

Multiorganska tuberkuloza

Milomir Đokić^{*}, Ivanko Bojić^{*}, Dragan Mikić^{*}, Ljubiša Mladenović[†], Vesna Begović^{*}, Srđan Kuprešanin[‡], Veljko Mirović^{||}, Jovan Dimitrijević[§]

Vojnomedicinska akademija, ^{*}Klinika za infektivne i tropske bolesti, [†]Klinika za urologiju, [‡]Institut za radiologiju, ^{||}ZPM – Institut za mikrobiologiju, [§]ZPSM – Institut za patologiju, **Beograd**

Tuberkuloza je neobična infektivna bolest jer latentni period, između infekcije i pojave bolesti, može trajati nedeljama, mesecima ili godinama kao u slučaju sekundarne tuberkuloze. Tuberkuloza drugih organa, bez plućne, je opisivana oduvek, ali nije bila prepoznata kao tuberkuloza i nazivana je mnogim imenima. Ekstrapulmonalna tuberkuloza je dobila na značaju jer ima sve većeg udela u novootkrivenim slučajevima. Multipla ekstrapulmonalna lokalizacija nije tako često prikazivana, dok se opisi na jednom organu često sreću. Pojava ekstrapulmonalne tuberkuloze raste sa godinama starosti, tako da često postoji specifična veza između doba bolesnika i lokalizacije tuberkuloze. Ekstrapulmonalna tuberkuloza se javlja na disajnim organima, van pluća, kao genitourinarna, centralnog nervnog sistema, abdominalna, kao tuberkuloza kostiju i zglobova, kože, perikarda i endokrinih žlezda. Povod ovom prikazu je namera da se analizuju kliničke, morfološke i laboratorijske karakteristike, dijagnoza i ishod bolesti kod bolesnika sa multiorganskom tuberkulozom u nastojanju da se objasne faktori koji doprinose donošenju odluka pri ovakvoj formi bolesti. Prikazali smo najnovija otkrića o patogenezi, kliničkoj slici, kao i efektima citokina, produkovanih od strane T limfocita, kao i ćelijske populacije na antimikobakterijske imunske odbrambene mehanizme i osetljivost prema tuberkulozi. Mortalitet od ove bolesti je visok i terapiju treba započeti što ranije, čak i u slučaju sumnje na tuberkulozu.

K l j u č n e r e č i : tuberkuloza; dijagnostika; tuberkuloza pluća; tuberkuloza jetre; tuberkuloza bubrega; tuberkuloza, urogenitalna; antituberkulotici; imunski sistem.

Uvod

Tuberkuloza je stara koliko i ljudska istorija. Kako je čovek jedini izvor i rezervoar bacila tuberkuloze, to se lanac zaraze proteže od pradavnih dana i čini tuberkulozu jednim od najvećih uzroka smrtnosti u celokupnoj njegovoj istoriji. Njena priroda je uvek ostajala složena i mistična, a menjala se samo njena učestalost i vremensko-prostorne manifestacije, jer je redovno pratila higijenske i socijalno-ekonomske uslove pod kojima je čovek živeo, koristeći svaku individualnu ili kolektivnu nepriliku (bedu, nemaštinu, katastrofe, rat) da se oglasi kao stalni čovekov pratilac.

Nakon infekcije bacilom tuberkuloze samo nešto više od 5% ljudi oboli od manifestnog i progresivnog oboljenja, dok većina ili uopšte ne oboli ili su manifestacije minorne i nezapažene. U svakom slučaju inficiran čovek ostaje zara-

žen, što se očitava pozitivnom tuberkulinskom probom, a pokazuje da je rezervoar bacila tuberkuloze. Postoji mogućnost da u kasnijem toku života, ako se za to steknu odgovarajući uslovi, čovek dobije sekundarnu bolest jednog ili više organa, odnosno sekundarnu tuberkulozu. Pojavi sekundarne tuberkuloze prethode razna stanja koja dovode do pada otpornosti organizma prema *Mycobacterium tuberculosis*.

Prikaz slučaja

Bolesnik star 56 godina, iz Beograda, primljen na Kliniku sredinom septembra 1994. godine zbog visoke febrilnosti, opšte slabosti i telesnog propadanja. Bolest je počela četiri nedelje pre prijema, naglo, pojavom febrilnosti praćene groznicom, opštom slabošću i malaksalošću, obilnim danoćnim znojenjem, stalnim gađenjem i povraćanjem. Uz

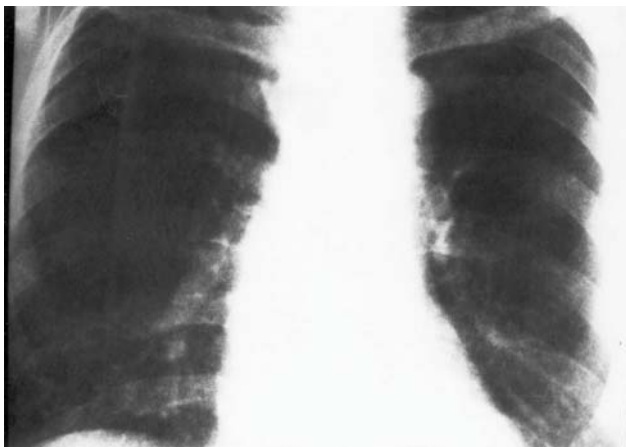
održavanje navedenih tegoba u drugoj polovini bolesti javlja se izrazita promuklost i upadljivo smanjeno mokrenje. Za četiri nedelje bolesti izgubio je 10kg telesne mase. Do prijema je lečen u nadležnim ustanovama raznovrsnom antibiotskom i antipiretskom terapijom, bez ikakvog učinka na navedene tegobe i tok bolesti. Više godina boluje od nestabilne hipertenzije i apsolutne aritmije, a nekoliko meseci pre sadašnjeg razbolevanja doživeo je cerebrovaskularni insult bez sekvela u daljem toku. U epidemiološkim podacima od značaja je višegodišnje službovanje u Africi.

