



Tuberkulose hos barn i Norge – diagnostiske utfordringer

KLINIKK OG FORSKNING

CHRISTINE OLBJØRN*

MARIT BJØRNVOLD

Barneavdelingen
Buskerud sentralsykehus
3004 Drammen

KARL-OLAF WATHNE

Barnesenteret
Ullevål sykehus
0407 Oslo

PETER GAUSTAD

Mikrobiologisk institutt

TORE G. ABRAHAMSEN

Barneklubben
Rikshospitalet
0027 Oslo

* Nåværende adresse:

Barneavdelingen
Sentralsykehuset i Akershus
1474 Nordbyhagen

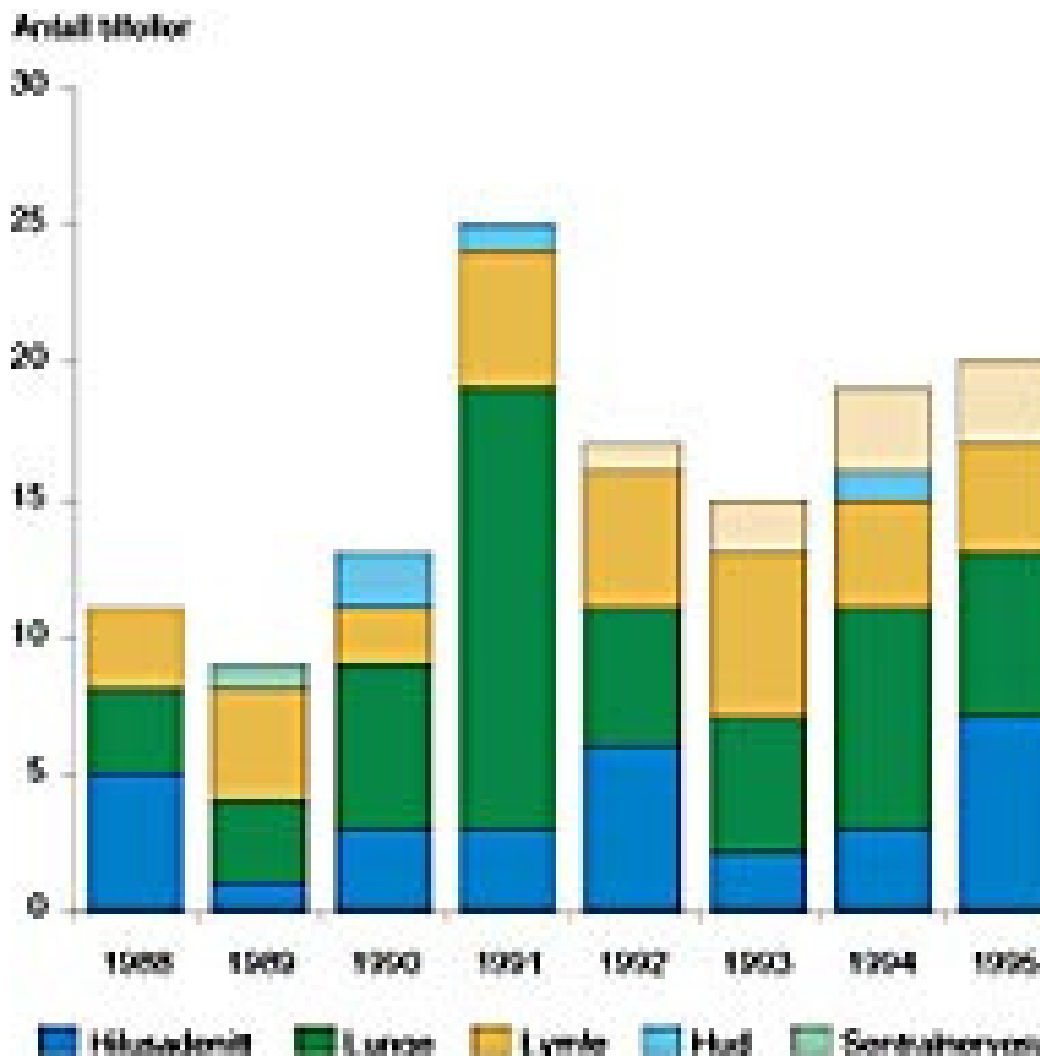
I Norge diagnostiseres hvert år 20 – 25 tilfeller av tuberkulose hos barn og unge i alderen 0 til 18 år.

