svær sygdom eller død. Andre sequelae er svær pleural fortykkelse og restriktiv lungefunktionsnedsættelse. Med tidlig medicinsk behandling regredierer væsken hurtigt uden væsentlige sequelae [11].

TUBERKULOSE I KNOGLER OG LED

Den hyppigste form for tb i knogler og led er spondylitis tuberculosa (Potts sygdom) efterfulgt af arthritis i de vægtbærende led og osteomyelitis uden for columna. Spondylitis tuberculosa sidder oftest i torakalcolumna. Infektionen begynder i den forreste del af corpus vertebra, hvorefter den breder sig til en discus intervertebralis og næste vertebra. Der kan udvikles abscesser paraspinalt eller som psoasabsces (Figur 1). Symptomerne begynder med lokaliserede smerter og almene symptomer, men der kan senere komme rodpåvirkning med lammelser til følge. Diagnosen stilles ofte på den kliniske mistanke kombineret med typiske forandringer, der kan ses på en magnetisk re-



FAKTABOKS

Tuberkulose kan angribe alle organer, men det hyppigst angrebne sted uden for lungerne er lymfeknuder på halsen.

Endelig diagnose baseres på mikroskopi og dyrkning af biopsier, pleuravæske, spinalvæske etc., men de er ofte negative, og behandling må startes på klinisk mistanke.

Tuberkuløs meningitis er akut livstruende, og behandlingen må påbegyndes, så snart der er mistanke om tuberkulose.

Behandlingen er standardfirestofbehandling med isoniazid, rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i to måneder efterfulgt af isoniazid og rifampicin i fire måneder. Ved meningitis og knogletuberkulose skal man dog give behandling i 9-12 måneder.

sonans (MR)-skanning, da det kan være vanskeligt at få materiale til mikroskopi og dyrkning [12].

Tb i led er en langsomt progredierende monoarthritis, som typisk rammer hofte- eller knæleddene. Symptomerne er ledhævelse, bevægeindskrænkning og smerter. Der er sjældent systemiske symptomer, og røntgenundersøgelser viser intet specifikt. Ledvæsken indeholder typisk mange lymfocytter, og mikroskopi, PCR-undersøgelse eller dyrkning af væsken vil give diagnosen i 80% af tilfældene. Tuberkuløs osteomyelitis uden for columna kan ramme alle knogler og giver symptomer i form af lokal smerte. Diagnosen stilles ved en kombination af symptomer, brug af MR-skanning, analyse af mikroskopiprøver og dyrkning af knoglebiopsi.

Hos halvdelen af patienterne viser røntgenoptagelse af thorax tegn på tidligere tb, men aktiv lunge-tb er usædvanlig.

Behandlingsvarigheden af tb i knogler og led anbefales forlænget til 9-12 måneder. Hvis der er svære knogledestruktioner eller truende sammenfald af columna, kan det være nødvendigt med operative indgreb, og store abscesser kan kræve drænage.

Man bør altid forsøge at udtage materiale til tb-undersøgelse og almindelig mikrobiologisk undersøgelse, bl.a. for at udelukke andre mikroorganismer, f.eks. *Staphylococcus aureus*.

TUBERKULOSE I CENTRALNERVESYSTEMET

Tb i centralnervesystemet er meningitis og intrakranielle tuberkulomer. Meningitis er den hyppigste form, som ubehandlet har en meget alvorlig prognose. Symptomerne er som ved bakteriel meningitis: hovedpine, feber, kvalme, kramper og psykiske ændringer, men de er oftest længere tid om at udvikle sig. Intrakranielle tuberkulomer er rumopfyldende processer, som giver neurologiske symptomer afhængigt af lokalisering. Spinalvæsken ved tuberkuløs meningitis viser som regel moderat lymfocytose med højt proteinindhold og lavt glukoseniveau, men disse

fund er ikke specifikke, og endelig diagnose er påvisning af *M. tuberculosis* ved dyrkning af spinalvæsken. Mikroskopi for syrefaste stave eller PCR viser sjældent positivt resultat. Det lykkes kun i ca. 50% af tilfældene at påvise tb, og behandlingen skal påbegyndes, så snart mistanken er opstået, og spinalvæske er udtaget [13].

