

Tuberkulose forårsaget af *Mycobacterium africanum*

Cand.scient. Dorte Bek, cand.scient. Marianne Kirstine Kjeldsen, reservelæge Zaza Kamper-Jørgensen, reservelæge Nikolaj Friis Hansen & cand.scient. Erik Michael Rasmussen

Selv om kun ca. 5-10% af de personer, der smittes med patogene arter, som tilhører *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis*-komplekset, antages at udvikle aktiv tuberkulose (TB) i deres livstid, forekommer der fortsat cirka ni millioner nye TB-tilfælde årligt på verdensplan [1].

I 2007 anmeldtes i Danmark (eksklusive Grønland og Færøerne) 391 nye tilfælde af TB; 241 patienter var indvandrere, heraf var 39 fra Afrika. På trods af en stabil incidens blandt danskere fordobledes det totale antal TB-tilfælde fra 1986 til 2000. Denne stigning skyldtes indvandring fra højincidensområder, særligt Somalia [2], og i 2000-2007 var ca. tre ud af fem TB-patienter indvandrere.

M. tuberculosis-komplekset (MTBC) består af de syv TB-forårsagende bakterier *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. microti*, *M. pinnipedii* og *M. africanum* (subtype I og II) [3, 4] samt vaccinestammen *M. Bovis bacille Calmette-Guérin* (BCG) (Figur 1). *M. tuberculosis* og *M. africanum* er de primære humane patogener, og sidstnævnte forekommer hovedsageligt i Afrika, syd for Sahara [5].

SYGEHISTORIE

En 40-årig afrikansk mand blev få timer efter første henvendelse til læge akut indlagt på en intensivafdeling. Til lægen oplyste han generel sygdomsfølelse gennem de seneste 2-3 måneder og generaliserede smerter i kroppen. Han fortalte, at han havde været ombord på et containerskib i fem måneder. Patienten blev under transporten til sygehuset tiltagende dårlig, og var ved ankomsten bevidstløs med lavt blodtryk, feber, deklive ødemer, og ved venstre clavícula sås pusflyden fra en perforeret hudabsces.

Røntgen af thorax viste mulige kaverner apikalt på begge sider, og ekkokardiografi viste et forstørret hjerte med nedsat pumpefunktion. I spinalvæsken fandtes leukocytose, men ingen bakterier. Malariatest var negativ. På mistanke om dissemineret TB blev standard firestofs-antituberkuløs behandling initieret, men 13 timer efter indlæggelse fik patienten kredsløbssvigt og afgik ved døden.

Ved obduktion fandtes svære TB-lignende, nekrotiserende granulomer med svær fibrose i begge

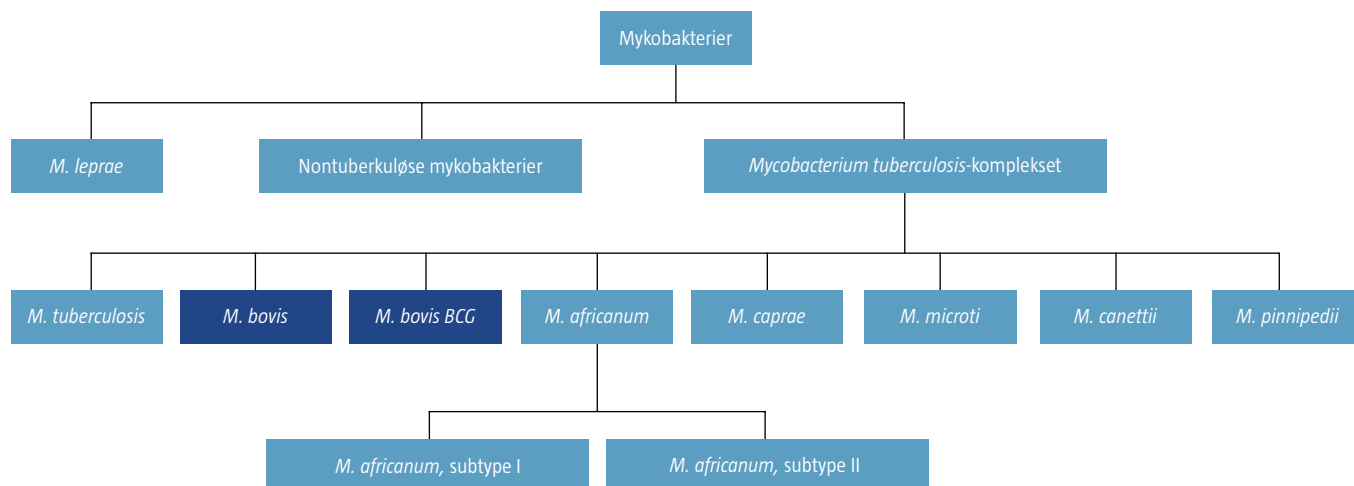
KASUISTIK

Statens Serum Institut,
Mykobakteriologisk
Laboratorium



FIGUR 1

Mykobacterieslægten er opdelt i *Mycobacterium leprae*, nontuberkuløse mykobakterier og *M. tuberculosis*-komplekset (MTBC). Genotype MTBC kan differentiere mellem *M. tuberculosis*/*M. africanum*, subtype II/*M. canettii*, *M. africanum* subtype I, *M. microti*, *M. bovis* BCG, *M. bovis* og *M. caprae*. MTBC-arter, der behandles med ethambutol, rifampicin, isoniazid og pyrazinamid er lyseblå. De pyrazinamidresistente arter er mørkeblå.



