

Hva er tuberkulose? & Tuberkulose diagnostikk

Tehmina Mustafa

Kst. overlege, Lungeavdelingen, HUS

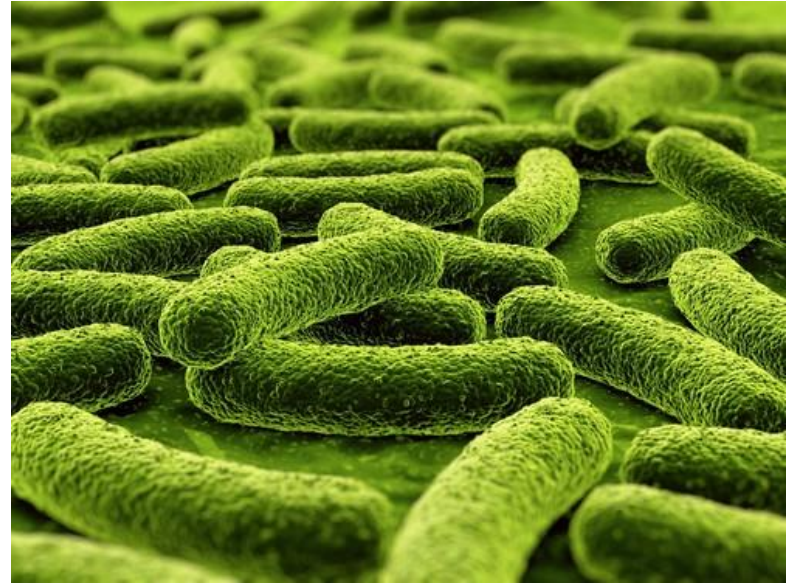
Professor, Senter for internasjonal helse, UiB

Agenda

- Hvordan utvikles tuberkulose (TB)
- Sykdomsforløp
- Quizz
- Diagnostiske metoder- fordeler, begrensninger
- Oppsummering

What causes TB

- *M. tuberculosis* –most common
 - *M. bovis*
 - *M. africanum*
 - *M. microti*
 - *M. Canetti*
-
- Mycobacteria that do not cause TB (MOTT)
 - Many species

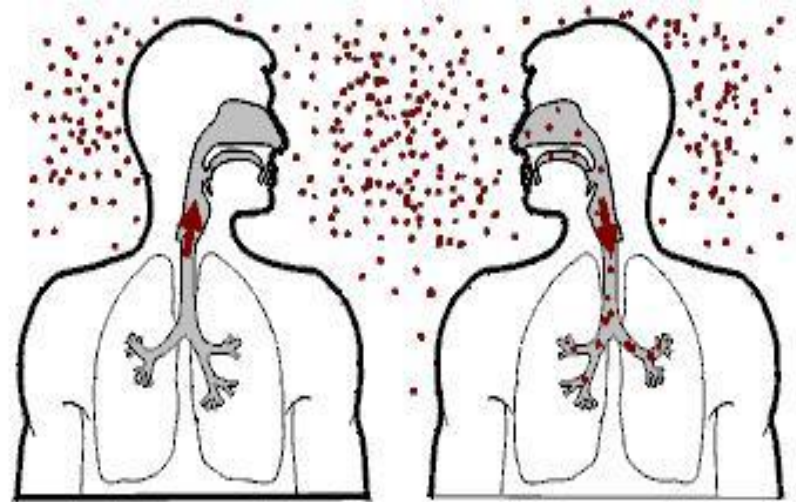


Tuberkulosesmitte

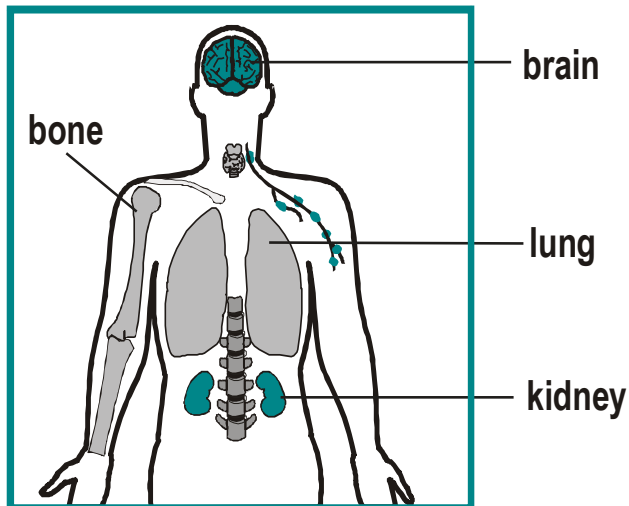
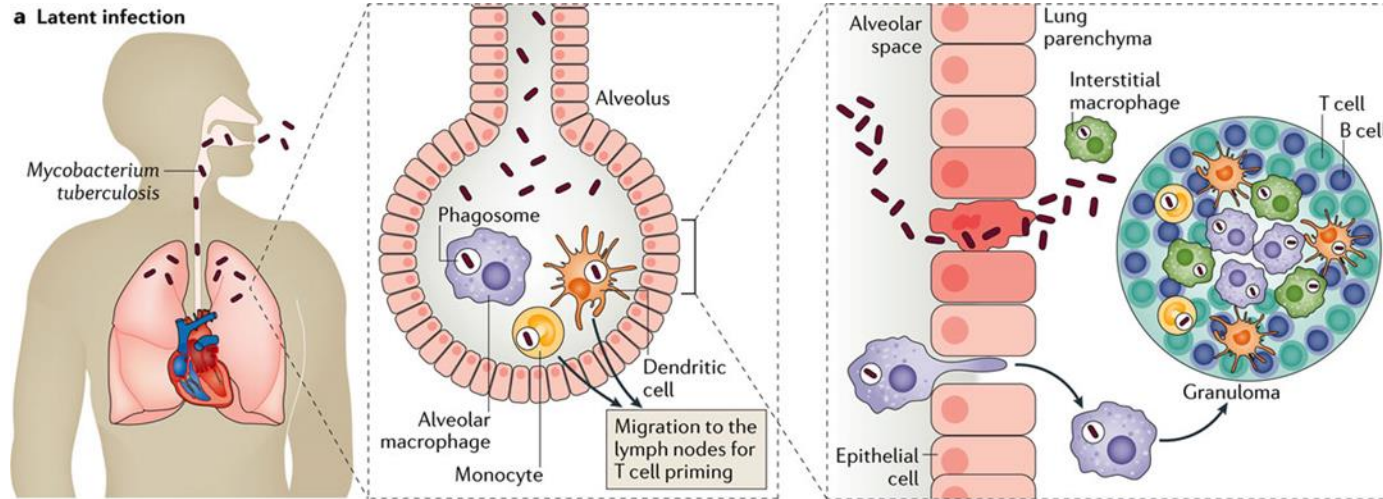
- luftbåren spredning- person- til- person

