

„Tumor recta“ jako projev mimoplicní TBC

MUDr. Eva Houšťková¹, MUDr. Jiří Koskuba¹, MUDr. Blanka Horová², MUDr. Robert Kullač³

¹II. interní oddělení, FN Na Bulovce, Praha

²Oddělení klinické mikrobiologie, FN Na Bulovce, Praha

³Radiodiagnostická klinika, FN Na Bulovce, Praha

Kazuistika popisuje diagnosticky poměrně vleklý případ pacienta, který byl přijat pro podezření na neoplazma rekta. Průběh potvrzuje nutnost komplexní anamnézy, široké diferenciální diagnostiky a jisté zdlouhavosti průkazu mimoplicní formy TBC dokonce i v dnešní době.

Klíčová slova: mimoplicní tuberkulóza, tuberkulóza rekta, *Mycobacterium tuberculosis complex*, laboratorní mikrobiologická diagnostika, kultivační metody, molekulárně-biologické metody.

Rectal tumor as a manifestation of extrapulmonary tuberculosis

Following case report describes relatively protracted diagnosis of a patient, who was admitted for suspicion of rectal neoplasma. The course exemplifies need of complex history, wide differential diagnostics and sort of lengthy identification of extrapulmonary tuberculosis even nowadays. It also documents old clinical truth, that „diagnosis can be made, if we think of it“.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, rectal tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis complex*, microbiological laboratory diagnostic, cultivation methods, molecular-biological methods.

Interní Med. 2009; 11(9): 418–421

Úvod

Tuberkulóza (TBC) patří k dlouhodobým celosvětovým zdravotnickým problémům. Migrace obyvatelstva, přibývající počet HIV/AIDS pozitivních jedinců, špatná socioekonomická situace v některých zemích apod. udržuje celosvětovou incidenci a prevalenci TBC na dlouhodobě stabilních číslech (1). Česká republika však stále patří po stránce TBC mezi země s nízkou náloží tohoto onemocnění. Dle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky (dále jen ÚZIS) dokonce trvá, i přes nesporný příspěvek imigrantů z TBC rizikových oblastí, klesající trend incidence TBC v ČR (2).

Přestože nejčastěji postiženým orgánem jsou bezesporu plíce, je stále nutno pomýšlet na možné tuberkulózní postižení jakéhokoliv lidského orgánu. Symptomatika vzniklá v souvislosti s mimoplicní tuberkulózou bývá nespecifická, často kombinovaná s lokálními projevy orgánového postižení. Příznaky tedy mohou imitovat mnoho jiných onemocnění, kupř. malignitu včetně hemato-onkologických onemocnění, infekce jiné etiologie, morbus Crohn, vertebrogenní algický syndrom atd.

Dle údajů ÚZIS (2) bylo v roce 2007 v ČR diagnostikováno 871 osob s TBC (tj. 8,4 případů na 100 000 obyvatel). Podíl TBC dýchacího ústrojí činil v roce 2007 91 %, z toho přímé postižení plic tuberkulózou činilo 94 %. Podíl TBC mimo dýchací ústrojí činil cca 9 % (celkem 80 osob). Na incidenci TBC se dle údajů ÚZIS za rok 2007

stále častěji podílejí cizinci (2). Tento trend však nebyl dle dat Národní jednotky dohledu nad TBC FNB (Fakultní Nemocnice na Bulovce, Praha) ještě v roce 2006 zaznamenán. K dokreslení situace v ČR nutno dodat, že dle údajů Světové zdravotnické organizace (3) činila průměrná celosvětová incidence TBC v roce 2006 139/100 000 obyvatel, z čehož incidence v USA činila 4,3/100 000 obyvatel, v Německu 6,5/100 000 obyvatel, v ruské federaci 107/100 000.

Nejčastější extrapulmonální manifestací byla v roce 2007 tuberkulózní periferní lymfadenopatie. Následovala TBC kostí a kloubů, tuberkulóza močové a pohlavní soustavy, tuberkulóza kůže a TBC jiných orgánů (2) – (tabulka 1). Tuberkulózní postižení gastrointestinálního traktu nebylo v souboru pacientů regionu ČR z roku 2007 specifikováno.