lunger med indvækst omkring aortarod og koronar- kar. Processerne udtamponerede delvist perikardie- hulen, og der sås tilsvarende processer i tarmkrøset, lymfeknuder, milt, hud ved venstre clavical, i ster- num, i columna thoracalis og i mesenteriet.

Ved lysfeltmikroskopi påvistes i samtlige oven- nævnte områder svær fibrose med nekroser, der inde- holdt talrige granulomer og klassiske Langhansske celler. Koronarkarrene var omskadede og delvist komprimerede af det fibrotiske væv.

Diagnostiske undersøgelser, der blev udført på obduktionsmateriale fra henholdsvis lunger og peri- kardie, viste ingen syrefaste stave ved mikroskopi. Efter en måneds dyrkning påvistes vækst af »få« til »en del« MTBC-kolonier i materiale fra miltleje, hud- absces, halsglandel, spinalvæske og tarmkrøs. Arts- bestemmelse ved hjælp af GenoType MTBC viste *M. africanum*, og traditionel resistensbestemmelse viste fuld følsomhed for den initierede antituberkuløse be- handling med ethambutol, rifampicin, isoniazid og pyrazinamid.

DISKUSSION

Sygehistorien omhandler det første molekylært veri- ficerede TB-tilfælde, der er forårsaget af *M. africanum* hos en afrikansk mand i Danmark. I 2007 udgjorde indvandrere fra Afrika 10% af alle TB-patienter i Dan- mark.

Ved konventionel diagnostik identificeres MTBC ved hjælp af amplifikation af 16-23S rRNA spacer- regionen med efterfølgende hybridisering til en MTBC- probe. Ved mistanke om *M. bovis* eller *M. bovis* BCG på baggrund af kliniske oplysninger eller resistens- mønster foretages dna-subtypning, og på denne måde kan *M. tuberculosis*, *M. bovis* og *M. Bovis*-BCG skelnes.

Indførelse af en multipleks amplifikation ved hjælp af polymerasekædereaktion (*gyrB*-genet) med efterfølgende hybridisering til artsspecifikke prober muliggør identifikation af seks af de otte MTBC-arter, heriblandt *M. africanum*. Metoden vil medføre besva- relse af flere sjældne MTBC-arter, men vil på nuvæ- rende tidspunkt ikke have konsekvenser for den me- dicinske behandling. På længere sigt vil opgørelse af behandlingsudfald for patienter med TB, der er forår- saget af de sjældne MTBC-arter, være interessant, og sådanne opgørelser vil i fremtiden kunne medføre ændrede behandlingsregimer.

I kraftigt mikroskopipositive prøver kan metoden give mulighed for hurtigere identifikation til artsni- veau ved analyse direkte på primærprøven. Der skal altså ikke afventes dyrkning og subtypning, hvorfor behandlingen kan tilrettes i den initiale behandlings- fase.

KORRESPONDANCE: Erik Michael Rasmussen, Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut, DK-2300 København S. E-mail: mre@ssi.dk

ANTAGET: 25. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Overlæge Suzanne Lunding og Lungemedicinsk og Infektionsmedi- cinsk Afdeling, Helsingør Hospital, takkes for kliniske oplysninger.

LITTERATUR

1. www.who.int. (12. november 2008).
2. 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.
3. Brosch, R, Gordon SV, Marmiesse M et al. A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:3684-9.
4. Cousins DV, Bastida R, Cataldi A et al. Tuberculosis in seals caused by a novel member of the *Mycobacterium tuberculosis* complex: *Mycobacterium pinnipedii* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2003;53:1305-14.
5. Viana-Niero C, Gutierrez C, Sola et al. Genetic diversity of *Mycobacterium africa- num* clinical isolates based on IS6110-restriction fragment length polymorphism analysis, spoligotyping, and variable number of tandem DNA repeats. *J Clin Microbiol* 2001;39:57-65.



RETTELSE

Monitorering af tumornekrosefaktor alfa-hæmmers biotilgængelighed, farmakokinetik og immunogenicitet

(Ugeskr Læger 2010;172:44-7)

I ovennævnte artikel var forfatterrækkefølgen angivet forkert hos PubMed. Den korrekte rækkefølge er: læge Casper Steenholdt, over- læge Mark Ainsworth, overlæge Ole Østergaard Thomsen, overlæge Jørn Brynskov & professor Klaus Bendtzen.

Redaktionen