Prilikom prijema bolesnik je somnolentan, konfuzan, veoma otežane pokretljivosti, dehidrisan, dispnoičan, anikteričan, izrazito blede kože i vidljivih sluzokoža, visokofebrilan. U ustima izražena suvoća sluzokože sa znacima kandidijaze. Nema značajne periferne limfadenopatije. Na srcu nalaz apsolutne aritmije, dok je stetoakustički nalaz na plućima bez osobitosti. Nema uvećanja jetre i slezine. Meningealni znaci su negativni, a u neurološkom nalazu nema ispada. Laboratorijske analize pri prijemu su karakterisane povišenom sedimentacijom (75/108), anemijom (eritrociti $3,01 \times 10^{12}/l$; hemoglobin 76 g/l), relativnom leukopenijom ($4,01 \times 10^9/l$) sa normalnom leukocitnom formulom i normalnim brojem trombocita ($285 \times 10^9/l$). Nalaze se povišene

vrednosti ureje (10,0mmol/l), kreatinina (135mmol/l), kao i glikemije (7,2 mmol/l). Povišeni su nespecifični faktori upale (fibrinogen 6,6 g/l; alfa-2 globulini 12,3 g/l), kao i gama-globulini (26,1 g/l) i imunoglobulini klase IgG (22,1 g/l) i IgA (4, 91 g/l). Uočava se i povišenje vrednosti serumskih aminotransferaza (AST 69 i.j/l; ALT 82 i.j/l), alkalne fosfataze (427 i.j/l) i gama-GT (437 i.j/l). Pregledom urina nalazi se proteinurija, eritrociturija i umerena leukociturija sa retkim hijalinim cilindrima i retkim bledim eritrocitima. Pretraživanjem na faktore koagulacije nije pokazivao značajna odstupanja od normalnih vrednosti.

Hemokulture i urinokulture su ostale negativne. Serološke reakcije na najčešće uzročnike infektivnih bolesti, našeg i tropskog podneblja, ostale su negativne, kao i direkto-skopske pretrage krvi na parazite koji izazivaju malariju i druge krvne parazitoze, te direkto-skopske pretrage ispljuvka i urina na tuberkulozni bacil.

Radiografija i KT pluća pokazuju difuzne, obostrane milijarne senke (sl. 1, 2), ultrasonografski se uočava uvećani levi bubreg sa redukcijom parenhima i proširenim čašicama (sl. 3). Intravenska urografija ukazuje na malrotaciju levog bubrega sa zastojskim promenama, uz više sitnih rubnih defekata na čašicama, a vratovi čašica se nejasno prikazuju i



Sl. 1 – Radiografija pluća sa milijarnim rasipanjem



Sl. 2 – KT pluća sa prikazom difuznih milijarnih promena



Sl. 3 – Ehsonografska slika bubrega sa tuberkulotskim promenama (proširenje pijelokaliksnog sistema)

spastični su. Levi ureter se prikazuje do istostranog sakroilijskog zgloba (sl. 4, 5). Mokraćna bešika je smanjenog kapaciteta sa više sitnih rubnih defekata na levom bočnom zidu (sl. 6). Pregledom testisa ultrazvukom uočava se uvećanje oba epididimisa, više levo, heterogenog parenhima, bez pseudocističnih formacija. Pregledom grudnog koša i abdomena kompjuterizovanom tomografijom nađene su obostrano



Sl. 4 – Karakteristične promene kod tuberkuloze bubrega viđene na intravenskoj urografiji (levog bubrega)



Sl. 5 – Prikaz zahvaćenosti levog uretera i mokraćne bešike tuberkulotskim procesom



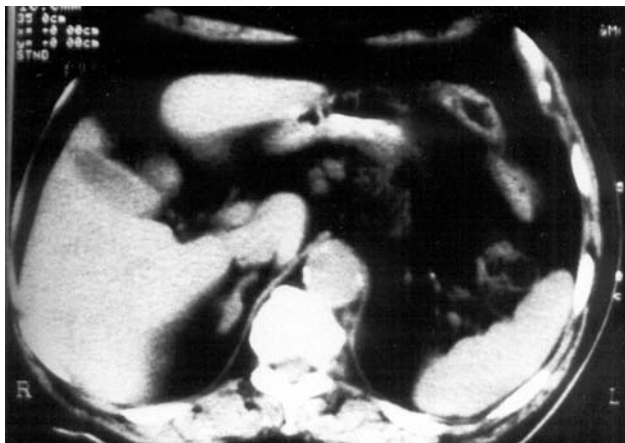
Sl. 6 – Karakterističan izgled mokraćne bešike kod tuberkuloze sa vezikoureteralnim reflusom u levi ureter (uretrorografija)