Tb i centralnervesystemet ses oftere hos spædbørn end hos større børn og voksne og er vist at kunne reduceres med vaccination for Calmette-Guérins bakterie tidligt, f.eks. kort efter fødslen, som det udføres i Grønland.

INTRAABDOMINAL TUBERKULOSE

Symptomer på tb i gastrointestinalkanalen er helt uspecifikke og viser sig typisk i form af mavesmerter, diare, eventuelt blodig, vægttab og feber. Der kan opstå komplikationer i form af obstruktion, perforation, fisteldannelse, anale fissurer eller perianale abscesser. Ofte kan der føles en udfyldning i nedre højre kvadrant af abdomen. Symptomer og objektive fund er de samme som ved Crohns sygdom, men det er vigtigt at få en korrekt diagnose, fordi behandling med immunosuppressiva kan medføre fulminant forløb af tb. Diagnosen baseres på mikroskopi og dyrkning af biopsier opnået ved koloskopi eller laparoskopi. Fæcesdyrkning giver sjældent et positivt resultat [8].

Tb i urogenitalsystemet angriber nyrerne, urinblæren og kønsorganerne. Symptomerne ved nyre- og blære-tb er dysuri, hæmaturi eller flankesmerter. CT af abdomen kan vise forkalkninger i urinvejene, strikturer af ureter, fortykket blæreveg eller hydronefroser. Dyrkning af morgenurin tre gange viser et positivt resultat hos 90% af patienterne [8].

Tb i de mandlige kønsorganer angriber prostata, epididymis og testes. Symptomerne er ofte hævede testes, og diagnosen stilles ved kirurgisk biopsi. Tb i de kvindelige kønsorganer begynder i salpinges og spreder sig til ovarier, cervix og vagina. Symptomerne er smerter, blødning og infertilitet.

Medicinsk behandling af intraabdominal tb er effektiv, og der kommer sjældent sequelae, hvis behandlingen påbegyndes tidligt i forløbet.

ANDRE FORMER FOR EKSTRAPULMONAL TUBERKULOSE

Miliær tb er dissemineret tb, som specielt ses hos immunsupprimerede patienter især aids-patienter. Symptomerne kan variere fra næsten at være fraværende til at være et fulminant forløb med septisk shock. Hos over 85% af patienterne ses der på røntgenoptagelse af thorax 2-3 mm store noduli i begge lunger. Behandlingen er standardmedicinsk behandling eventuelt kombineret med glukokortikoid i svære

tilfælde. Tuberkuløs perikarditis er en sjælden, men alvorlig komplikation i forbindelse med lunge-tb. Symptomerne er brystmerter, åndenød, hjertebanken og ankelødemer, som kan lindres med drænage af perikardievæsken. Ud over standardmedicinsk behandling anbefales kortikosteroid for at forhindre udvikling af konstriktiv perikarditis [14].

BEHANDLING

Behandling af eptb følger de samme principper som behandling af lunge-tb med enkelte undtagelser. Standardbehandling er en kombination af isoniazid, rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i to måneder efterfulgt af isoniazid og rifampicin i fire måneder. Undtagelser er tuberkuløs meningitis, som anbefales behandlet i 9-12 måneder, og tb i knogler og led, hvor behandlingens længde ofte må øges på grund af langsomt respons, men der foreligger ikke gode undersøgelser, som giver et klart svar på behandlingens længde [15]. Systemisk glukokortikoid tillægges firstof anti-tb-behandling ved tb i perikardiet og i centralnervesystemet for at reducere sequelae. Denne behandling kan også bruges ved miliær tb, hvis der er svær hypoksæmi [14].

