

Sarkoidoza ili milijarna tuberkuloza – prikaz bolesnika

Ana VUJAKLIJA BRAJKOVIĆ¹⁾, dr. sc.,
dr. med., specijalist interne medicine
Ivan PULJIZ²⁾, doc. dr. sc., dr. med.,
specijalist infektologije
Ozrenka ZLOPAŠA¹⁾, dr. med., specijalist
interne medicine, subspecijalist intenzivne
medicine
Dubravka BOSNIĆ³⁾, prim., dr. med.,
specijalist interne medicine
Vladimir GAŠPAROVIĆ¹⁾, prof. dr. sc., dr.
med., specijalist interne medicine, subspeci-
jalist intenzivne medicine i nefrologije

¹⁾Zavod za intenzivnu medicinu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb

²⁾Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

³⁾Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb

Ključne riječi

sarkoidoza
milijarna tuberkuloza
zatajenje bubrega
oštećenje jetre

Key words

sarcoidosis
miliary tuberculosis
acute kidney injury
liver disease

Primljeno: 2013–04–04

Received: 2013–04–04

Prihvaćeno: 2013–06–20

Accepted: 2013–06–20

Uvod

Milijarna tuberkuloza nastaje hematogenim rasapom *Mycobacterium tuberculosis*. Naziv milijarna tuberkuloza potječe iz 1700. godine kada je John Jacobus Manget povezoao izgled pluća zahvaćenih milijarnom tuberkulozom

Prikaz bolesnika

Prikazan je bolesnik u dobi od 59 godina s dugotrajnim febrilitetom i kašljem koji je razvio oštećenje jetre. Biopsijom jetre je dokazana nekazeozna granulomatozna upala. Vrijednost angiotenzin konvertirajućeg enzima je bila povišena (85 U/L). Opetovano uzimane hemokultura, kultura urina i kultura likvora su bile sterilne. U iskašljaju nije detektiran mikobakterij. Obzirom na navedeno, postavljena je sumnja na sarkoidozu te je započeta terapija kortikosteroidom. Usprkos terapiji, stanje bolesnika se pogoršavalo. Razvilo se akutno zatajenje bubrega do potrebe za hemodijalizom te parcijalna respiratorna insuficijencija. MSCT toraksa je pokazao sitnonodularni intersticijski infiltrat, pretežno u gornjim režnjevima pluća, uz povećane mediastinalne limfne čvorove, te konglomerat uvećanih mjestimično kolikviranih limfnih čvorova subkarinarno. Direktni preparat bronhoalveolarnog lavata u dva navrata i transbronhalna aspiracija iglom bili su negativni na bacil tuberkuloze. Nakon pregleda očne pozadine postavljena je sumnja na diseminiranu tuberkulozu. *Mycobacterium tuberculosis*, osjetljiv na streptomycin, izonijazid, etambutol, rifampicin, pirazinamid, naknadno je porastao u kulturi koštane srži. Uz antituberkulotsku terapiju bolesnik je trajno bio febrilan 21 dan. Nakon pet mjeseci terapije bolesnik se potpuno oporavio, uključujući i potpuni oporavak bubrežne funkcije.

Sarcoidosis or miliary tuberculosis – a case report

Case report

We present a previously healthy 59-year-old patient with fever, cough and liver disease. Liver biopsy showed non-necrotizing ("non-caseating") granulomas. The level of angiotensin-converting enzyme was above the reference range (85 U/L). Blood, urine and cerebrospinal fluid cultures were repeatedly sterile. No mycobacteria were detected in the sputum. Given the above findings, sarcoidosis was suspected and corticosteroid therapy was initiated. However, the patient was getting worse and developed acute kidney injury together with partial respiratory insufficiency. The chest CT showed interstitial infiltrate, mainly in the upper lobes of the lung, mediastinal lymph node enlargement with partial colliquation. Bronchoscopic aspiration and bronchoalveolar lavage was performed two times; no *Mycobacterium* was detected. Transbronchial needle aspiration also found no *Mycobacterium*. Ophthalmologic examination revealed choroiditis and antituberculosis therapy was initiated. *Mycobacterium tuberculosis* was later detected in culture of bone marrow. After five months of antituberculosis therapy the patient completely recovered, his liver tests were normal as well as renal function.

sa zrnima prosa. Prvotno patohistološki, a potom i radio-
loški, opis milijarne tuberkuloze se danas koristi za sve
oblike progresivne, diseminirane hematogene tuberku-
loze. Milijarna tuberkuloza može biti manifestacija pri-
marne infekcije ili reaktivacija latentnog žarišta s poslje-
dičnim širenjem.

