

Miliær tuberkulose er vanskeligt at diagnosticere

Øyvind Johannessen¹, Erik Clasen-Linde² & Peter Ellekvist³

KASUISTIK

1) Medicinsk Afdeling, Frederiksberg Hospital
2) Patologifdelingen, Rigshospitalet
3) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V04140223

Miliær tuberkulose (MTB) ses ved hæmatogen spredning af *Mycobacterium tuberculosis* til fjernorganer, oftest fra et primært fokus i lungerne. Navnet refererer til det karakteristiske hirsefrøagtige udseende af mykobakteriekolonierne i vævene, der enten er set ved obduktion eller på røntgenoptagelser af lungerne. Tilstanden er sjælden i vestlige lande og selv i endemiske områder stilles diagnosen oftest først post mortem [1].

SYGEHISTORIE

En 82-årig mand, der var af bulgarsk oprindelse og havde iskæmisk hjertesygdom samt lavt stofskifte, blev indlagt med nogle uger varende produktiv hoste og funktionsdyspnø. Han var ved indlæggelsen kronisk medtaget og febril (39,6 °C).

De blodprøver, der blev taget på indlæggelsestidspunktet, viste flg. værdier (referenceområde i parentes): hæmoglobin 6,2 mM (8,3-10,5 mM), leukocytter 5.400/mikroliter (3.000-10.000/mikroliter), trombocytter 113.000/mikroliter (145.000-380.000/mikroliter), C-reaktivt protein 27 mg/l (0-10 mg/l),

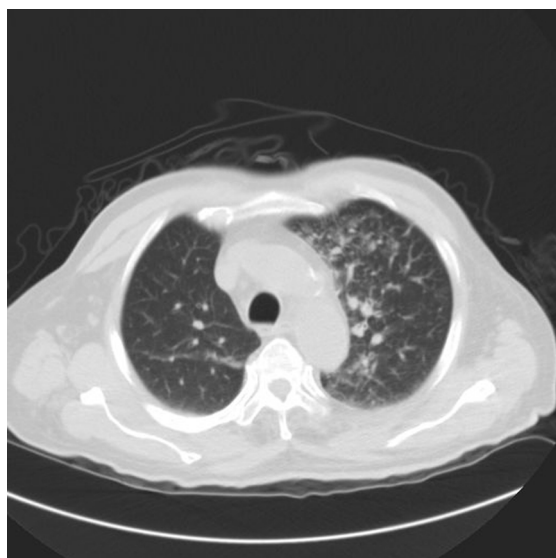
alaninaminotransferase 557 E/l (10-45 E/l), basisk fosfatase 125 E/l (35-105 E/l) og koagulationsfaktor II, IIV, X 0,37 (> 0,70).

En røntgenoptagelse af thorax viste et muligt højresidigt infiltrat, og patienten blev behandlet med skiftende antibiotikaregimer (penicillin, roxithromycin, piperacillin/tazobactam, cefuroxim, meropenem og doxycyclin) uden effekt på feberen eller almentilstanden. Han blev dernæst overflyttet til en infektionsmedicinsk specialafdeling til videre udredning. Her foretog man CT af thorax med fund af kroniske lungeforandringer og spredte nodulære fortætninger i venstre lunge (**Figur 1**). En helkrops-¹⁸fluorodeoxyglucose-PET viste opladning i enkelte patologisk udseende retroperitoneale glandler, som var utilgængelige for biopsi. En knoglemarvsbiopsi viste eosinofili og granulomer uden syrefaste stave og uden nekrose. Forløbet prægedes af vekslende knoglemarvspåvirkning og gradvis forværring af almentilstanden. Der tilstødte komplicerende lungeemboli og respirationsinsufficiens, og patienten døde efter 50 døgn indlæggelse.

Der forelå på dødstidspunktet en inkonklusiv og en negativ Quantiferontest, to ekspektorater og to hold ventrikelskyllevæske, som var mikroskopi-, polymerasekædereaktion (PCR)- og dyrkningsnegative for *M. tuberculosis*. Obduktionen afslørede disseminere-

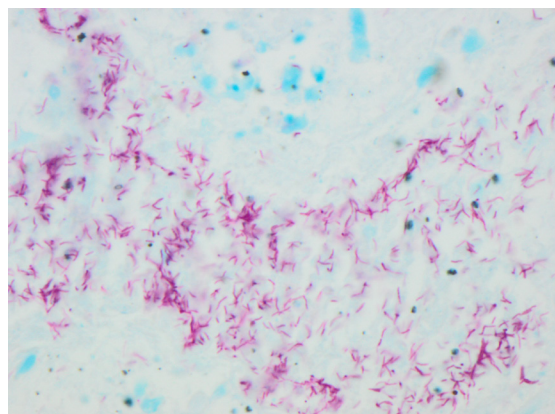
FIGUR 1

High resolution-CT-billede med uspecifikke infiltrative forandringer i venstre lungefelt. Disse forandringer var i regression på en CT, der blev gennemført en måned senere.