KORRESPONDANCE: Niels Seersholm, Lungemedicinsk Afdeling Y, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: seersholm@dadlnet.dk

ANTAGET: 8. februar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Tuberkulose 2008, del 1. EPI-nyt 2009;50.
2. Farah MG, Meyer HE, Selmer R et al. Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway. *Int J Epidemiol* 2005;34:1005-11.
3. te Beek LA, van der Werf MJ, Richter C et al. Extrapulmonary tuberculosis by nationality, The Netherlands, 1993-2001. *Emerg Infect Dis* 2006;12:1375-82.
4. Ilgazli A, Boyaci H, Basyigit I et al. Extrapulmonary tuberculosis: clinical and epidemiologic spectrum of 636 cases. *Arch Med Res* 2004;35:435-41.
5. Nisar M, Williams CS, Davies PD. Experience of tuberculosis in immigrants from South East Asia – implications for the imminent lease back of Hong Kong. *Respir Med* 1991;85:219-22.
6. Kempainen R, Nelson K, Williams DN et al. Mycobacterium tuberculosis disease in Somali immigrants in Minnesota. *Chest* 2001;119:176-80.
7. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1350-7.
8. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-8.
9. Dixit R, Nuwal P, Arya M. Splenic abscess as a paradoxical response to chemotherapy in tuberculous pleural effusion. *Ann Thorac Med* 2010;5:50-1.
10. Loddenkemper R. Thoracoscopy: results in non cancerous and idiopathic pleural effusions. *Poumon Coeur* 1981;37:261-4.
11. Chakrabarti B, Davies PD. Pleural tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:26-33.
12. Jain AK. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92:905-13.
13. Garg RK. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand* 2010;122:75-90.
14. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004;351:1741-51.
15. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.

Styrkelse af laboratorier er et nyt element i den globale tuberkulosekontrolstrategi

Vibeke Østergaard Thomsen¹, Didi Bang¹, Zaza Kamper-Jørgensen¹, Julie Prahll¹, Erik Michael Rasmussen¹, Dorte Bek Folkvardsen¹ & Niels Frimodt-Møller²

Laboratorier er ofte de svage led i tuberkulose (tb)-kontrol-programmer globalt. Blandt de estimerede tilfælde af multiresistent (MDR) *Mycobacterium tuberculosis*, vurderer Verdenssundhedsorganisationen (WHO) at kun ca. 5% får sygdommen påvist ved undersøgelse af prøver fra et relevant sygdomsfocus [1]. Barrierer for laboratoriediagnostik inkluderer vanskelig transport af prøver og patienter, manglende laboratorier eller laboratorier uden relevante resurser såsom kvalitetssikret apparatur og reagenser samt trænet personale. I den globale plan for tb-kontrol i 2011-2015 anbefales nu en væsentlig styrkelse af laboratoriekomponenten i tb-kontrol-programmer og påvisning af tb-tilfælde ved dyrkning i de lande, hvor man har mulighed for det [2].

Trods etablering og udbygning af et netværk af såkaldte *WHO supranational TB reference laboratories*, et *global laboratory initiative*, en *laboratory strengthening task force*, offentliggørelse af *international standards for TB care* [3] og anbefalinger for *modern TB laboratory services* [4] er der stadig lang vej til universel adgang til laboratoriebaseret tb-diagnostik i verden. En blandt flere konsekvenser af dette er, at man i mange lande har ringe kendskab til udbredelsen af resistent *M. tuberculosis*, hvilket medfører øget smittetryk i samfundene med resistent *M. tuberculosis*, da den opstartede behandling ikke nødvendigvis er effektiv.

I Danmark giver centraliseret diagnostik med et rimeligt prøveantal mulighed for løbende at evaluere

STATUSARTIKEL

1) Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut, og
2) Afdelingen for Mikrobiologisk Overvågning og Forskning, Statens Serum Institut