no u plućima, više u srednjim i gornjim partijama, milijarne senke (sl. 2). Desna nadbubrežna žlezda je u celini uvećana uz posebno zadebljanje medijalnog recesusa (sl. 7, 8). U srednjem delu desnog bubrega u parenhimu se zapaža hipodenzna, trouglasta zona smanjene gustine u odnosu na parenhim. Levi bubreg je reduciranog parenhima sa uvlačenjem konture. U delu donjeg pola ovog bubrega postoje hipodenzne zone kružnog oblika, koje su dobro ograničene i ne primaju kontrast (sl. 9). Bronhoskopija nije ukazala na upadljive patološke promene. Retrogradna uretrorografija pokazuje brojne izrazite strikture uretre, smanjenu mokraćnu bešiku neravnog zida i desnostrani vezikoureteralni refluks, dok se desno registruje zastoj na nivou distalne trećine uretera (sl.

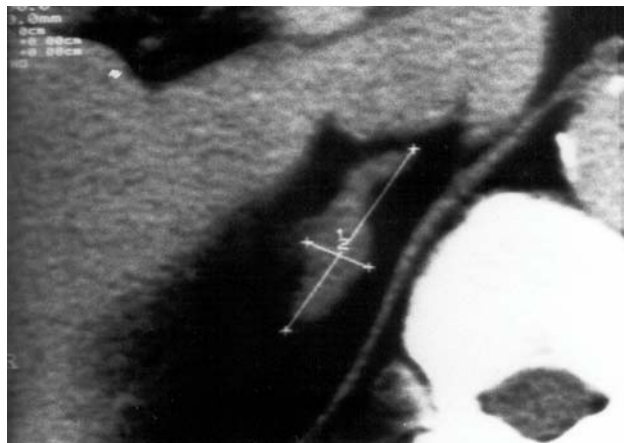
10). Zbog lezije jetre urađena je perkutana, slepa, punkciona biopsija, a patohistološki nalaz ukazuje na granulomski hepatitis. Krajem prve hospitalizacije (kraj 1994. godine) dobijeni su pozitivni rezultati ispitivanja urina i bronhoalveolarnog lavata na *Mycobacterium tuberculosis*.

Vrlo rana dijagnostika milijarne tuberkuloze pluća, te opšte stanje bolesnika koje je bilo izuzetno teško nametnu-

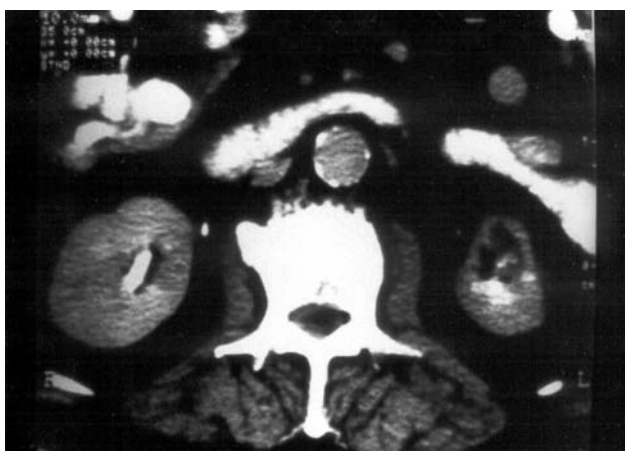
lo je kao imperativ započinjanje tuberkulostatske terapije. Dalja dijagnostika je nastavljena sa ciljem potvrde sumnje u gneralizaciju (multiorganski karakter) tuberkuloze, sa sprovođenjem tuberkulostatske terapije uz uzimanje uzoraka urina i bronhijalnog lavata pre započinjanja terapije. Terapija je započeta kombinacijom streptomcina, rifampicina, etambutola i izoniazida u maksimalnim dozama za telesnu masu bolesnika. Nakon mesec dana streptomcin je zamenjen pirazinamidom. Dve nedelje nakon započinjanja terapije bolesnik postaje afebrilan uz progresivno poboljšanje opšteg stanja, ali uz izrazite smetnje pri mokrenju, koje je moguće samo uz urinarni kateter koji se otežano plasira. Zbog bubrežne insuficijencije koja traje pristupa se reduk-



Sl. 7 – KT abdomena sa prikazom uvećanja desne nadbubrežne žlezde



Sl. 8 – KT abdomena sa uvećanjem desne nadbubrežne žlezde (detalj)



Sl. 9 – KT abdomena sa prikazom tuberkulotskih promena na bubrežima



Sl. 10 – Vezikoureteralni refluks desno i proširenje istostranog uretera (retrogradna cistouretografija)

ciji doza tuberkulostatika, a krajem hospitalizacije (nakon 3 meseca) prelazi se na intermitentnu terapiju (redukovanim dozama), tri puta nedeljno u kombinaciji izoniazid, etambutol, pirazinamid. Sa ovom terapijom bolesnik se nakon tri i po meseca lečenja otpušta, u dobrom opštem stanju i uz znatno poboljšanje laboratorijskih nalaza (u odnosu na prijemne nalaze: sedimentacija 46/80, IgG 28,9 g/l; IgA 4,98 g/l, dok su svi ostali nalazi u granicama normalnih vrednosti). Bolesnik je dijagnostički zaključen kao generalizovana tuberkuloza (milijarna tuberkuloza pluća, tuberkuloza levog bubrega i uretera, tuberkuloza mokraćne bešike i uretre, tuberkuloza jetre, kao i verovatna tuberkuloza desnog nadbubrega i oba epididimisa).