Laboratorní diagnostika

Diagnostika mimoplicních forem TBC je všeobecně komplikovanější a obvykle zdlouhavější než u formy plicní (4). Základním diagnostic-

Tabulka 1. Incidence mimoplicní TBC v ČR v roce 2007

Mimoplicní TBC celkem	80 případů
Periferní lymfadenopatie	37 případů
Kosti a klouby	24 případů
Močová a pohlavní soustava	11 případů
Kůže	3 případy
Jiné orgánové soustavy	6 případů

kým kamenem mimoplicní tuberkulózy (dále jen MPTBC) je na možnost tohoto onemocnění vůbec pomýšlet. MPTBC se často manifestuje nespecifickými příznaky (zvýšená teplota až horečka, noční poty, váhový úbytek apod.) a příznaky lokálními (ostalgie v případě kostní TBC, hematurie v případě postižení močového traktu TBC, průjem u střevní TBC). Diagnóza bývá presumptivní za předpokladu vyloučení jiných onemocnění s následným potvrzením standardními mikrobiologickými vyšetřovacími metodami. Nutno podotknout, že mimoplicní postižení nevylučuje konkomitantní plicní TBC. V případě verifikace MPTBC bychom vždy měli vyloučit současnou aktivní plicní formu.

Laboratorní mikrobiologická diagnostika TBC je dnes postavena na přímém průkazu *Mycobacteria tuberculosis*, a to metodou mikroskopie, klasické kultivace, včetně zrychlené kultivace v systému MGIT (*Mycobacterium Growth Indicator Tube*), a molekulárně genetikými metodami. Kultivačně je možno vyšetřit jakýkoliv biologický materiál. Dlouhá generační doba mykobakterií znevýhodňuje klasickou kultivaci v časovém horizontu výsledků (3, 6, 9 a výjimečně 12 týdnů). To oddaluje nejen zahájení adekvátní terapie, ale i stanovení „pravé“ diagnózy onemocnění a řešení epidemiologické situace infekčního rizika. Další nevýhodou je velikost inokula v případě klasické kultivace, cca 10⁴ mykobakterií/ml vzorku, což zejména u MPTBC může činit problém v jejich záchytu.

Výhodou kultivačního vyšetření je možnost stanovení citlivosti k antituberkulotikům jako podklad cílené léčby.

Metoda mikroskopického vyšetření AT (acidorezistentních tyčů) v mikrobiologické diagnostice je součástí standardního vyšetření, je metodou rychlou a levnou, ale výsledek je pouze orientační a nutno jej potvrdit průkazem kultivačním (5). Histopatologické vyšetření, zahrnující nejen popis AT, ale i charakter buněk tkáně, má nezastupitelnou úlohu. Nutno zdůraznit nativní uchování vzorku bez fixačních roztoků a jeho časné zpracování (5).

Mezi nejnovější rychlé metody stanovení mykobakterií patří v současné době molekulárně genetické metody (PCR – Polymerase Chain Reaction, AMTD – Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct test). Mají nespornou výhodu jak v dostupnosti výsledku (řádu hodin), tak v průkazu malého množství mykobakterií pomocí PCR (1–10 mykobakterií/ml vzorku) (5), proti nutnosti cca 10^4 – 10^5 mykobakterií pro zachyt klasickou kultivací. Tyto metody prokazují DNA (deoxyribonukleová kyselina) nejen živých, ale i mrtvých bakterií. Tento fakt je výhodou při průkazu perzistujících bakterií např. při léčbě antituberkulotiky. Detekce mrtvých forem mikroorganismů přináší problém při interpretaci výsledků vyšetření, zejména při posuzování aktivity TBC procesu.

Doplňkovým vyšetřením pro diagnostiku TBC je nepřímý průkaz onemocnění prostřednictvím detekce protilátek třídy IgG proti *Mycobacterium tuberculosis* komplex v lidském séru metodou ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay). Mezi nově dostupnými metodami vyšetření je nutno zmínit QuantiFERON-TB Gold, diagnostický test zaměřený na testování buňkami zprostředkované imunitní reakce pacienta. U jedinců infikovaných *Mycobacterium tuberculosis* komplex lymfocyty po stimulaci produkují a secernují cytokin interferon- γ , který se ve zmíněné metodě kvantifikuje metodou ELISA. Pozitivita testu podporuje diagnostiku latentní (6), nikoliv aktivní tuberkulózní infekce, kterou však nevylučuje. Pozitivní výsledek nevykazuje pozitivitu jako reakci po BCG vakcinaci. Jde o nepřímý diagnostický test a jeho význam je nutno hodnotit společně s výsledky dalších specifických vyšetření.