Vi presenterer åtte kasuistikker for å belyse noen av vanskelighetene ved utredning og diagnostikk av denne infeksjonssykdommen.

Barn smittes som regel av voksne, og alvorlige manifestasjoner som miliær tuberkulose og tuberkuløs meningitt forekommer. Symptomer er ofte lite spesifikke, og tuberkulose kan forveksles med andre sykdommer, noe som gjør diagnostiseringen vanskelig.

Det er viktig å sikre seg materiale til mikrobiologiske undersøkelser. Det kan ta tid før svar på disse undersøkelsene foreligger, og det kan derfor være nødvendig å starte behandling på klinisk mistanke før man har sikker diagnose.

Årlig diagnostiseres ca. 240 nye tilfeller av tuberkulose i Norge (fig 1). 20 – 25 av disse er barn og unge under 18 år, de fleste av utlendinger (Statens helseundersøkelser, personlig meddelelse). Insidensen er økende, hovedsakelig på grunn av innvandring til Norge fra områder med høy tuberkuloseprevalens. I perioden 1995 – 98. Disse er valgt for å illustrere noen av de viktigste utfordringene ved diagnostisering av tuberkulose hos barn og unge.



Figur 1 Antall nydiagnostiserte tuberkulosestilfeller i Norge 1988 – 97 blant barn og unge 0 – 18 år fordelt på manifestasjonsform. Annet: bein, ledd, Brattås, Statens helseundersøkelser, tuberkuloseregisteret, personlig meddelelse)

Pasient 1. 15 måneder gammel gutt. Familien var kommet fra Somalia to år tidligere. Moren ble behandlet for lungetuberkulose. Guttet ble vaksinert. Han ble av mors lege innlagt med spørsmål om tuberkulose etter seks måneder med hoste og en måned med redusert allring og nedsatt matlyst. Ved innkomst hadde han enkelte palpable lymfeknuter på halsen. Det ble ikke funnet arr etter BCG-vaksine (6 mm). Leukocytter var $7,0 \times 10^9/l$, og C-reaktivt protein (CRP) 15 mg/l. Røntgen thorax viste et infiltrat i høyre midtlapp og en smertefull mediastinum. Syrefaste staver ble påvist i ekspektorat ved direkte mikroskopi. Mycobacterium tuberculosis ble påvist med ligasekjette PCR. Det ble startet antituberkuløs behandling med isoniazid og rifampicin i seks måneder. Innledningsvis fikk han også pyrazinamid og to måneder. Det ble lagt opp til direkteobservert terapi (at man faktisk observerer at pasienten tar medikamentene) av pasientens behandling var han mye kjekkere, og røntgen thorax viste regresjon av forstørrelser.

Pasient 2. Tre år gammel pike av pakistansk opprinnelse, født i Norge. Hun ble innlagt etter fire uker med feber og hoste. Før innleggelse antibiotikakurer på grunn av mistanke om pneumoni. Røntgen thorax viste breddeforøket mediastinum, atelektase og utbredte forstørrelser. Hun var BCG-vaksinert med anslag. Ved innkomst var hun medtatt, hun hostet kraftig og var grunete. Det var knatretyder basalt i venstre lunge og CRP 45 mg/l. Det kom frem at familien åtte måneder tidligere hadde vært i Pakistan hos pikens farmor, som hadde vært positiv pirquetprøve (6 – 7 mm). Tre ekspektoratprøver ble tatt, uten at syrefaste staver ble funnet ved direkte mikroskopi. I gastrisk aspirat med ligasekjedereaksjon. Etter antituberkuløs behandling ble piken raskt bedre. Hun fikk isoniazid og rifampicin i seks måneder, mer etambutol de første to månedene. Senere fikk man også oppvekst av M tuberculosis i ekspektorat og gastrisk aspirat.