Smitte risiko økes

- > antall mykobakterier- kaverner.
- > konsentrasjonen i luften
- > eksponeringstid
- immune komprimerte

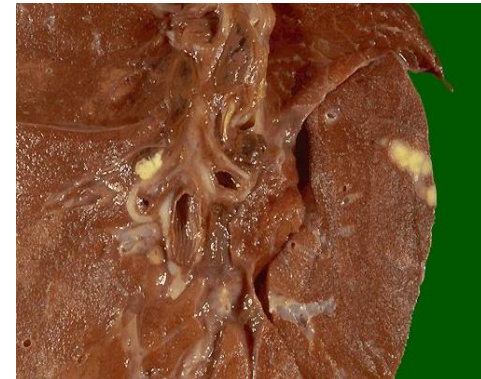


Hvordan utvikles TB infeksjon



Primary TB infection (latent infection)

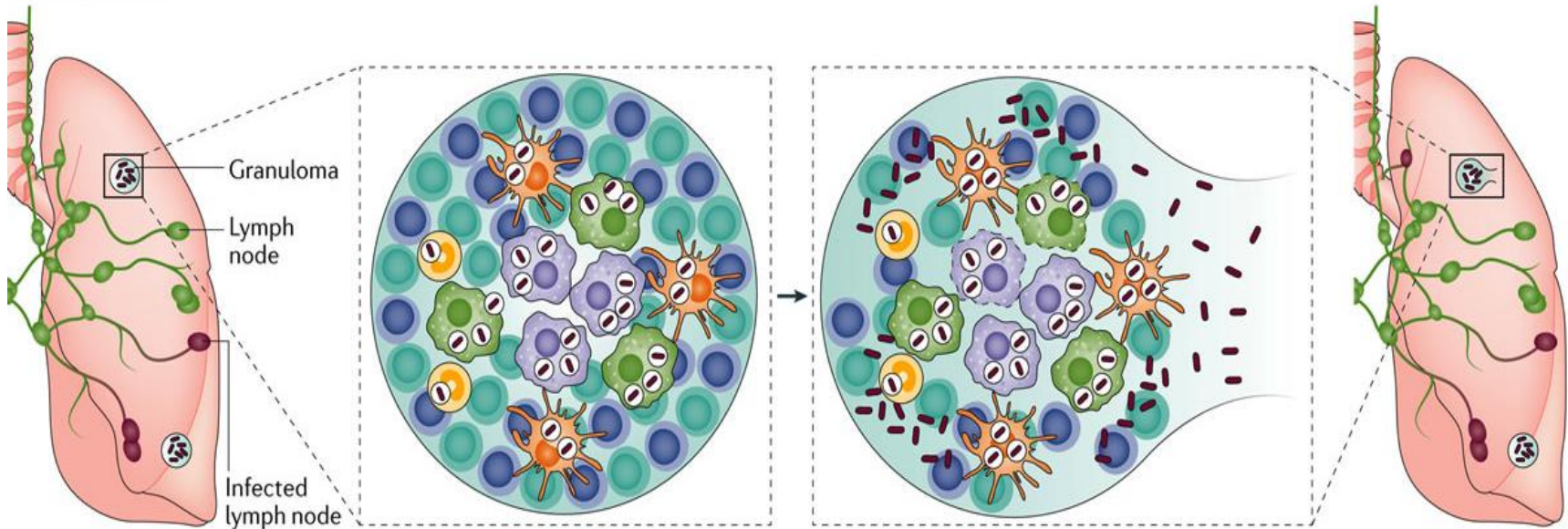
- Occurs in uninfected- good immunity
- Majority granulomas heal- calcification & fibrosis
- Bacteria eliminated or remain dormant
- 90%– no progression to disease