Vzhledem k charakteristickému obrazu tuberkulózního postižení tkání lze při vyšetřování s výhodou využít histopatologické vyšetření. Pro histologický obraz TBC jsou typické rozsáhlé kaseifikující granulomy s nekrotizací a přítomnost obrovských mnohojaderných Langhansových buněk.

Přes výše uvedená fakta zůstává při průkazu aktivní TBC rozhodující bakteriologický průkaz vyvolavatele (7). Vzhledem k často nízkému počtu MB (mykobakterií) v postižených orgánech u MPTBC je obvykle nutné mikrobiologické diagnostické metody několikrát opakovat a vyšetřovat různý biologický materiál. To opět vede k prodloužení diagnostické fáze a oddálení léčby.

Součástí diagnostického procesu MPTBC je samozřejmě vyloučení jiné etiologie onemocnění. Kromě výše uvedených metod mohou být přínosné zobrazovací metody včetně invazivních vyšetření, široká paleta laboratorních vyšetření vč. imunologického apod. Konkrétní přístup by měl vyplývat z klinického obrazu. Veškeré zmíněné skutečnosti platí samozřejmě i v případě tuberkulózy trávicí soustavy.

Vlastní klinický případ

V lednu 2007 byl s pracovní diagnózou suspektního tumoru rekta na naše oddělení dle doporučení chirurgické ambulance přijat 57letý pacient slovenské státní příslušnosti. Prehospitalizačně nemocný podstoupil rektoskopii s nálezem rozsáhlého exulcerujícího infiltrátu v oblasti anu a rekta. Biopsie z tohoto vyšetření neprokázala nádorové buňky. Dle ambulantně provedeného CT břicha a malé pánve byl popsán tumorózní stenózní útvar rekta a bilaterální inguinální lymfadenopatie. Na základě výsledků ambulantních vyšetření bylo indikováno dovyšetření za hospitalizace. V popředí subjektivních stesků při přijetí promínovaly pochopitelné bolesti v oblasti rozsáhlého anorektálního exulcerátu, progredující váhový úbytek (konkrétní váhový úbytek pacient nevěděl, BMI (body mass index) při přijetí činil 19,3; další obtíže nemocný popřel. Pacient již dlouhodobě pobýval v ČR, kde pracoval jako kopáč. Nemocný udal, že v minulosti prodělal blíže nespecifikovanou pneumonii, nicméně prodělání jakékoliv formy TBC negoval. Ostatní anamnestická data byla nevýznamná. Abúzus nikotinu neudával, přiznal denní příjem alkoholu cca ve výši 4 piv.

Při klinickém vyšetření byl shledán rozsáhlý, prakticky nesecernující perianální exulcerát, subjektivně pak velmi bolestivá indagace per rectum. Palpačně byla zřejmá bilaterální inguinální mnohočetná lymfadenopatie, již dokumentovaná na CT. Pacient byl objektivně hubený, intermitentně subfebrilní, ostatní klinický náález nevykazoval větších abnormalit.

Kromě hraniční hodnoty krevního obrazu (hemoglobin 119 g/l) a vstupní lehké nesignifi-

kantní elevace CRP (C reaktivní protein) 30 mg/l byly veškeré laboratorní výsledky v normálu, a to včetně diferenciálního rozpočtu bílé krevní řady. Onkomarkery signifikantní pro nádorové procesy v oblasti gastrointestinálního traktu byly rovněž v mezích normy.

Druhý den po přijetí byla opakována kolonoskopie, která potvrdila cirkulární exulceraci a tumorózní infiltraci anorekta do 7 cm orálně. Nález v proximálním úseku tlustého střeva až do lienální flexury byl fyziologický; dále nebylo možno vyšetření přes veškerou snahu provést. V žádném z 5 bioptických vzorků odebraných při vyšetření opět nebyly prokázány nádorové elementy, histologicky byl popsán nespecifický zánět s granulační tkání. Doplněná irrigografie nebyla úspěšná. Opakování CT břicha a malé pánve potvrdilo nález známý z předchozího vyšetření. Dále byla popsána slezina homogenního charakteru hraniční velikosti. Útvary charakteru metastáz popsány nebyly.