Pasient 3. Fire måneder gammel gutt med norsk mor og afrikansk far. Faren ble behandlet for lungetuberkulose. Etter at barnet hadde røntgen thorax, som viste en tumor i mediastinum. Den ble først oppfattet som en atypisk thymus. Kontroll viste økning av tumor og mediastinal overlapp. CRP var mindre enn 10 mg/l, og leukocytter var $13 \times 10^9/l$. Pirquetprøve satt på helsestasjonen en måned før innleggelse. CT thorax viste mediastinal tumor med deviasjon av høyre hovedbronkie og muligens henfall sentralt i tumor. Tumor var okkludert overlappssostium. Pasienten ble overflyttet til regionsykehusets kirurgiske avdeling for utredning av mulig malign sykdom. Direkte mikroskopi av bronkialsekret med tanke på syrefaste staver var negativ. I gastrisk aspirat var det funnet M tuberculosis. Etter ytterligere to uker var også dyrking av bronkialsekret positiv. Det ble startet behandling med pyrazinamid. Resistensbestemmelse viste følsomhet for begge medikamentene. Han ble behandlet i ett år, med total tilbakegang av sykdommen.

Pasient 4. Ti år gammel gutt av somalisk opprinnelse. Han kom til Norge få måneder før innleggelsen. Etter halvannet døgn med hodepine og brekninger ble han innlagt fra et flyktningmottak. Han var ikke nakkestiv. Spinalvæsken inneholdt ingen celler, hadde lett forhøyet glukosekonsentrasjonen var 3,5 mmol/l (blodglukose ikke målt). Brekningene og hodepinen gav seg spontant etter få dager. Han ble reinnlagt etter få dager fordi symptomene kom tilbake. CRP var da 4 mg/l, SR 53 mm og leukocytter $3,2 \times 10^9/l$. Cerebral CT viste høyre oksipitalregion, med et betydelig ødem rundt tumor. Han ble overflyttet til nevrokirurgisk avdeling med diagnosen tumor cerebri. Han ble operert, og histologisk undersøkelse av tumor viste hjernevev med nekrotiserende, granulomatøse kjempeceller. Det ble ikke tatt prøver fra operasjonsmateriale eller spinalvæske til dyrking av M tuberculosis. Opplysninger om BCG-vaksinasjon var ikke tilgjengelige.

journalen. Pirquetprøve var positiv (>6 mm). Røntgen thorax viste infiltrat høyre midtlapp. På klinisk mistanke om tuberkulom ble rifampicin, myambutol og isoniazid. Han responderte godt på behandlingen, både klinisk og radiologisk. Ved senere mikroskopi av syrefaste staver.

Pasient 5 . Tre år gammel, tidligere frisk pike med pakistanske foreldre. Hun ble BCG-vaksinert i Norge ved fødselen, men det ble vaksinen. Etter tre uker med oppkast, febrilia og vekttap ble hun innlagt med mistanke om gastroenteritt. Hun var da sutrete og i rek ikke nakkestiv, temperaturen var 38,5 °C. CRP var mindre enn 10 mg/l, leukocytter var 14 × 109/l. Røntgen thorax og pirquetprøve innkomst utviklet hun strabisme og facialispause. Spinalvæsken var klar med 250 × 106/l overveiende mononukleære celler, protei mmol/l med spinalglukose-blodglukose-ratio på 0,4. Direkte mikroskopi av spinalvæsken var negativ, likeså polymerasekjedereaksj med penicillin, kloramfenikol og aciklovir. Cerebral CT viste hydrocephalus, og hun fikk innlagt en ventrikuloperitoneal shunt. Hun 17 dager etter innleggelse ble hun betydelig verre.

Det kom frem at familien ett halvt år tidligere hadde hatt besøk av en tante fra Pakistan som hadde hostet og virket syk. På klinisk n startet man derfor med isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og streptomycin. Man tok ny spinalpunksjon, og nå var polymerasekjede To uker etter oppstart av tuberkulostatika og fem uker etter første spinalpunksjonen kom det oppvekst av M tuberculosis. Pasienten skade, men kan si noen ord, og kan gå med støtte.