Primary complex

Primær Progredierende sykdom

b Active disease



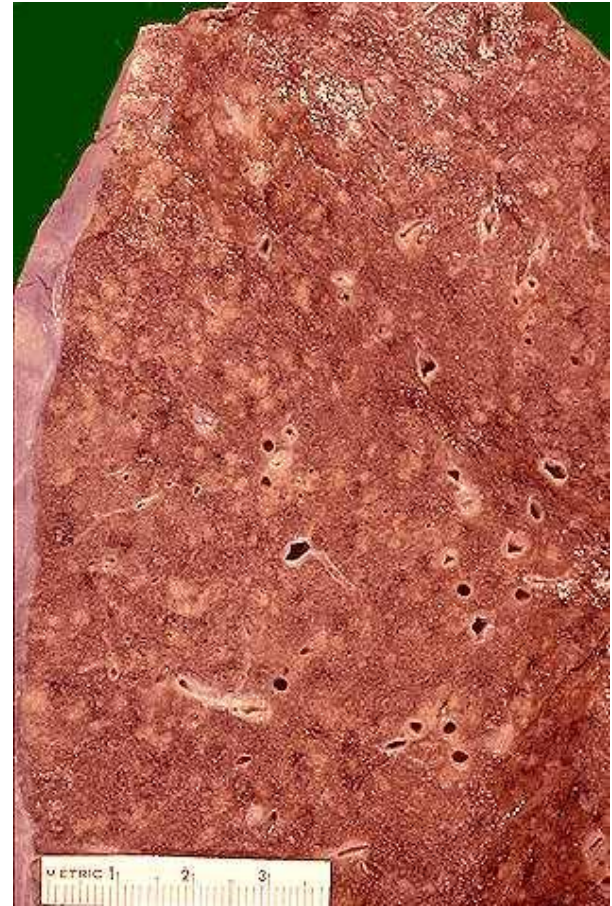
Nature Reviews | Disease Primers

Progressive Primary Disease

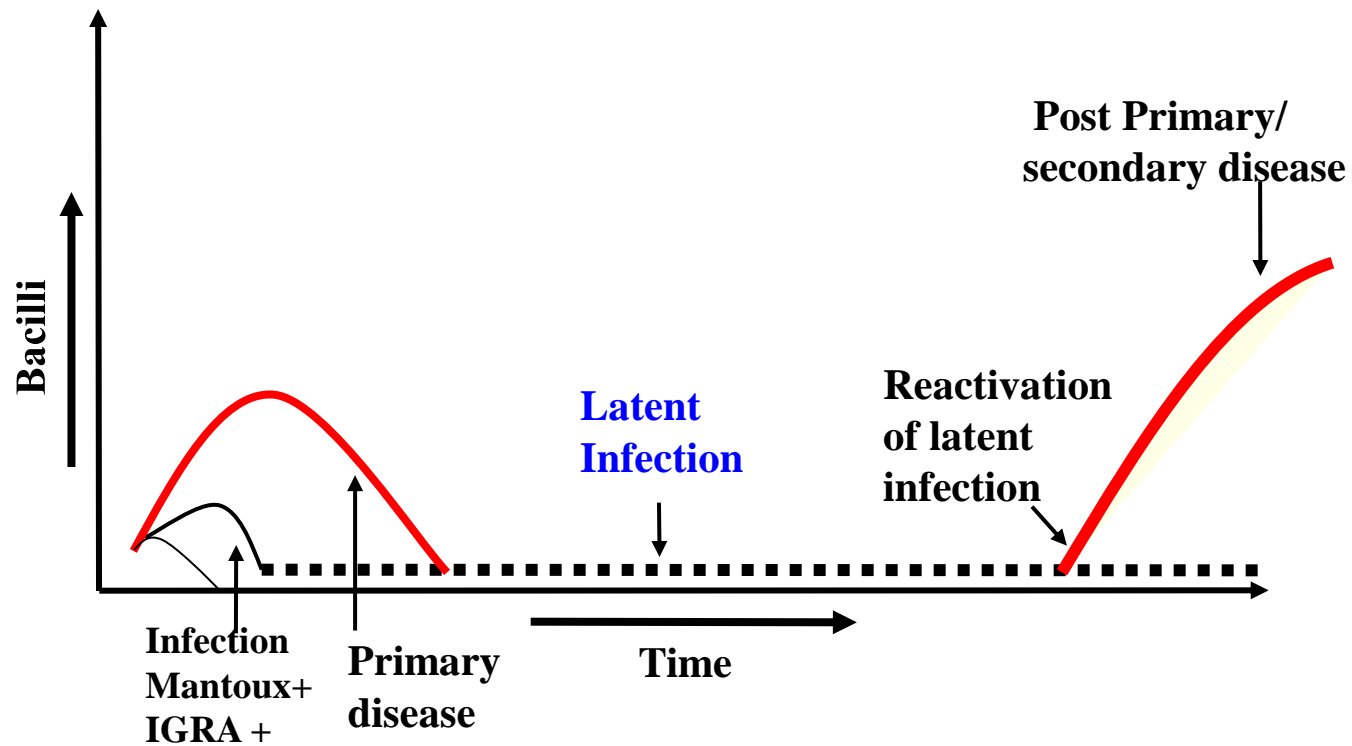
- Occur in people without competent immune systems
 - infants & HIV-infected
- Lesions are different from post-primary TB, many bacilli, acute
- Less/no cavities
- Usually multi-organ involvement
- High mortality
- BCG- 80% protection