FIGUR 2

Ziehl-Nielsen-farvet vævssnit fra en lunge. Der ses myriader af rødviollette (syrefaste) tuberkulosebakterier.



ret tuberkulose i lunger, lever og retroperitoneale lymfeknuder (Figur 2).

DISKUSSION

Tuberkulosebakterier kan i princippet infiltrere og påvirke alle organsystemer, hvorfor symptomvariationen ved MTB er særligt stor. Knoglemarvspåvirkning, leverpåvirkning og hyponatriæmi er almindeligt forekommende, men helt uspecifikke fund [2]. Udredningen foregår i princippet på samme måde som ved pulmonal tb: mikroskopi, PCR og dyrkning af relevant prøvemateriale [3]. Mængden af tb-bakterier, der udskilles ved aktiv sygdom, er afhængig af værtens immunologiske status, og patienter med MTB vil udskille langt færre bakterier i sputumprøver end patienter med klassisk kavernøs lunge-tb. I sputumdykningsnegative tilfælde vil biopsitagning fra lunger, lever eller lymfeknuder forøge sensitiviteten på tb-diagnostikken, men det er vigtigt at huske på, at aktiv sygdom kan forekomme uden bakteriologisk verifikation [3]. Det skal i den forbindelse bemærkes, at dyrkning for *M. tuberculosis* er mere sensitiv end både mikroskopi og PCR, men at et konklusivt negativt dyrkningssvar kræver 56 døgn inkubation pga. bakteriens langsomme vækst. I nogle tilfælde lykkes det ikke at identificere bakterien trods intensiv udredning, og WHO opererer af denne grund med diagnosen bacillus negativ tb-infektion, som implicerer, at man bør overveje at behandle for tb, hvis den kliniske mistanke er tilstrækkelig stor, også uden påvist ætiologi.

Quantiferontest er et ud af to tilgængelige *interferon gamma release assays*. Specificiteten for tuberkulose (aktiv såvel som latent infektion) er meget høj (> 95%), og et positivt testresultat vil i et lavendemisk område derfor tale stærkt for infektion med *M. tuberculosis*. Sensitiviteten ved manifest tb i en immunkompetent population er kun omkring 80%, hvilket betyder, at en negativ test ikke udelukker tuberkulose [4]. Et svækket immunforsvar, f.eks. forårsaget af prednisolonbehandling, vil forringe sensitiviteten af Quantiferontesten [3], mens sensitiviteten af det andet tilgængelige *assay*, T-SPOT-test, er mindre påvirkelig af immunsuppression [5]. Vigtigt er det at erindre, at et negativt prøveresultat ikke udelukker aktiv TB.

SUMMARY

Øyvind Johannessen, Erik Clasen-Linde & Peter Ellekvist

Miliary tuberculosis is difficult to diagnose

Ugeskr Læger 2014;176:V04140223

treatment with different antibiotics had no effect on the condition and all common tests for tuberculosis were negative. An autopsy later revealed disseminated tuberculosis to lungs, retroperitoneal glands and liver. Miliary tuberculosis can in principle affect all organ systems and a wide variety of unspecific symptoms are seen. The differential diagnosis should be brought to the awareness of clinicians when complex symptomatology remains unaccounted for.

KORRESPONDANCE: Peter Ellekvist, Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: d305448@dadlnet.dk

ANTAGET: 29. juli 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 20. oktober 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatternes interesseformularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSER: Søren Saugman Jensen takkes for idé og motivation. Radiologisk Afdeling, Rigshospitalet, takkes for CT-billedet med beskrivelse.

LITTERATUR

1. Bernardo MJ. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of extrapulmonary and miliary tuberculosis. Waltham: UpToDate, 2013.
2. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;89:291-6.
3. Seersholm N, Andersen PH, Andersen AB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark – et nationalt tuberkuloseprogram. København: Statens Serum Institut, 2010. www.ssi.dk/Aktuelt/Nyheder/2010/~/_/media/Indhold/DK%20-%20dansk/Aktuelt/Nyheder/NTP_DK_2010.ashx (25. aug 2014).
4. Sester M, Sotgiu G, Lange C et al. Interferon-release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2010;37:100-11.
5. Ravn P, Rose MV, Sjøborg B et al. Ny test til diagnostik af tuberkulose. *Ugeskr Læger* 2009;171:2635-9.

An 82 year old male was admitted for treatment for pneumonia after a few weeks of fever, cough and dyspnoea. Alternating