Pasient 7. Pike som kom fra Sudan ti år gammel. Ett år etter døde moren av AIDS. Piken var sannsynligvis ikke BCG-vaksinert, i h gammel ble hun innlagt etter tre uker med svingende feber, tung pust og migrerende muskel- og leddsmarter. CRP var 50 mg/l og S infeksjonsfokus. Hun utviklet etter hvert pleuravæske og ascites. Tilstanden ble oppfattet som Stills sykdom. Steroidbehandling ble allmenntilstanden bedret seg. Etter noen måneder ble hun igjen subfebril, og angav smerte ved palpasjon av abdomen. Hun fikk nå j til tidligere gjennomført pleuratapping. Tumor ble punktert og inneholdt purulent materiale med spredte flerkjernede kjempeceller a (3 mm) og HIV-status var negativ. CRP var 16 mg/l, SR 36 mm og leukocytter 4,7 – 9,3 × 109/l. Røntgen thorax viste partiell atele høyre side. Ultralyd abdomen viste mulige tarmadheranser, og gynekologisk undersøkelse gav mistanke om et infiltrat i det lille bel fant man betydelige adheranser og infiltrater. Histologisk undersøkelse av biopsier viste tallrike granulomer med langerhanske kjer omgitt av histiocytere celler. Tilstanden ble oppfattet som en tuberkuløs peritonitt, og det ble startet behandling med isoniazid, rifar oppvekst av M tuberculosis i abscessmaterialet.

Pasient 8. Pike som ble adoptert fra India ti måneder gammel. Hun var BCG-vaksinert i hjemlandet. Pirquetprøve ved ankomst til N alder hadde hun smerter i høyre hofte. Røntgenundersøkelse av hoftene viste normale forhold. To år gammel ble hun innlagt på gru hvert innskrenket bevegelighet i hofter og underekstremiteter. Ved innkomst hadde hun gibbus i overgangen torakolumbalcolumna, innskrenket bevegelighet. CRP var 9 mg/l, SR 30 mm og leukocytter 14 × 109/l. Pirquetprøve var nå positiv (8 mm). Røntgen thora torakolumbalcolumna viste destruksjon av virvelkorpus L2 og øvre del av L3. CT av bekkenet viste også en høyresidig psoasabsces Skjelettscintigrafi viste økt aktivitet i midtre del av lumbalcolumna. På sterk klinisk mistanke om tuberkuløs spondyliitt ble det start pyrazinamid. Det ble ikke tatt prøver fra psoasabscessen for påvisning av M tuberculosis. Fire år gammel ble hun reinnlagt på grun i høyre fossa iliaca. Ultralydundersøkelse viste en sannsynlig abscess. Ved punksjon fant man gulhvitt puss. Syrefaste staver ble fun M tuberculosis ble påvist med polymerasekjedereaksjonen, mens dyrking ble negativ. Man startet igjen med tuberkulostatika.

Diskusjon

Tuberkulose er en sykdom med utallige manifestasjoner. Symptomene kan komme måneder og år etter smitte, men de fleste barn so i løpet av de første 3 – 12 månedene. Klinisk opptre sykdommen svært forskjellig, fra subkliniske manifestasjoner til stormende fo sentralnervøs tuberkulose. Barn blir oftere enn voksne smittet ved eksponering for tuberkelbasillen, og sykdommen får gjerne et alv

I perioden 1988 – 97 hadde 116 (65 %) av barna med nyoppdaget tuberkulose i Norge foreldre av utenlandsk opprinnelse (N. Brattå personlig meddelelse). Man bør således være spesielt oppmerksom ved infeksjoner hos barn med bakgrunn fra land med høy forek smitekilden er en voksen i nærmiljøet med langvarig hoste og nedsatt allmenntilstand. Minst fire av våre åtte pasienter (pasient 1, 3 ble smittet på denne måten (tab 1). Både pasient 1 og pasient 3 hadde foreldre som ble behandlet for tuberkulose. Når barn har symj positiv familieanamnese, er det viktig å lete etter tuberkuløs sykdom. Smittekildeanamnesen kan være negativ i starten, til tross for mulige kontakter. Hos pasient 6 kom det først i ettertid frem at det hadde vært kontakt mellom barnet og somaliske innvandrere.