Miliary pulmonary TB

- Infants, immunocompromised
- Bacilli → lymphatic ducts → venous return on the right side of heart → pulmonary arteries
-
- Gross: multiple (2mm) foci of yellow-white consolidation
- Micro: similar granulomas with minute areas of caseous necrosis

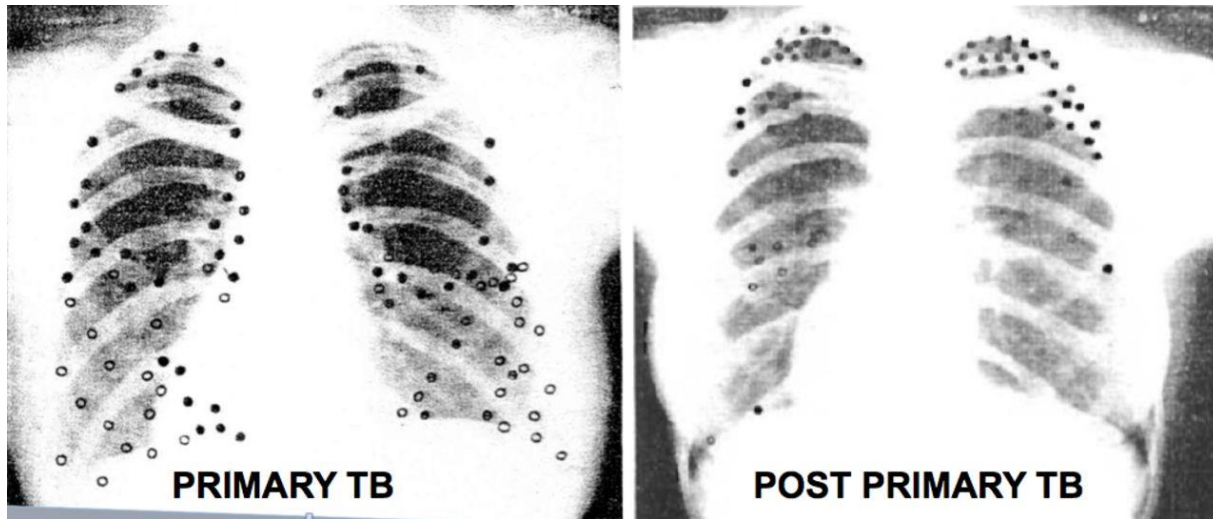


Forløp av *M.tuberculosis* infeksjon



Post-primary/secondary TB

- Occur in people with “immunity to primary TB”
- >cavities, > contagious



Why apex: Isolated, stationary, lowest ventilation/ perfusion/ lymphatic drainage

Cavitary TB

- >>> bacteria
- break into bronchus - evacuation of caseous material (open TB)
- may implant TB lesion on the mucosal lining endobronchial / endotracheal TB
- Break into blood vessel producing hemoptysis
- Stabilize-
 - Asymptomatic
 - retain cavity - coughing out bacilli - no disease anywhere else!
- Death- massive hemoptysis/ respiratory failure/cachexia

Noen fakta

- Omfanget av lesion/vevs destruksjon bærer ikke direkte forhold til varigheten av lesjon
- TB er ikke ALLTID kronisk
- Kaviteter kan forekomme når som helst i forløpet- ikke alltid sent

Quizz

Hvilken TB?

- Kvinne- 34 år, etnisk norsk, Ikke kjent eksponering til TBC. Mange kreft tilfeller i familien
 - postpatrum. Akutt innsettende dyspnoe.
 - CT thorax mtp lungeemboli avkrefte LE. Bifunn- rundt lesjon hø overlapp.
 - CT-veiledet biopsi viste nekrotisk materiell. Usikker diagnose.
 - Kilereseksjon- TB granulom. PCR bekreftet *M.tuberkulose*
-
- Primær infeksjon?
 - Primær sykdom?
 - Reaktivert sykdom?

Quizz

- Mann 55 år- fra Myanmar. Stor røyker. Behandlet for lunge TB 25 år siden. Kom til Norge få mndr siden. Tidligere bodde i Sverige -flere år
 - Hoste i et par mndr. Nå lett hemoptyse og smerter ve. hemithorax.
 - Rtg thx/CT thorax -«gammel» fibrotiske lesjoner ve overlapp.
 - 3 induserte sputum negativ
 - Dyrkning pos etter 3-4 uker
-
- Primær infeksjon?
 - Primær sykdom?
 - Reaktivert sykdom?

Quizz

- Mann 90 år- ethnisk norsk. Eksponering til TBC- 73 år siden. Frisk
 - Hoste i et par mndr. Dyspnoe. Fallende AT
 - Rtg thx/CT thorax: unilateral pleuravæske. Ekspektorat/ pleuravæske neg for TB.
 - CT thorax etter tapping viste små sporadisk nodulær fortetning samme side.
 - Startet empirisk TB behandling
 - Senere M.tuberculosis oppvekt fra 2. tapping
-
- Primær (latent) infeksjon?
 - Primær TB?
 - Reaktivert TB?