Druga hospitalizacija je usledila sredinom maja 1995. godine zbog evaluacije tekuće tuberkulostatske terapije, kao i otežanog mokrenja, a potom i potpune nemogućnosti mokrenja. U međuvremenu je terapija tuberkulostaticima prevedena na intermitentnu (dva puta nedeljno) u istoj kombinaciji tuberkulostatika. Bužiranje uretre, kao i cistoskopki vođeno bužiranje nije uspeo zbog izrazitih multiplih stenoza uretre, pa se bolesniku učini suprapubična drenaža urina cistofiksom, kada se i otpušta sa Klinike.

Ponovna hospitalizacija zbog otežanog mokrenja usledila je krajem juna i tokom jula 1995. godine prilikom koje se razmatraju eventualna operativna rešenja stenoze uretre. Dopunska ispitivanja ukazuju na pleuroperikardne adhezije, te na potpun zastoj pri pokušaju ureterocistografije. Retrogradno kroz cistostomu prikazuje se bešika izrazito malog kapaciteta, obostrani vezikoureteralni refluks, smanjenje dimenzija levog bubrega uz izrazitu redukciju parenhima. S obzirom na potpunu afunkciju levog bubrega i tadašnje dobro stanje bolesnika, septembra iste godine (godinu dana nakon početka bolesti) odlučujemo se za levostranu nefrektomiju, kao i internu uretrotomiju sa plasiranjem stalnog urinarnog katetera. Histološki nalaz na operisanom bubregu i materijalu uzetom prilikom uretrotomije je ukazao na tuberkuloznu prirodu bolesti. Uz dobro opšte stanje, dobar postoperativni oporavak bolesnik je otpušten sa nastavkom intermitentne terapije (tri puta nedeljno – pirazinamid, etambutol, izonijazid).

Dalji tok karakterišu intermitentne urinarne infekcije na osnovu uroopstrukcije, refluksa desnog uretera, kao i pogoršane bubrežne insuficijencije uroopstruktivne etiopatogeneze. Donosi se odluka da se uradi desnostrana urete-

rokutana stalna stoma. Uz uredan postoperativni tok, poboljšanje funkcije bubrega i nestanka znakova infekcije urotrakta bolesnik se otpušta sa nastavakom intermitentne terapije (dva puta nedeljno: izoniazid i mijambutol). Bolesnik se redovno kontroliše, bez posebnih je tegoba, nema znakova za urinarnu infekciju, a bubrežna insuficijencija se ustaljuje na nivou vrlo lakog povišenja uree i kreatinina, koje ima stacionaran tok. Nakon nešto više od dve godine tuberkulostatska terapija se isključuje. Bolesnik je redovno praćen sledeće četiri godine, a prati se i sada na periodičnim kontrolama. Dobrog je opšteg stanja, bez posebnih zdravstvenih problema, lake hronične bubrežne insuficijencije, stacionarnog toka poslednjih 5 godina. Nakon prekidanja tuberkulostatske terapije, u jesen i proleće, primenjuje se sekundarna, intermitentna profilaksa izoniazidom. Prilikom svake hospitalizacije, ili ambulantne kontrole, evaluirano je stanje i terapija od strane kardiologa, neurologa, kao i urologa zbog stalne ureterokutane stome. Osim umereno povišene sedimentacije (ispod 50 u prvom satu) i vrednosti uree i kreatinina (nivoa od 10 do 13 mmol/l za ureu i do 140 mmol/l za kreatinin), ostali laboratorijski nalazi su se kretali u granicama normalnih vrednosti.

Diskusija

Tuberkuloza drugih organa, osim pluća, vekovima je opisivana pod vidom drugih bolesti, neprepoznata kao tuberkuloza (Pott-ova bolest, škrofuloza i slično). Otkrićem bacila tuberkuloze, 1882. godine, razvijaju se i dijagnostičke tehnike, što je doprinelo današnjem shvatanju tuberkuloze kao sistemske infektivne bolesti sa različitim kliničkim manifestacijama. U tom smislu danas govorimo o ekstrapulmonalnoj tuberkulozi kada je zapaljenjskim procesom zahvaćen limfni sistem (žlezde bilo koje lokalizacije), genitourinarni sistem, kosti i zglobovi, centralni nervni sistem, peritoneum i abdominalni organi, perikard, koža, endokrine žlezde ili se radi o diseminovanoj tuberkulozi (milijarna sa ili bez plućne lokalizacije, ponekad nazvana i multiorganska). Neki kliničari i lokalizaciju na pleuri i drugim delovima respiratornog sistema van pluća uvrštavaju u ekstrapulmonalnu tuberkulozu.