Tabell

Tabell 1 Summarisk oversikt over de åtte barna med hovedtrekk fra sykehistorie og funn ved utredning									
	Foreldres hjemland	Hovedsymptomer og funn	Organmanifestasjon	BCG-status	Pirquetstatus	Røntgen thorax	Smittekilde	Direkte mikroskopi	Dyrking
Pasient 1 gutt 15 md.	Somalia	Hoste, feber, oppkast	Lunge	Positiv uten anslag	Positiv 6 mm	Infiltrat midtlapp	Mor	Positiv i ekspektorat	Positiv
Pasient 2 pike 3 år	Pakistan	Hoste, feber	Lunge	Positiv	Positiv 6 – 7 mm	Infiltrater, breddeøkt mediastinum	Farmor	Negativ i ekspektorat og gastrisk aspirat	Positiv
Pasient 3 gutt 4 år	Afrika	Hoste	Lunge	Positiv	Negativ	Tumor i mediastinum, atelektase	Far	Negativ i bronkialsekret	Positiv bronkial
Pasient 4 gutt 10 år	Somalia	Hodepine, brekninger	Sentralnervesystem (tuberkulom)	Ukjent	Positiv> 6 mm	Infiltrat midtlapp	Ukjent	Positiv i operasjonsmateriale	Ikke i
Pasient 5 pike 3 år	Pakistan	Brekninger, hjernenerveutfall	Sentralnervesystem (meningitt)	Positiv uten anslag	Negativ	Negativ	Tante	Negativ i spinalvæske	Positiv spina
Pasient 6 gutt 15 md.	Norge	Brekninger, hydrocephalus	Sentralnervesystem (meningitt)	Negativ	Positiv 6 – 8 mm	Atelektase overlapp	Innvandrer fra Somalia (?)	Negativ i spinalvæske	Positiv spina

Tuberkulose kan ha et klinisk forløp som gir mistanke om malign sykdom, som hos pasient 4 med tuberkulom. Slik forveksling kan eksempel med innleggelse av tuberkulosesmittede pasienter i onkologiske avdelinger der det er personer med svekket immunforsvar

Differensialdiagnoser

Dersom kliniske funn leder diagnostikken inn på et blindspor, kan det i ettertid være vanskelig å få en sikker diagnose. Dette illustrer ble operert med diagnosen tumor cerebri. Først histologisk undersøkelse som viste granulomer og langerhanske kjempeceller gav m ikke tatt prøver til dyrking. Det ble imidlertid påvist syrefaste staver fra reseert materiale ved direkte mikroskopi, men uten basiller. Også hos piken med peritonitt (pasient 7) ble diagnosen først stilt etter histopatologisk undersøkelse.

Behandling

Valg av antituberkuløse preparater og behandlingstid varierte en del hos våre barn. Etter norske retningslinjer bør alle tuberkulosepreparat kombinasjon av fire medikamenter for å forebygge utvikling av resistente stammer (14). Norskfødte pasienter som ikke har fått tuberkulose der det ikke er holdepunkter for nylig smitte, kan gis tre medikamenter, siden risikoen for at de har resistente basiller er meget liten. pyrazinamid. Faren var under behandling for tuberkulose, og man visste at bakteriestammen var følsom for disse medikamentene. Ved anbefales behandling i minst ni måneder, avhengig av hvilket organ som er affisert. Ved tuberkuløs meningitt anbefales 12 måneder Kortikosteroider gis i tillegg, da det er vist at dette gir redusert dødelighet og færre sekveler hos barn med tuberkuløs meningitt (15)

Konklusjon

Sikker diagnostikk kan selv ved aktiv tuberkulose være vanskelig. Det er ofte vanskelig å skille tuberkulose fra andre infeksjoner og røntgenfunn kan være klassiske, men tuberkelbasillen er vanskelig å påvise. Man kan ha hjelp av pirquetprøve og direkte mikroskop metodene har lav sensitivitet og spesifisitet. Genteknologiske metoder har høy spesifisitet og er et supplement for å oppnå hurtig diagnose stille en etiologisk diagnose og for å kunne behandle optimalt etter resistensbestemmelse. Det bør tas flere prøver. Negative svar uten noe som mange av våre pasienter illustrerer. Man bør også undersøke om nærkontakter er under behandling eller har vært behandlet har større risiko for å få tuberkulose. Det er viktig å tenke på tuberkulose ved uklare infeksjøs tilstander. Materiale til mikrobiologi ved klinisk mistanke om tuberkulose må behandling startes selv om det er negative laboratorie- og røntgenundersøkelser.