TB diagnostikk

Diagnose basert på symptomer

- Symptomer- ikke spesifikke - “Great imitator”
- Symptomfattig i tidlige fase

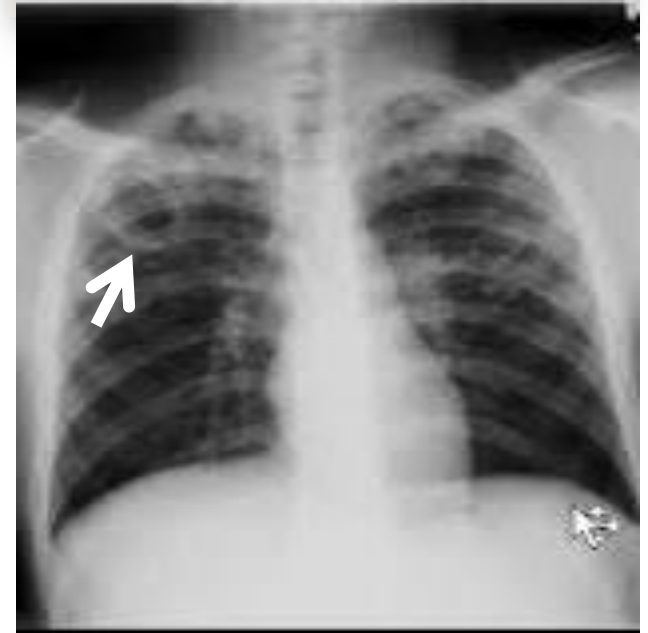
Tuberkulose veilederen- FHS

Utredning ved mistanke om lungetuberkulose

- Lungerøntgen er den første test
- Hvor presis er lungerøntgen?

Lungerøntgen- voksne

- Røntgenforandringer -ikke spesifikke for TB
 - Varierende funn & Lokalisasjon
- Normale funn utelukker TB sykdom

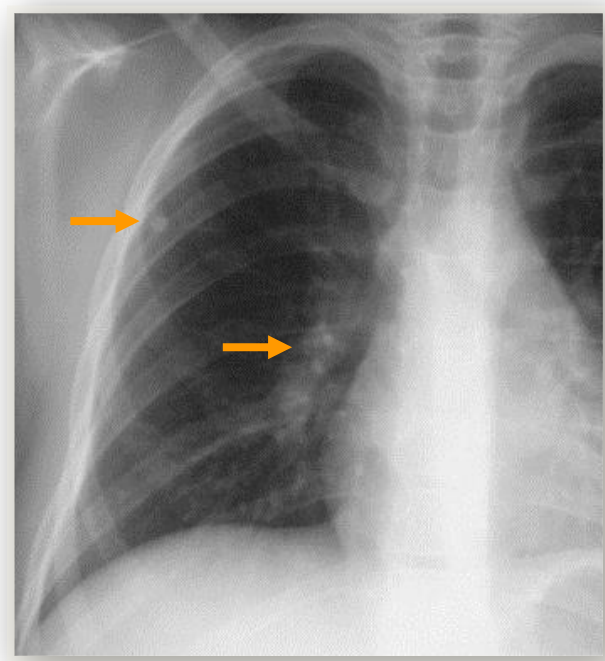


Lungerøntgen- utfordringer

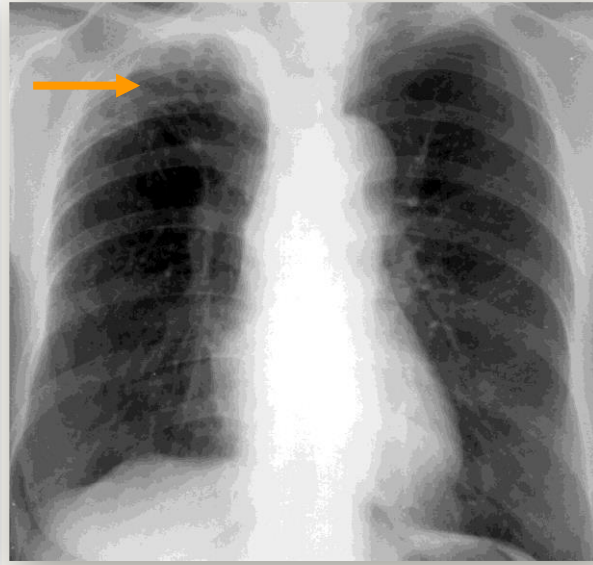
Observer error:

- Rtg thx for diagnose
 - 32% - under-reading- missed positive cases
 - 2% falsk-positive -over-reading
- Rtg thx for oppfølging etter behandling
 - Inter-individuelle uenighet: 28%
 - Intra-individuelle uenighet: 20%