Na vstupním zadopředním snímku plic bylo popsáno ložisko v levém středním plicním poli vs. metastatického charakteru, plastické pleurální změny v obou apexech, emfyzematózní změny. Na základě výše uvedeného rentgenologického nálezu bylo indikováno CT hrudníku s následným nálezem postspecifických změn v obou plicních křídlech. Původně popsané vs. metastatické ložisko bylo na CT hodnoceno jako tuberkulom.

Vzhledem k uvedenému nálezů na CT hrudníku byla opětovně diskutována anamnestická data. Pacient se posléze upomněl na anamnestický údaj plicní TBC prodělané cca před 30 lety. Nejen s ohledem na tento údaj byl naplánován a realizován další patřičný diagnostický postup se zaměřením na možnou tuberkulózní etiologii anorektálního ložiska.

V následujících 2 měsících pacient několikrát podstoupil odběr postižené tkáně v oblasti anorekta (pro výraznou bolestivost z toho 2x v celkové anestezii) a poté i extirpaci suspektní inguinální lymfatické uzliny. Opakovaně byla provedena laboratorní diagnostická vyšetření (mikroskopické vyšetření, klasická kultivace, MGIT, PCR) vzorků z oblasti tumorózního infiltrátu anorekta, excidované inguinální lymfatické uzliny, sputa, moči, bronchoalveolární laváže, histologická vyšetření tkáně odebrané z rekta a lymfatické uzliny, QuantiFERON TB Gold (tabulka 3). Z diferenciálně diagnostických důvodů byla současně doplněna vyšetření se zaměřením na autoimunitní onemocnění či netuberkulózní onemocnění infekční etiologie (aktinomykóza, plísň, HIV, parazitologické

Tabulka 2. Trend incidence TBC v ČR v letech 2003–2007

Rok	Incidence veškeré TBC	Incidence mimoplicní TBC
2004	1027	144
2005	1007	111
2006	973	117
2007	871	81

vyšetření apod.). Žádná z těchto příčin nebyla prokázána.

Pět týdnů po přijetí byly v rámci fluorescenčního vyšetření v materiálu exstirpované lymfatické uzliny zachyceny tyče morfologicky identické s MB. Ve vzorku byly nalezeny granulomy, které ale neměly charakter specifických změn. Tento nález byl suspektní ze specifické etiologie, chyběla však kultivační verifikace. Dva měsíce po přijetí byly v biopsickém vzorku z oblasti tumorózního infiltrátu anorekta zachyceny vícečetné centrálně nekrotizující epitelooidní granulomy s přítomností mnohojaderných buněk Langhansova typu. Speciální barvení na MB potvrdila přítomnost acidorezistentních tyček. Nádorové struktury

Obrázek 1. CT – cirkulární zesílení stěny rekta na 12–18 mm, postkontrastně se nevýrazně sytící (velká šipka). Lymfadenopatie inguinálních uzlin (malé šipky)



Obrázek 2. MR T1 STIR – v sekvenci s potlačením tuku je postižená oblast hypersignální



Tabulka 3. Výsledky mikrobiologických a histopatologických vyšetření

Typ vyšetření	Místo odběru	Celková doba do stanovení výsledku	Záchyt MB ve vzorku (+ pozitivita; – negativita)
Klasická kultivace	excize z rekta	6 týdnů	+
	excize z rekta	9 týdnů	-
	excize z rekta	9 týdnů	-
	excize z rekta	9 týdnů	-
	stěr z rekta	6 týdnů	+
	moč	9 týdnů	-
	sputum	9 týdnů	-
MGIT	excize z rekta	2 týdny	+
	excize z rekta	15 dní	+
	excize z rekta	17 dní	+
	BAL	15 dní	+
	excize z rekta		kontaminace
Mikroskopie	sputum	18 dní	-
	excize z rekta	téhož dne	-
	excize z rekta	téhož dne	-
	excize z rekta	téhož dne	-
	sputum	téhož dne	-
PCR	BAL	téhož dne	-
	excize z rekta	téhož dne	nehodnotitelné – vzorek obsahoval inhibitory DNA polymerázy
Quantiferon TB-Gold	krev	2 dny	+
Histologie	excize z rekta	2 dny	nespec. aktivní zánětl. tkáň, barvení na BK nedokumentováno (neprovedeno)
	excize z rekta	1 týden	barvení na BK negat.
	excize z rekta	1 týden	barvení na BK negat.
	excize z rekta	1 týden	barvení na BK – negat., zachycena granulační tkáň
	excize z rekta	1 týden	barvením auraminem zachycena skupina AR tyčí ve 3 vzorcích ze 4, dále granulomy s mnohojadernými bb, v okrajích nekróza s PMN
	lymfat. uzlina z pravé inguiny	1 týden	zachyceny tyče morfologicky identické s BK, epitelooidní granulomy, které však neměly specifický vzhled