Prema rezultatima nekih istraživanja nejasnih febrilnih stanja, tuberkuloza u domenu infekcije zauzima značajno mesto sa približno četvrtinom učešća u zastupljenosti infekcije u ovom sindromu (1). I kod našeg bolesnika prehospitalni tok bolesti protiče pod vidom nejasne febrilnosti. Diseminacija tuberkuloznog procesa, u vidu milijarnih nodulusa (veličine 1–2mm) je često radiografski nevidljiva (kriptička milijarna tuberkuloza), pa je i priroda bolesti neprepoznatljiva, čime se dijagnostički problem usložava (2, 3). Dijagnoza tuberkuloze bazirana na kliničkom nalazu mnogo je teža u slučaju ekstrapulmonalne tuberkuloze, u odnosu na radiografski nalaz promena na plućima koji uglavnom upućuje na prirodu bolesti i ukazuje na plućnu tuberkulozu. U samom početku bolesti kod našeg bolesnika je u više navrata činjena radioskopija, koja nije ukazala na promene na

plućima, a tek je radiografska slika na prijemu pokazala milijarni rasip na plućima. Milijarna tuberkuloza pluća, kod našeg bolesnika, nije bila posebno upadljiva simptomima i znacima od strane respiratornog trakta, osim postojanje promuklosti. Pregledom larinksa, osim nespecifičnih promena, nisu nađene patognomonične promene za tuberkulozu, iako je promuklost, uz gubitak telesne mase, česta manifestacija koja može ukazati na ovu lokalizaciju tuberkuloznog procesa i diferencijalnu dijagnozu prema karcinomu larinksa (4). Ova lokalizacija je obično posledica plućne tuberkuloze, *per continuitatem*, iako je proces u ovoj regiji moguć i usled hematogene diseminacije. Zahvaćenost epiglottisa je česta kada je kao klinička manifestacija prisutno i bolno gutanje (maligna bolest larinksa je retko bolna). Sputum je najčešće pozitivan na ARB i kulturom, ali se dijagnoza potvrđuje biopsijom i patohistološkim pregledom sa nalazom tipične upale, ponekad i nalazom bacila tuberkuloze (5). Zbog toga ova lokalizacija, u slučaju našeg bolesnika, nije isključena, jer biopsija nije učinjena, s obzirom na inicijalni laringoskopski nalaz.

Plućne manifestacije tuberkuloze su posledica, bilo progresije primarne infekcije, bilo reaktivacije procesa rane primarne lezije tuberkulozne infekcije ili stare postprimarne infekcije (6, 7). Kod našeg bolesnika, kao uostalom i kod većine bolesnika sa plućnom tuberkulozom u srednjem i starijem životnom dobu, reaktivacija je verovatni način nastajanja plućne infekcije. Za ovaj mehanizam plućne infekcije od značaja je i limfna žlezda, hilarna ili paratrahealna, iz sklopa primarnog kompleksa. Reaktivacija je posledica pada otpornosti organizma, pa samim tim i nadzora nad zapaljenjskom lezijom u postprimarnom kompleksu, najčešće u sklopu postojanja drugih hroničnih ili akutnih oboljenja, stresa, malnutricije, imunske supresije u sklopu tekuće terapije i mnoštva drugih stanja (8). Širenje (istostrano ili u drugo plućno krilo) je posledica kazeifikacije zapaljenjske lezije i širenja tečne mase sa sadržajem bacila na niže i susedne partije pluća, ali i aerogenim putem iskašljavanjem istog sadržaja (9). Najčešća lokalizacija primarnog procesa su gornje partije pluća zbog postojanja bolje aerizacije, pa i veće koncentracije kiseonika u ovim partijama pluća, što pogoduje rastu bacila tuberkuloze, pa je i radiografska slika takva da pokazuje diseminaciju ka donjim plućnim partijama u različitim fazama bolesti ili su one u celini zahvaćene (8, 10). Vrlo često primarni kompleks i nije vidljiv radiografski, što ne isključuje nalaz drugih tipičnih radiografskih znakova milijarne tuberkuloze pluća, kao u slučaju našeg bolesnika. Ovo tim pre, što je ozdravljenje, nakon primarne infekcije, moguće i u formi fibroze, eventualnog stvaranja ožiljka sa ili bez kalcifikata, koji su najupadljiviji radiografski znak koji ukazuje na nekadašnju tuberkulozu. Kada jednom počne proces širenja infekcije, on je vremenski određen zbog postepenog razvoja zapaljenjske lezije, od granulomske upale do stvaranja većih granuloma koji su radiografski uočljiviji, ili eventualne kavitacije koja je radiografski još markantnija (11, 12). Ovaj proces može trajati različito dugo, što i kod našeg bolesnika objašnjava prehospitalno tra-