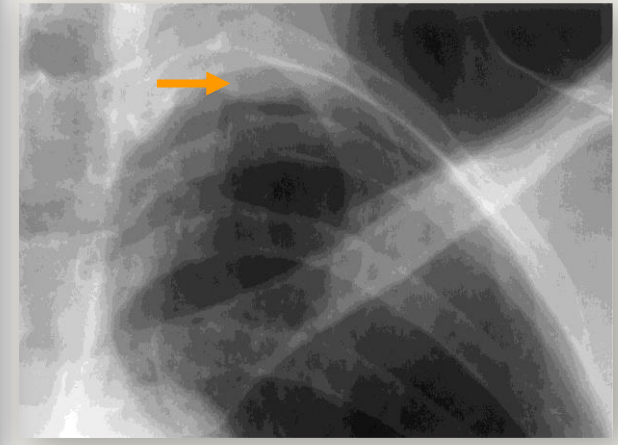
Funn forenlig med tidligere TB eller aktiv sykdom



Ranke complex



Fibrose & volumtap



- Apikal pleurafortykkelse

- 5 % med aktiv TB har fibrokalsinøse forandringer i overlappen!

Laboratorieundersøkelser

TB mistenkes på grunnlag av kliniske, røntgenfunn, men bekreftes ved hjelp av mikrobiologisk diagnostikk

Direkt: Mykobakteria eller antigener

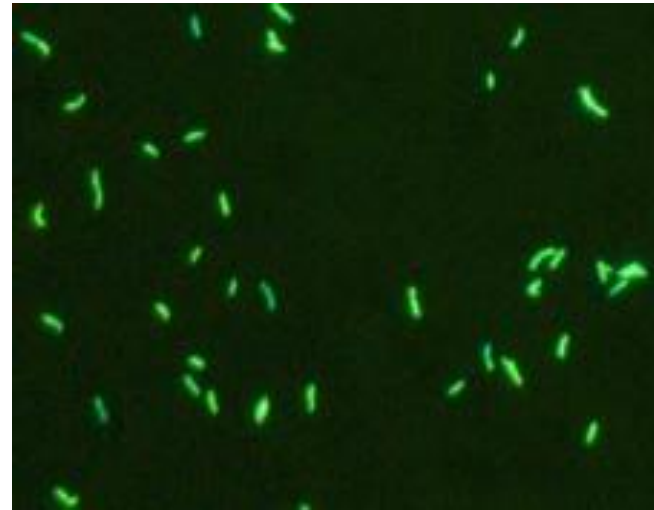
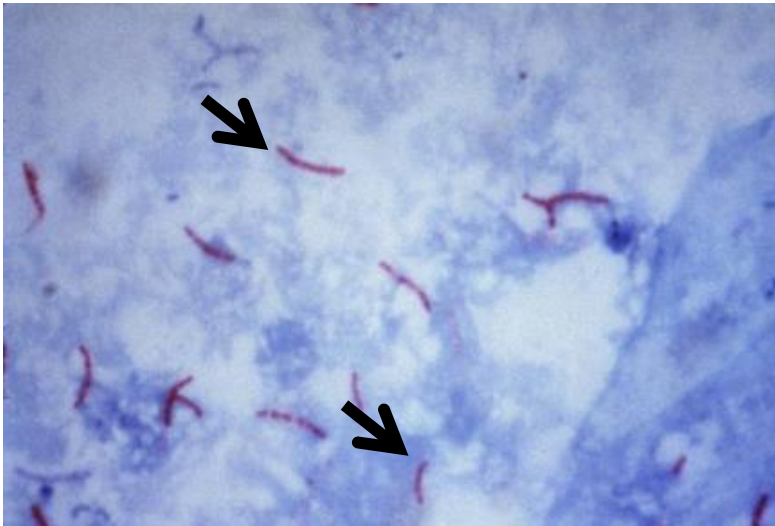
- Mikroskopi
- Bakteriologisk dyrkning
- NAAT (PCR)
- Antigen deteksjon

Indirekt: Basert på persons immunrespons

- TST/Mantoux
- Interferon-gamma release assays (IGRAs)
- Histology/cytology
- Hematologiske og biokjemiske prøver
- Serologi- ikke anbefalt

Direkte Mikroskopiacid fast bacilli (AFB)

Ekspektorat farget med Ziehl-Neelsens metode eller auramin-rhodamin

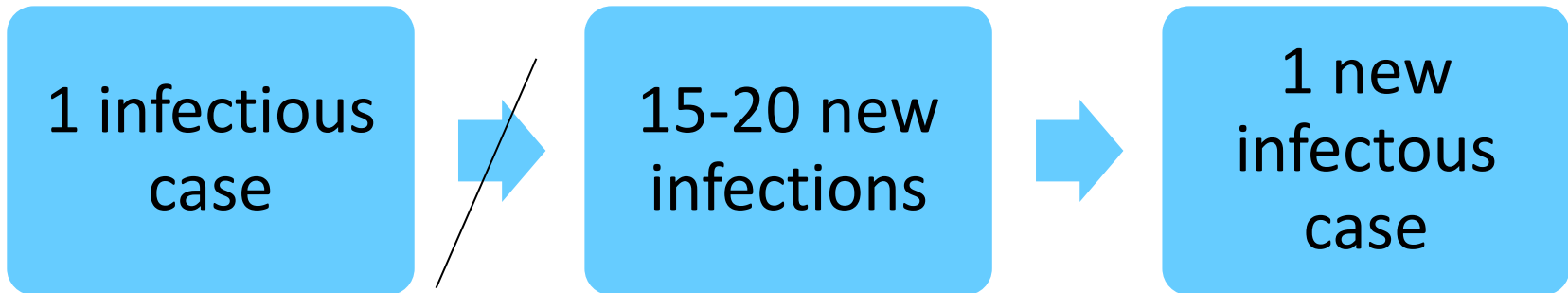


> sensitiv (6-10%) enn ZN

2011- WHO anbefaler- LED flouescens mikroskopi erstatter ZN

Mikrosopi- AFB

- Sentralt i global lungetuberkulose kontroll
 - Billig - 0.50 USD
 - Rask
 - Behandlingsresponse
 - Fanger opp smitteførende