opět nebyly potvrzeny. Až 9 týdnů po přijetí a 5 týdnů po odběru prvního vzorku na klasickou kultivaci byla hlášena kultivační pozitivita MGIT ze vzorku anorektální tkáně opět odebrané 14. 3. 2007. Výsledky veškerých provedených mikrobiologických a histologických vyšetření uvádí tabulka 3. Vzhledem k dodatečně potvrzené kultivační pozitivě materiálu z bronchoalveolární laváže (při normálním bronchoskopickém nálezu) lze konstatovat, že se nejspíše jednalo o reaktivaci původně postprimární TBC plic v oblasti rekta. Určit, zda došlo k uchycení MB v trávicím traktu hematogenní cestou či ingescí, by bylo spekulativní.

Během pobytu na našem pracovišti dominovaly lokální bolesti v oblasti anorektálního ložiska a vyvinula se paradoxní inkontinence stolice. Chronické krevní ztráty z rozsáhlého perianálního tuberkulózního exulcerátu si vyžádaly opakované krevní převody. Nemocný byl po celou dobu až na pochopitelné problémy s defekací a lokální bolesti bez dalších obtíží, k progresi váhového úbytku již nedošlo. V březnu již byl i bez subfebrilií. Po potvrzení našeho podezření na TBC rekta pacient takřka po ¼ roce opustil interní pracoviště a byl přeložen do Odborného léčebného ústavu Jevíčko, kde podstoupil tuberkulostatickou terapii (Arficin,

Nidrazid, Fromilid). Ta byla úspěšně ukončena po 9 měsících. Dle nám dostupné dokumentace se hojení lokálního nálezu v oblasti rekta komplikovalo vznikem stenózy a píštěle. Píštěl se zhojila po AT léčbě, k vyřešení stenózy rekta byl pacient odeslán do péče proktologa. Na naše oddělení se pacient již nedostavil.

Diskuze a závěr

Výše uvedený klinický případ zřejmě nepotřebuje obsáhlou diskuzi. Z uvedených faktů vyplývá často protrahovaná diagnostická fáze MPTBC, a proto nutnost na tuto nozologickou jednotku myslet a přispět tak ke včasnému zahájení specifické terapie. Kazuistikou bychom rádi

upozornili na potřebu využití dostupných diagnostických laboratorních metod a s ohledem na objektivní výtěžnost (tabulka 3) i jejich opakovaného provedení při podezření na MPTBC, postižení trávicího traktu nevyjímaje. Rovněž připomínáme pravdy starých a velkých kliniků, kdy správně odebraná anamnéza je nepominutelnou součástí lékařské praxe a kdy diagnóza bývá správně stanovena, pokud se na ni vůbec pomyslí.

Literatura

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/index.html>.
2. Výskyt tuberkulózy v ČR v roce 2007, věstník ÚZIS č. 18.
3. www.who.org.

4. Amukotuwa S, Choong PFM, Smith PJ, Powell GJ, Slavin J, Schlicht SM. Tuberculosis masquerading as malignancy: a multimodality approach to the correct diagnosis – a case report. *International Seminars in Surgical Oncology*; 2005; 2:1.
5. Kol. Doporučené standardní postupy v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí, Praha, Národní referenční laboratoř pro mykobakterie, SZÚ Praha ve spolupráci s firmou Trios, 1998: 9–16.
6. Shresta NK. Rapid diagnostic testing for mycobacterial infections, *Future Medicine*, 2007; 2 (4): 397–408.
7. Křepela K. Diagnostika a léčba tuberkulózy dětí a mladistvých v ČR, *Pediatr. pro Praxi*, 2007; 8 (4): 208–210.

MUDr. Eva Houšťková

II. interní oddělení FN Na Bulovce
Budínova 2, 180 81 Praha 8
jiri.koskuba@fnb.cz