Klinička prezentacija milijarne tuberkuloze može biti različita, od akutnog do subakutnog ili kroničnog oblika koji je češći od akutne bolesti. Razvoj milijarne tuberkuloze tijekom primarne infekcije može imati akutni nastanak i brz klinički tijek. Akutna bolest može biti fulminantna, uključujući multiorgansko zatajenje [1], septički šok [2], i akutni respiratorni distress sindrom [3].

Bolesnici se mogu prezentirati općom slabosti, vrućicom ili disfunkcijom jednog ili više organskih sustava. Najčešća izvanplućna sijela bolesti su limfni sustav, kosti, zglobovi i jetra. Često su prisutna noćna znojenja.

Zbog nespecifične prezentacije bolesti, dijagnoza milijarne tuberkuloze se često postavlja prekasno. Prema preglednom članku Riedera i suradnika 5,1 % slučajeva milijarne tuberkuloze u SAD-u je dijagnosticirano nakon smrti bolesnika [4]. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) tuberkuloza je drugi najčešći infektivni uzrok smrti u svijetu [5].

Sarkoidoza je granulomatozna upala nepoznatog uzroka koja zahvaća brojne organe. Sarkoidoza pluća je jedan od najčešćih uzroka idiopatske intersticijske bolesti pluća.

Kliničke, radiološke i histopatološke značajke tuberkuloze i sarkoidoze su slične zbog čega je teško razlikovati sarkoidozu od tuberkuloze, naročito kada je analiza iskašljaja negativna na mikobakterije.

U ovom radu će se prikazati bolesnik s protrahiranim febrilitetom uz suhi kašalj, koji je tijekom bolesti razvio oštećenje jetre i bubrega do potrebe za hemodijalizom, a tek iz punktata koštane srži izoliran je *M. tuberculosis*. Cilj rada bio je ukazati na dijagnostičke poteškoće u razlikovanju ovih dviju bolesti koje se liječe različitim lijekovima.

Prikaz bolesnika

Bolesnik u dobi od 53 godine hospitaliziran je u Kliniku za plućne bolesti Jordanovac desetog dana bolesti koja se očitovala vrućicom i podražajnim kašljem.

Sadašnja bolest je počela suhim kašljem i osjećajem probadanja u prsima, bez grlobolje i nazalne sekrecije, praćena febrilitetom do 40 °C te zimicom i tresavicom. Inicijalno je liječen ko-amoksiklavom (7 dana) i doksiciklinom (2 dana). Uz navedenu terapiju opće stanje bolesnika se pogoršavalo te je hospitaliziran u Klinici za plućne bolesti Jordanovac gdje je započeto liječenje moksifloksacinom. Na rendgenogramu pluća je opisan bilateralan pleuralni izljev te umnožen sitnozrnat intersticij u srednjim plućnim poljima. Bolesnik je premješten u Kliniku za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu.

Radi se o muškarcu koji je kao dijete prebolio poliomijelitis. Drugih bolesti do sada negira. Nije pušač, ne konzumira alkohol. Nije gubio na težini. Otac mu je umro od ra-

ka jetre, a majka nakon moždanog udara. Sva cijepljenja je primio redovito. Živi u urbanoj sredini, urednog je socijalnog statusa. Radi u skladištu, redovito je u kontaktu s domaćim životinjama, a boravio je u objektima gdje ima glodavaca.

Tijekom boravka u Klinici za infektivne bolesti bolesnik je bio trajno febrilan uz povremene epizode dezorijentiranosti bez fokalnih neuroloških ispada.

Učinjena je opsežna dijagnostička obrada, a nastavljena je antimikrobna terapija doksiciklinom u kombinaciji s ceftriaksonom. U inicijalnim laboratorijskim nalazima povišena je vrijednost C-reaktivnog proteina (CRP 112,2 mg/L), uz uredan prokalcitonin (Tablica 1). Hemokulture, urinkultura i kultura cerebrospinalnog likvora su opetovano bile sterilne. Antigen *Legionella pneumophila* serotip 1 u urinu, aglutinacija na leptospire, serologija na hemoragijsku vrućicu s bubrežnim sindromom (HVBS) također su bili negativni, kao i serologija na lues, HIV, markere hepatitisa B i C. PPD je bio nereaktivan, a Quantiferon test negativan. Ezofagogastroduodenoskopija i kolonoskopija su bile bez patološkog supstrata. EEG diskretno difuzno iregularan. CT mozga je pokazao blažu atrofiju difuzno. Citološki nalaz punktata koštane srži je bio uredan.

Zbog razvoja jetrene lezije učinjena je biopsija jetre. Patohistološkom analizom su verificirani nekazeozni granulomi građeni od epitelioidnih stanica s mjestimičnim orijaškim stanicama tipa stranog tijela, a uz nalaz blaže povišenog angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE 85 U/L, referentni interval 16–68 U/L) je postavljena sumnja na sarkoidozu. Stoga je bolesnik premješten u Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC Zagreb. U daljem tijeku bolesnik je 42. dana bolesti premješten u Zavod za intenzivnu medicinu zbog pogoršanja jetrene lezije i razvoja akutnog zatajenja bubrega koje je zahtijevalo nadomjesno liječenje kontinuiranim postupkom veno-venske hemodijalize. Opetovano su uzimani uzorci za mikrobiološku analizu koji su bili sterilni. Bolesnik je trajno bio visoko febrilan uz povremene zimice i tresavicu, usprkos liječenju antibioticima širokog spektra i antifungicima. Febrilitet je perzistirao i uz terapiju kortikosteroidom. Verificiralo se i pogoršanje respiratornog statusa. Na MSCT-u toraksa je opisan sitnonodularni intersticijski infiltrat, pretežno u gornjim plućnim režnjevima, uz povećane medijastinalne limfne čvorove te konglomerat uvećanih, mjestimično kolikviranih limfnih čvorova subkarinarno. Učinjena je bronhoskopija kojom je viđena nešto vaskulariziranija sluznica glavnog bronha. Uzet je bronhoalveolarni lavat (BAL) i učinjena je transbronhalna aspiracija iglom (TBNA) subkarinarno desno. Citološki nalaz je opisao dosta eritrocita, makrofaga, neutrofila, limfocita i pokoji eozinofil. Analiza leukocita iz bronhoalveolarnog lavata je pokazala 32 % limfocita, 68 % granulocita. Unutar ograde limfocita je nađeno 93 % zrelih (CD3+) limfocita T, om-

Tablica 1. Kronološki pregled važnijih laboratorijskih nalaza u našeg bolesnika**Table 1.** Chronological overview of more significant laboratory findings recorded in our patient

Pretraga / Laboratory test	Referentni interval / Reference range	17.5.2012.	1.6.2012.	5.6.2012.	20.6.2012.	22.7.2012.
SE (mm/h)		28	48	80	90	38
CRP (mg/L)	0–5	39,7	84	152	386	39,8
E ($10^{12}/L$)	4,34–5,72	3,81	3,6	3,8	3,0	2,9
Hb (g/L)	138–175	116	107	105	82	85
Htc (%)	0,41–0,53	0,33	0,31	0,32	0,25	0,25
Trc ($10^9/L$)	158–424	144	127	39	25	192
L ($10^9/L$)	3,4–9,7	6,6	3,3	6,2	3,4	10,8
ACE	16–68		85			
PV	>0,7	0,72	0,55	0,68	0,58	0,79
Fibrinogen (g/L)	1,8–4,1	3,3	2,5	5,2	4,1	2,1
Ureja/Urea (mmol/l)	2,8–8,3	6,7	6,3	6,6	31	25,4
Kreatinin/Creatinine (umol/l)	79–125	104	127	166	510	447
Bil (umol/l)	3–20	7	13	10	27	81
AST (U/L)	11–38	102	111	90	99	80
ALT (U/L)	12–48	87	129	117	83	77
GGT (U/L)	11–55	137	385	232	312	386
AF (U/L)	<142	138	385	245	270	182
LDH (U/L)	0–241	631	560	319	2212	231
K (mmol/l)	3,5–4,7	4,9	4,4	4,8	5,4	3,7
Proteini / Proteins (g/L)	66–81	57	52	64	42	
Albumini / Albumins (g/L)	40,2–47,6	31,8		26,1	16,4	

SE – sedimentacija eritrocita/ erythrocyte sedimentation rate; **CRP** – C-reaktivni protein/C-reactive protein; **E** – eritrociti/ erythrocytes; **Hb** – hemoglobin/haemoglobin; **Htc** – hematokrit/ hematocrit; **Trc** – trombociti/platelets; **L** – leukociti/leukocytes; **ACE** – angiotenzin-konvertirajući enzim/ angiotensin-converting enzyme; **PV** – protrombinsko vrijeme/ prothrombin time; **Bil** – bilirubin/bilirubin; **AST** – aspartat aminotransferaza/ aspartate aminotransferase; **ALT** – alanin aminotransferaza/ alanine aminotransferase; **GGT** – gama-glutamil transferaza/ gamma-glutamyl transferase; **AF** – alkalna fosfataza/ alkaline phosphatase; **LDH** – laktat dehidrogenaza/ lactate dehydrogenase; **K** – kalij/potassium.

jera CD4/CD8 = 0,87. U direktnom preparatu nisu videni acidorezistentni bacili. U laboratorijskim nalazima je evidentiran razvoj trombocitopenije ($25 \times 10^9/L$) i leukopenije ($3,4 \times 10^9/L$). Uz postojeću terapiju stanje bolesnika se i dalje pogoršavalo. Na MSCT-u toraksa opisana je progresija infiltrata i progresija veličine limfnih čvorova, kao i progresija perikardijalnog izljeva. Na ultrazvuku srca opisan je manji perikardijalni izljev bez hemodinamskog značaja. Ponovljena je bronhoskopija kojom je viđeno proširenje bifurkacije traheje i karine, suženje intermedijarnog bronha zbog ekstramuralne kompresije, te suženje srednjeg i desnog donjeg bronha uslijed ekstramuralne kompresije. Opet je učinjena TBNA, a citološki nalaz je pokazao nekrotični detritus, neutrofilne granulocite, oskudno stanica bronhalnog epitela. Oftalmološkim pregledom verificiran je multifokalni korioiditis. Zbog temeljite

sumnje na diseminiranu tuberkulozu, empirijski je započeto antituberkulotsko liječenje trojnom terapijom (izonijazid s piridoksinom, rifampicin i pirazinamid) u dozi prilagođenoj zatajenju bubrega, a nastavljena je antimikrobna (piperacilin + tazobaktam, teikoplanin) i antifungalna terapija (vorikonazol) te steroid. Obzirom na značajno oštećenje jetrene funkcije pri započinjanju empirijske antituberkulotske terapije, odlučeno je započeti liječenje s tri antituberkulotika, a kako je bolesnik već bio hospitaliziran pedesetak dana te imunokompromitiran, iako bez jasno izoliranog uzročnika, nastavljena je tadašnja antibiotska terapija. Evidentira se oporavak bubrežne lezije te normalizacija broja trombocita i leukocita. Naknadno je pristigao nalaz kulture koštane srži: izoliran je *M. tuberculosis* koji nije rezistentan na streptomycin, izonijazid, etambutol, rifampicin i pirazinamid.

Tijekom primanja antituberkulotske terapije bolesnik je povremeno imao skokove temperature do 39 °C zbog čega je u liječenje dodan etambutol i streptomycin uz smanjenje doze steroida. Uz terapiju streptomycinom ponovno dolazi do pogoršanja bubrežne funkcije do potrebe za dijalizom uz oštećenje sluha zbog čega je isti isključen iz terapije. Nakon pet mjeseci prekinuta je antituberkulotska terapija prema odluci pulmologa u područnoj bolnici. Bolesnik se oporavio u potpunosti.

Rasprava

Razlikovanje sarkoidoze i negativne tuberkuloze u iskašljaju i danas predstavlja dijagnostički izazov, čemu govori u prilog nedavna izrada složenih bodovnih ljestvica za razlučivanje navedenih entiteta [6]. Prije započinjanja liječenja sarkoidoze, koje se temelji na terapiji steroidom, važno je isključiti postojanje tuberkuloze. Ovdje smo prikazali tijek liječenja bolesnika u kojem je PPD bio nereaktivan, Quantiferon negativan, direktni preparat BAL-a također negativan. A zbog nalaza nekazeoznih granuloma u jetri, povišene vrijednosti ACE, te povišenog broja limfocita u BAL-u, inicijalno je bila postavljena sumnja na sarkoidozu. Kako je bila postavljena temeljita sumnja na sarkoidozu, ostali slikovni dijagnostički testovi, koji i nisu dio rutinske evaluacije sarkoidoze, poput pozitrone emisijske tomografije (PET/CT) i scintigrafije galijem nisu učinjeni. (<http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-pulmonary-sarcoidosis>).

Povišena vrijednost ACE se nalazi u 60–70 % bolesnika sa sarkoidozom [7]. Navodi se da je u bolesnika sa sarkoidozom vrijednost ACE do tri puta viša od gornje granice normalnih vrijednosti. Međutim, povišene vrijednosti ACE se mogu naći i u lepri, hipertireoidizmu i diseminiranim infekcijama, poput milijarne tuberkuloze. Hsieh i suradnici su ustanovili da povišena vrijednost ACE u pleuralnom punktu može biti biomarker tuberkuloznog izljeva [8]. S druge strane, korejski znanstvenici su ustanovili da određivanje ekspresije ACE u tkivu može pomoći u razlučivanju Crohnove bolesti (viša vrijednost ACE) od crijevne tuberkuloze [9].

C-reaktivni protein je reaktant akutne faze, te se njegove povišene vrijednosti povezuju s upalom. Prema nekim izvorima vrijednost CRP je normalna ili blago povišena u bolesnika s aktivnom sarkoidozom (9). Međutim, tijekom interkurentne infekcije, vrijednosti CRP-a rastu

[10]. U našeg bolesnika, vrijednosti CRP-a su inicijalno bile blago povišene, što je uz normalan prokalcitonin govorilo u prilog sarkoidozi, a ne infekciji.

Kako je većina inicijalnih dijagnostičkih testova govorela u prilog sarkoidozi, započeto je liječenje steroidom uz kojeg je bolesnik i dalje bio visoko febrilan te pogoršavao bubrežnu i respiratornu funkciju. Iako je empirijski bila započeta i antituberkulotska terapija, stanje bolesnika je bilo nepromijenjeno tri tjedna, kada je ipak postao manje febrilan te nešto boljeg općeg stanja. Prvi uzorak iz kojeg je detektiran mikobakterij je bila kultura koštane srži. Do oporavka bubrežne i jetrene funkcije prošlo je i nekoliko mjeseci.

U ovom prikazu smo željeli prikazati složenost dijagnostičkog i terapijskog postupka u bolesnika s diseminiranom tuberkulozom.

Literatura

- [1] Sydow M, Schauer A, Crozier TA, Burchardi H. Multiple organ failure in generalized disseminated tuberculosis. *Respir Med* 1992; 86: 517–9.
- [2] Ahuja SS, Ahuja SK, Phelps KR, i sur. Hemodynamic confirmation of septic shock in disseminated tuberculosis. *Crit Care Med* 1992; 20: 901–3.
- [3] Piqueras AR, Marruecos L, Artigas A, Rodriguez C. Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1987; 13: 175–82.
- [4] Rieder HL, Kelly GD, Bloch AB. Tuberculosis diagnosed at death in the United States. *Chest* 1991; 100: 678–81.
- [5] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>.
- [6] Li QH, Li HP, Shen YP, i sur. A novel multi-parameter scoring system for distinguishing sarcoidosis from sputum negative tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 11–8.
- [7] Hsieh WY, Kuan TC, Cheng KS, i sur. ACE/ACE2 ratio and MMP-9 activity as potential biomarkers in tuberculous pleural effusions. *Int J Biol Sci* 2012; 8: 1197–205.
- [8] Kwon CI, Park PW, Kang H, i sur. The usefulness of angiotensin converting enzyme in the differential diagnosis of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Korean J Intern Med* 2007; 22: 1–7.
- [9] Stouten K, Werken MV, Tchetverikov I, i sur. Extreme elevation of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) activity: always consider familial ACE hyperactivity. *Ann Clin Biochem* 2014; 51: 289–93.
- [10] Peros-Golubčić T. Serum C-reactive protein measurement in the detection of intercurrent infection in patients with sarcoidosis. *Acta Med Croatica* 1995; 49: 1–3.