Mikroskopi- AFB

Begrensninger:

- Lav sensitivitet - krever 10,000 bacilli per ml
- Lav spesifisitet: Atypiske mykobakteria er AFB

Dyrkning

- Gull standard
- Fast eller flytende kulturmedium
- Sensitive: 80-98% (Krever 10- 100 bakterier / ml)
- Spesifikk: 90-100%
- Fenotypiske resistens
- Behandlingsresponsen

Begrensening:

- Tar tid: 4-8 uker



Dyrkning

Flytende medium:

- MGIT
- Raskere
- WHO anbefaler

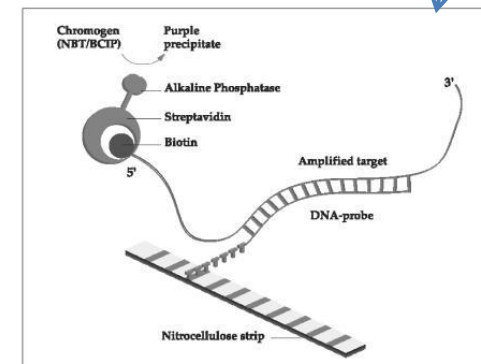
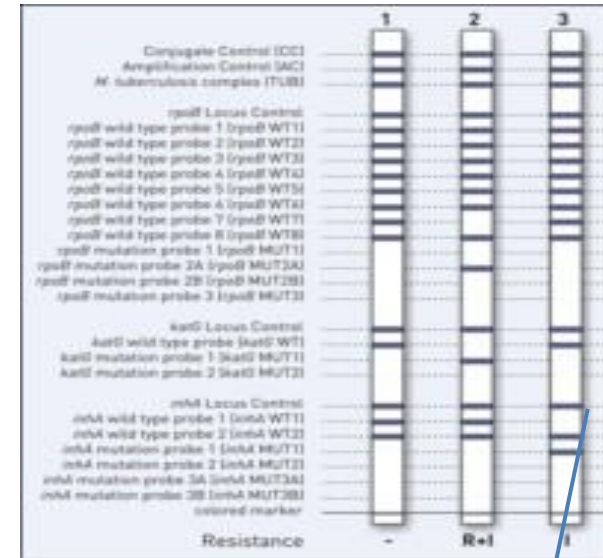


Nucleic-Acid Amplification Tests (NAAT)

- PCR baserte metoder: Kommersiell eller In-house
- Sensitive 77-100%
- Spesifikk 83-100%
- Rask
- Mulighet for samtidig påvisning av genotypiske resistens -spesifikke mutasjoner (INH, Rif)

NAAT- Kommersiell

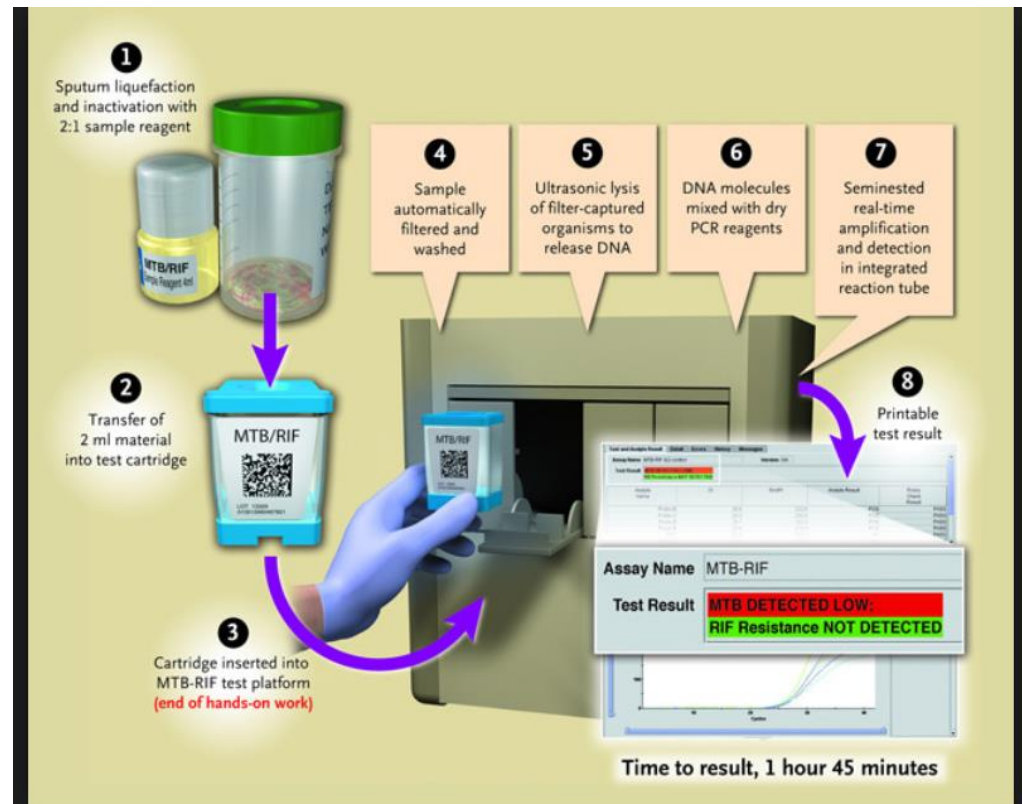
- **Linje probe assays:**
 - samtidig påvisning av M.TB & genotypiske resistens -spesifikke mutasjoner (INH, Rif)
 - Anvendes -mikroskopi-positive ekspektorat
 - 5 timer
 - Brukes ved HUS
- **Begrensning:**
 - Ikke egnet for mikroskopi-negativ prøver