Vi takker Espen Thiis-Evensen, Arnt Winsnes og Dunja Refsum for gode forslag og velvillig gjennomlesning av manuskriptet.

Pasient 6. 15 måneder gammel norsk gutt som ikke var BCG-vaksinert. 13 måneder gammel ble han utredet for astma. Røntgen thorax overlapp. Ved bronkoskopi ble det påvist en mulig trang høyre overlappsbronkie. Seks måneder etter ble han innlagt etter fem dager sutring. Han var da våken, men irritabel og subfebril, ikke nakkestiv og hadde ingen petekkier. CRP var 9 mg/l, SR 8 mm og leukocytter inneholdt $640 \times 106/l$ overveiende mononukleære celler, glukose var 1,4 mmol/l og protein 1,97 g/l. Polymerasekjedereaksjon i spinalvæske negativ, og det ble ikke påvist syrefaste staver ved direkte mikroskopi. Pasienten ble behandlet med penicillin, kloramfenikol og aciclovir. Cerebral CT normal. Guttens utviklet etter hvert en høyresidig hemiparese. Cerebral MR ti dager senere viste utvidede ventrikler og cyste. Pasienten fikk innlagt en ventrikuloperitoneal shunt. Pirquetprøve var positiv, med infiltrat 6 – 8 mm. Det ble startet med isoniazid, mistanke om tuberkuløs meningitt. Fem dager senere ble det påvist store hjerneinfarkter. En måned etter at gutten ble innlagt, fikk røntgenprøve fra spinalvæsken. Dyrking av ekspektorat og flere gastriske aspirater var negative. Ved hjelp av DNA-typing fant man at bakt funnet hos flere pasienter fra Somalia, og guttens mor kunne bekrefte at de hadde vært i kontakt med somaliere. Guttens mor kan ikke snakke, gå eller spise selv.

LITTERATUR

- Costello AM, Rook G. Tuberculosis in children. Curr Opin Pediatr 1995; 7: 6 – 12.
- Starke J, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 455 – 70.
- Starke J. Tuberculosis in children. Curr Opin Pediatr 1995; 7: 268 – 77.
- Bjartveit K. Kontroll av tuberkulose: håndbok for kommunehelsetjenesten. Oslo: Statens helseundersøkelser, 1996.
- Lindbråthen A, Gaustad P, Hovig B, Tønjum T. Direct detection of M tuberculosis complex in clinical samples from patients in Norway. J Clin Microbiol 1997; 35: 3248 – 53.
- Seth P, Ahuja GK, Bhanu NV, Behari M, Bhowmik S, Broor S et al. Evaluation of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. Tuber Lung Dis 1996; 77: 353 – 7.
- Waecker N, Connors JD. Central nervous system M tuberculosis in children; a review of 30 cases. Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 1000 – 1004.
- Heimbeck J. Tuberkulous superinfektion. Nord Med Tidsskr 1936; 11: 241 – 4.
- Cohn D. Use of the Bacille Calmette-Guerin vaccination for prevention of tuberculosis: renewed interest in an old vaccine. Arch Dis Child 1995; 72: 1339 – 45.
- Fine PEM. Variation in protection by BCG: implications for and of heterologous immunity. Lancet 1995; 346: 1339 – 45.
- Kent SJ, Crowe SM, Young A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. Clin Infect Dis 1993; 17: 98 – 104.
- al Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Motaery KR. Neurotuberculosis: a review. Clin Neurol Neurosurg 1992; 94 (suppl): 30 – 35.
- Jamieson DH. Imaging intracranial tuberculosis in childhood. Pediatr Radiol 1995; 25: 165 – 70.
- Heldal E. Styrket tuberkulosekontroll i Norge. MSIS-rapport 2000; 28: 14.
- Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12: 83.