janje i neprepoznavanje bolesti, do manifestacije potpune, obostrane milijarne diseminacije. Najmarkantniji subjektivni znak bolesti je loše opšte osećanje, opšta slabost i umor, gubitak apetita i telesne mase, febrilnost, izraženo znojenje, što je gotovo u celosti bilo prisutno i kod našeg bolesnika, ali je većina ovih simptoma i znakova nespecifična. Od strane pluća markantni znak je kašalj, nekad sa prisustvom krvi u ispljuvku, bolom u grudima, otežanim disanjem. Kod prikazanog bolesnika je prisutan kašalj i otežano disanje, dok drugi znaci bolesti nisu bili upadljivi. Ono što može ukazivati na moguću tuberkulozu, kada je prisutna većina ili neki od navedenih znakova i simptoma bolesti, je njihova stalna prisutnost i evolutivnost tokom više nedelja, ali i meseci, pa je i kod našeg bolesnika obeležilo više od četiri nedelje prehospitalnog toka bolesti. Opšte stanje bolesnika nekada može biti paradoksalno dobro i za duži period, za koje vreme se odigrava vrlo intenzivna zapaljenjska aktivnost, pa je za verovanje da se ovakvo stanje, kod našeg bolesnika održavalo i duže kao asimptomatsko, tim pre što je promena na urinarnom traktu, hronološki, verovatno nastala kasnije u odnosu na plućne promene, ali je intenzivnošću procesa morala trajati verovano i duže od četiri do šest nedelja. Febrilnost nije obavezan znak, a kod našeg bolesnika je postala ustaljena i upadljiva tek nakon potpune diseminacije bolesti. Fizikalni pregled, uključivši i auskultaciju, ne mora biti upadljiv, pa i ne ukazuje na promene na plućima. Prikazani bolesnik je u više navrata pregledan, ali auskultatorni nalaz nije ukazivao na oboljenje pluća. Pored kliničkog nalaza, za dijagnozu plućne tuberkuloze od značaja je i radiografski nalaz. Ono što najčešće upućuje na tuberkuloznu prirodu promena je postojanje mrljastih ili nodularnih senki u gornjim plućnim poljima, eventualna kavitacija i kalcifikacija, ali i jasna diferencijacija tuberkuloma (kao ovalne, okrugle i jasno ograničene senke), znaci hilarne i medijastinalne limfadenopatije i, na kraju, mnoštvo malih, nodularnih senki znanih kao milijarni rasip tuberkuloze na plućima (12). Ova poslednja manifestacija je i obeležje radiografije prikazanog bolesnika. Ovakva slika ne mora u svojoj evolutivnosti biti i uvek radiografski upadljiva, kao što je to slučaj našeg bolesnika, sve do momenta potpunog ispoljavanja, ali i ako se eksploracija pluća čini radioskopijom, koja ne mora evidentirati sitne milijarne senke. Manifestacija odmaklih promena na plućima kod prikazanog bolesnika je upravo rezultat navedenih činjenica i najčešća je radiografska dijagnostička greška u procesu dijagnostike plućne tuberkuloze. Posledica je da se na ovu bolest ne misli, pa se i sputum kao markantno dijagnostičko obeležje ne uzima na vreme, tako da kod našeg bolesnika negativnost sputuma na bacil tuberkuloze nije bila potvrda već ustanovljene kliničke dijagnoze, iako je podatak o više od tri nedelje febrilnosti, kašlja i opštih simptoma morao upućivati na mogućnost tuberkuloze. Tipičan klinički nalaz nije iziskivao primenu drugih dijagnostičkih metoda, kao što je bronhoskopija i biopsija pluća, iako su ove metode dragocena pomoć u dijagnostici tuberkuloze, posebno ako su kliničko radiografska obeležja oskudna i netipična. Rana dijagnostika plućne tuberkuloze

bi u ovom slučaju verovatno bila i mera prevencije ekstenzitetna promena u drugim organima.

Tuberkuloza urinarnog trakta se obično javlja nakon decenije i više posle primarne infekcije i obično je jednostrana. Počinje u spoljašnjim delovima bubrega, odnosno kori, a proces zapaljenja vodi destruktiji tkiva i stvaranju kavuma sa kazeoznim masama koje prave opstrukciju mokraćnih puteva (13, 14). Na ovaj način se bolest putem uretera širi na mokraćnu bešiku, prostatu, semene kesice, epididime (15, 16). Rani simptomi i znaci su često mokrenje, bolnost pri mokrenju, pojava hematurije, odnosno gnoja u urinu, a zavisno od drugih lokalizacija i bol u epididimima ili preponama. Većinu ovih simptoma ima i naš bolesnik, a njihova kompletnost i izraženost u periodu pre hospitalizacije ukazuje na verovatno duže trajanje bolesti na urinarnom traktu koja nije prepoznata. U prikazanom slučaju ona je verovatno nastala kao posledica hematogenog širenja iz pluća, sa manjom mogućnošću da je reaktivirana primarna promena na bubregu. Bez obzira na ove momente, ono što tuberkulozu urinarnog trakta čini posebnijom je imperativ što ranije dijagnoze, s obzirom na ozbiljnost sekvela bolesti. Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkog nalaza, nalaza laboratorijskih analiza koji su nespecifični, ali i uputni ako se nađe porast ureje i kreatinina, kao i eritrociturije koja se održava duži vremenski period. Ovi laboratorijski nalazi su nađeni i kod našeg bolesnika. Intravenska urografija je pokazala tipičan nalaz na pijekokaliksnom sistemu i umnogome opredelila dijagnozu tuberkuloze iako je ona već bila izvesna nalazom na plućima. Intravenska urografija je značajan dijagnostički parametar za dijagnozu urogenitalne tuberkuloze. Pozitivna kultura urina na bacil tuberkuloze je samo potvrdila kliničku dijagnozu. Širenje infekcije putem kazeozne mase je zahvatilo uretere, mokraćnu bešiku i epididime. Opsežne destruktivne promene, kao i reparatorni fibrozni procesi doveli su do intenzivnih stenoza mokraćnih puteva i nemogućnosti drenaže urina, pa je retencija urina obeležje hospitalnog toka bolesti kod našeg bolesnika, zbog čega je u više navrata rađena kateterizacija sa ciljem postavljanja stalnog katetera, a potom i cistostomija, jer su intenzivne strikture uretre onemogućavale kateterizaciju. Tipičan nalaz epididimitisa pregledom ultrazvukom više nije davao etiološke dileme, već je upućivao na istu etiologiju. Primer našeg bolesnika najbolje ilustruje ozbiljnost sekvela jer je zbog opstrukcije urinarnih puteva, u kasnijem toku bolesti, morala biti učinjena arteficielna derivacija urina putem kutane ureterostomije, a nakon nefrektomije levo. Ovo je i tipičan primer descendentnog, *per continuitatem*, širenja tuberkulozne infekcije na čitav urinarni trakt bolesnika. Zaostatak bubrežne insuficijencije je verovatno rezultat oštećenja tkiva zapaljenjskim procesom i u desnom bubregu, a nakon nefrektomije levo i smanjene funkcionalne i depuracijske sposobnosti urinarnog sistema. Pitanje infekcije desne nadbubrežne žlezde tuberkulozom je kliničko-morfološka (KT pregled) spekulacija, ali je etiološki verovatna s obzirom na mogućnost širenja infekcije sa bubrega, ali i sa pluća hematogeno. Manji intenzitet procesa, njegov verovatni ka-

sniji početak i započinjanje antituberkulotske terapije nisu doveli do intenzivnije destrukcije i do funkcionalnog ispoljavanja nadbubrežne hipofunkcije (osim opšte slabosti i umora koji su eventualni tipični, ali i nespecifični znaci, nisu nađeni drugi tipični znaci kao što su hipotenzija - bolesnik je hipertoničar, povraćanje, prolivi ili elektrolitni poremećaji, promene na sluzokoži usne duplje)(17).

Abdominalne forme tuberkuloze su primarne (uglavnom izazvane bovinim tipom tuberkuloznog bacila, infekcijom preko mleka) ili sekundarne (u slučaju plućne tuberkuloze i gutanja sputuma) i evidentno oralne infekcije, kada je u pitanju crevni trakt)(18, 19). U slučaju peritonealne lokalizacije, ili lokalizacije u jetri, hematogeni način širenja je verovatan (20, 21). Kod našeg bolesnika nije bilo simptoma i znakova za tuberkulozu creva ili peritoneuma, ali je upadljiv nalaz hepatomegalije i povišenja aktivnosti serumskih aminotransferaza. U odsustvu drugih razloga lezije jetre biopsija jetre, tipičan patohistološki nalaz, odnosno nalaz granulosoškog hepatitisa, dokaz ARB u tkivu jetre direktnoskopskim bojenjem, dokazali su još jednu lokalizaciju u ovom slučaju multiorganske tuberkuloze (22, 23).

Vrlo rana dijagnoza nakon prijema u našu ustanovu nije stvarala terapijske dileme, odnosno dileme u vezi sa započinjanjem antituberkulotske terapije. S obzirom na multiorganski karakter tuberkuloze, intenzitet promena (pre svega u genitourinarnom sistemu) nisu stvarali od samog početka dileme oko dužine trajanja terapije, u odnosu na stavove u lečenju tuberkuloze pluća ili drugih pojedinačnih lokalizacija tuberkulotskog procesa (24–26).

Terapija je započeta primenom četiri leka (rifampicin, izoniazid, etambutol, streptomycin, odnosno pirazinamid) u optimalnim dozama i vođena kao kontinuirana tokom šest meseci, a nakon toga kao intermitentna još duže od godinu dana. Vrlo brzo se zapaža terapijski učinak poboljšanja, a tokom terapije se ne ispoljavaju značajni sporedni efekti. Nakon završenog lečenja bolesnik je još tri godine bio na sekundarnoj profilaksi izoniazidom. Dužinu terapije i potrebu sekundarne profilakse su opredelile činjenice o multiorganskom karakteru bolesti, odnosno očiglednoj diseminaciji bacila tuberkuloze u skoro sva tkiva i organe i mogućnost zaostajanja bacila tuberkuloze u zapaljenjskim promenama i pored adekvatne terapije, što je uslovljeno upravo različitošću tkiva, njegovih funkcionalnih, cirkulacijskih, metaboličkih i drugih osobina, koje bi uslovlile i različit učinak lekova u njima (dostupnost, biotransformacija, poluzivot, put ekskrecije, prolaznost tkivno-vaskularnih barijera)(27, 28).

Zaključak

Prikazani slučaj multiorganske tuberkuloze nameće ponovo pitanje: šta je to što bolest izazvanu jednom bakterijom čini tako različitom u spektru kliničkog ispoljavanja, intenzitetu patološkog procesa na različitim ili istim organima i organskim sistemima, posebnom u odnosu na različite osobe, terapijski uspešnom ili neuspešnom, prognostički izvesnom ili neizvesnom?

L I T E R A T U R A

1. *Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ.* Fever of unknown origin in the 1980s. *Arch Intern Med* 1992; 152: 51–5.
2. *Yu YL, Chow WH, Humphries MJ, Wong RW, Gabriel M.* Cryptic miliary tuberculosis. *Q J M* 1986; 59: 421–8.
3. *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.
4. *Lindell MM, Jing BS, Wallace S.* Laryngeal tuberculosis. *Am J Roentgenol* 1977; 129: 677–80.
5. *Harisson NK, Knight RK.* Tuberculosis of the nasopharynx misdiagnosed as Wegener's granulomatosis. *Thorax* 1986; 41: 219–20.
6. *El-Solh A, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJ.* Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1711–6.
7. *Young LS, Wormser GP.* The resurgence of tuberculosis. *Scand J Infect Dis* 1994; 93: 9–19.
8. *Cohen R, Muzaffar S, Capellan J, Azar H, Chinikamwala M.* Validity of classic symptoms and chest radiographic configuration in predicting pulmonary tuberculosis. *Chest* 1996; 109: 420–23.
9. *Joly V, Hance AJ, Yeni P.* Mycobacterium tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis* 1993; 6: 171–8.
10. *Barnes PF, Verdegem TD, Vashon LA, Leedom JM, Overturf GD.* Chest roentgenogram in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988; 94: 316–20.
11. *Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM.* Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347–51.
12. *Kim JH, Langston AA, Gallis HA.* Miliary tuberculosis: epidemiology, clinical, manifestations, diagnosis, and outcome. *Rev Infect Dis* 1990; 12: 583–90.
13. *Morgan SH, Eastwood JB, Baker LR.* Tuberculous interstitial nephritis: the tip of an iceberg? *Tubercle* 1990; 71: 5–6.
14. *Gorse GJ, Belshe RB.* Male genital tuberculosis: a review of the literature with instructive case report. *Rev Infect Dis* 1985; 7: 511–24.
15. *Gow JG.* Genito-urinary tuberculosis: a study of disease in one unit over a period of 24 years. *Ann R Coll Surg Engl* 1971; 49: 50–70.

16. *Christensen WI*. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine* 1974; 53: 377–90.
17. *Kelestimir F, Ozbakir O, Saglam A*, et al. Acute adrenocortical failure due tuberculosis. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 281–4.
18. *Jakubowski A, Elwood RK*, et al. Clinical features of abdominal tuberculosis. *J Infect Dis* 1988; 158: 687–92.
19. *Farer LS, Lowell AM, Meador MP*. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am J Epidemiol* 1979; 109: 205–17.
20. *Addison NV*. Abdominal tuberculosis—a disease revived. *Ann R Coll Surg Engl* 1983; 65: 105–111.
21. *Bastani B, Shariatzadeh MR, Dehdashti E*. Tuberculous peritonitis: report of 30 cases and review of the literature. *Q J Med* 1985; 56: 549–57.
22. *Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM*. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 347–51.
23. *Bhansali SK*. Abdominal tuberculosis. Experiences with 300 cases. *Am J Gastroenterol* 1977; 67: 324–37.
24. *Haas DW, Des Prez RM*. Tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome: a historical perspective on recent developments. *Am J Med* 1994; 96: 439–50.
25. *Davidson PT, Le HQ*. Drug treatment of tuberculosis-1992. *Drugs* 1992; 43: 651–73.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance: Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *JAMA* 1993; 270: 694–98.
27. Anonymous. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: Principles of therapy and revised recommendations. *MMWR* 1998; 47: 1–58.
28. *Israel HL, Gottlieb JE, Maddrey WC*. Perspective: preventive isoniazid therapy and the liver. *Chest* 1992; 101: 1298–301.

Rad je primljen 22. XI 2001. god.

Abstract

Đokić M, Bojić I, Mikić D, Mladenović Lj, Begović V, Kuprešanin S, Mirović V, Dimitrijević J. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(3): 317–324.

MULTIORGAN TUBERCULOSIS

Tuberculosis is an unusual infectious disease because of the latent period between the infection and the appearance of the disease may be prolonged for many weeks, months, or years as it is in case of the secondary tuberculosis. Tuberculosis in organs other than the lung has been observed for many years but has not always been recognized as tuberculosis, and it has been given many names. Extrapulmonary tuberculosis gained new importance, because it represented a progressively greater proportion of new cases. Multiple extrapulmonary sites were reported rarely except for one anatomical site, which was reported frequently. Extrapulmonary rates increase with age, so there are marked differences in age in specific rate patterns among the sites. Extrapulmonary tuberculosis occurred in respiratory organs other than lung, such as lymphatic, urogenital, and central nervous system, abdominal, osteoarticular, as well as tuberculosis of other organs such as skin, pericardium and endocrine glands. This case was reported to analyse clinical, morphologic and laboratory characteristics, method of diagnosis and the outcome in patients with multiorgan tuberculosis in order to explore the factors which might contribute to the decision making, concerning these forms of tuberculosis. Recent knowledge of pathogenesis was summarized as well as clinical presentation and the effects of cytokines produced by T lymphocytes and cellular population on antimycobacterial immune defences, and also susceptibility to tuberculosis. Mortality remains high and the treatment should start as soon as tuberculosis is suspected.

Key words: tuberculosis; diagnosis; tuberculosis, pulmonary; tuberculosis, hepatic; tuberculosis, renal; tuberculosis, urogenital; antitubercular agents; immune system.