NAAT- Kommersiell

Xpert MTB/RIF

- Samtidig påvisning av M.TB & RIF resistens (MDR-TB)
- Egnet for mikroskopi negativ ekspektorat prøver
- Sensitivitet: 57% -83%
- Rask (2 t)
- Lukket system
- WHO rekommend



NAAT- Kommersiell Xpert MTB/RIF

Begrensning:

- Høy kostnader
- Ikke egnet for monitorering av behandlingsresponse

Antigen detection tests

- Detektere mykobakteriell protein- og karbohydratantigener

Lipoarabinomannan (LAM) in urine

- HIV-TB co-infeksjon
- Enkel & rask & point-of-care
- Lave kostnader 3.50 USD
- Begrensninger
 - Ikke egnet for HIV negativ TB pas
 - Ikke spesifikk- Alle atypiske har LAM

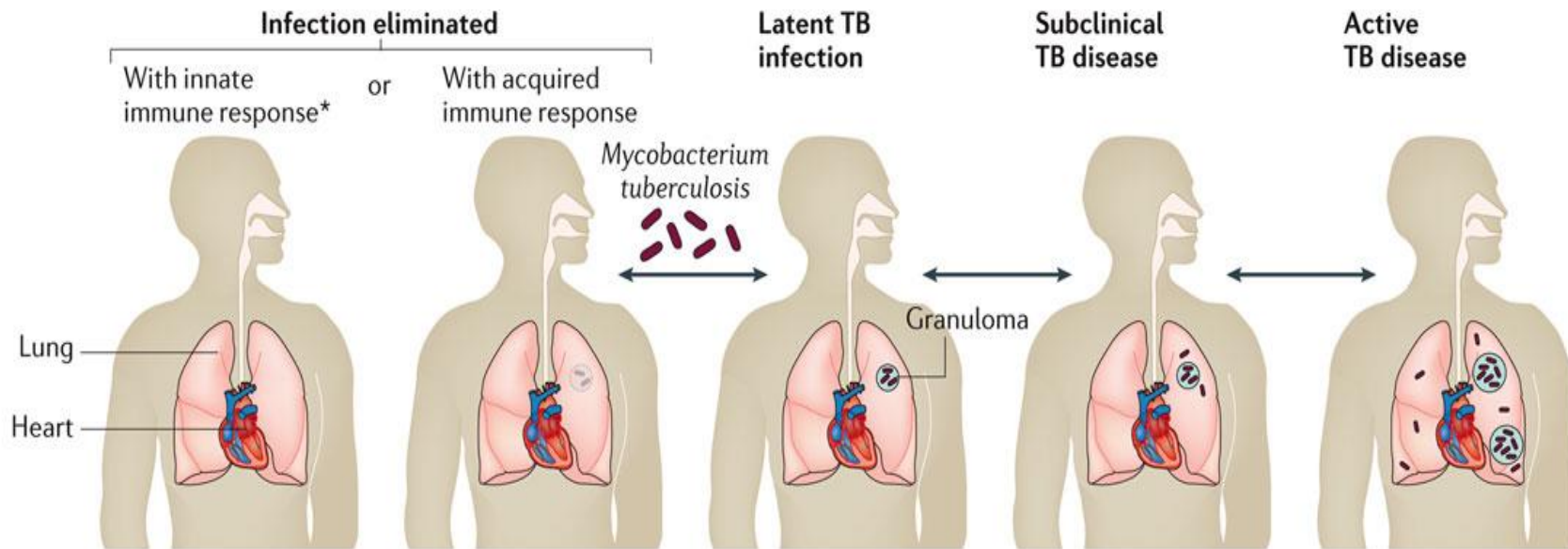


Indirect Tests

	Tuberculin skin test	IGRA
Differentiate latent infection & active disease	No	No
Sensitive	Yes!	Yes!
less sensitive- immunocompromised	yes	yes
Specific	NO (BCG/MOTT/booster-false positive)	yes
Re-infection	No	No
Predict active disease	No	No
Measure effect-preventive treatment	No	No

Summary

Spectrum of TB — infection to active disease



	Infection eliminated With innate immune response*	Infection eliminated With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative	Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative	Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No	No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None	None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy