

*Jolanta Popielska, Magdalena Marczyńska, Sabina Dobosz,
Małgorzata Szczepańska-Putz*

GRUŻLICA U DZIECI ZAKAŻONYCH HIV

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie
Kierownik Kliniki: Magdalena Marczyńska

Gruźlica, pomimo obserwowanego od szeregu lat spadku zachorowań, nadal stanowi poważny problem. Coraz częściej stwierdzana jest u osób zakażonych HIV. Pacjenci ci wymagają okresowych badań, a przy podejrzeniu zakażenia prątkiem gruźlicy – szerokiej diagnostyki oraz leczenia przeciwprątkowego. Rozpoznanie gruźlicy u dziecka jest wskazaniem do wykonania badań w kierunku zakażenia HIV.

Słowa kluczowe: HIV, gruźlica, dzieci
Key words: HIV, tuberculosis, children

WSTĘP

Ponad dwa biliony ludzi (1/3 populacji ludzkiej) jest zakażona prątkiem gruźlicy. U ok. dziewięciu milionów osób rocznie rozpoznaje się czynną gruźlicę (Tbc), dwa miliony chorych – umiera (1). Gruźlica stanowi istotne zagrożenie dla osób zakażonych HIV. Uważa się, że około 30% osób dorosłych zakażonych HIV jest zakażonych również prątkiem gruźlicy. Najwięcej zachorowań notuje się w Afryce i krajach Trzeciego świata, gdzie częstość współzakażeń HIV i Tbc sięga 50% i jest przyczyną opisywanego wzrostu zapadalności na gruźlicę w tych krajach (1).

W Polsce, zapadalność na gruźlicę jest wyższa niż w pozostałych krajach Europy Zachodniej (współczynnik zapadalności 10-24 na 100 000 ludności), czy w USA (współczynnik zapadalności <10) (1), jednak w populacji ogólnej, obserwuje się stały, powolny spadek zachorowań na gruźlicę.

W Klinice Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego A.M. w Warszawie w latach 1994-2005r. rozpoznano 12 przypadków gruźlicy wśród 71 dzieci zakażonych HIV, z czego 11 rozpoznano przypadkowo na lata 2001-2005.

Celem pracy była analiza przyczyn wykonania badań diagnostycznych w kierunku gruźlicy, przedstawienie przebiegu współzakażenia HIV i Tbc oraz ocena skuteczności leczenia przeciwprątkowego u dzieci zakażonych HIV.

MATERIAŁ I METODY

W latach 1994-2005 pod opieką Kliniki Chorób Zakaźnych Wiek Dziecięcego AM w Warszawie znajdowało się 71 dzieci zakażonych HIV. W 23 przypadkach przeprowadzono diagnostykę w kierunku zakażenia prątkami gruźlicy.

U wszystkich dzieci wykonano badania bakteriologiczne krwi, moczu, popłuczyn żołądkowych i/lub oskrzelowych, ze stymulowanej preparatami mukolitycznymi wykrztusiny z drzewa oskrzelowego oraz płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku Tbc. Wykonywano preparat bezpośredni barwiony metodą Ziehl-Neelsena, posiewy na podłoża Löwensteina-Jensena i MBACT, próbę genetyczną MTD. Ponadto przeprowadzono badania obrazowe: zdjęcie przeglądowe i tomografię komputerową klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz rezonans magnetyczny głowy i ewentualnie jamy brzusznej.

W przypadku rozpoznania czynnej gruźlicy zastosowano leczenie 4 lekami przeciwprątkowymi w okresie od 6 do 12 miesięcy. Stosowano: Hydrazyd (izoniazyd, INH) + Ryfampicyna (RMP) + Pyrazynamid (PZA) + Ethambutol (EMB) przez 8 tygodni, następnie INH + RMP do 6-12 miesięcy. W przypadku przeciwwskazań do podawania poszczególnych leków stosowano alternatywnie Rifabutin (RFB) zamiast RMP, Streptomycynę (SM) zamiast EMB. Przy zajęciu procesem chorobowym ośrodkowego układu nerwowego (OUN) – stosowano Ethionamid (ETA). Indywidualnie stosowano także Ciprofloxacynę i Amikacynę.

Leczenia antyretrowirusowego (ART) nie zmieniano, modyfikowano leczenie przeciwgruźlicze. W przypadku rozpoznania gruźlicy latentnej lub niezlokalizowanej – zastosowano INH przez 12 miesięcy.

WYNIKI

U 23 dzieci powodem diagnostyki w kierunku zakażenia *M. tuberculosis* były: w 15 przypadkach – wskazania kliniczne (podejrzenie zakażeń oportunistycznych, w tym u 9 w ramach rutynowej diagnostyki wstępnej u dziecka z AIDS lub bliski kontakt z osobą chorą na gruźlicę) i w 8 przypadkach nieprawidłowy wynik próby tuberkulinowej, w tym: w 1 przypadku konwersja odczynu Mtx, w 7 – nadmierny odczyn (w 5 – > 10 mm i w 2 – pęcherzowy). U 11 dzieci wykluczono zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*. Objawy Tbc stwierdzono u 4 dzieci.

U jednego pacjenta przebieg choroby był ciężki. Był to chłopiec w wieku 13 lat i 10 miesięcy, pochodzący z Rumunii, zakażony HIV (prawdopodobnie w 3 r.ż.) drogą przetoczenia preparatów krwiopochodnych. Zakażenie HIV na etapie AIDS rozpoznano miesiąc przed przyjęciem do Kliniki. Rozpoczęto 3-lekową terapię antyretrowirusową (HAART). Tbc stwierdzono po 3 miesiącach nieskutecznej antybiotykoterapii zapalenia płuc. Chłopiec był w ciężkim stanie ogólnym, wyniszczony, z obustronnym zapaleniem płuc, z płynem w jamie opłucnej i w osierdziu, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleniem wątroby oraz niewydolnością układu krążenia. Rozpoznano gruźlicę uogólnioną. Zastosowano początkowo: INH, RMP, PZA, EMB (2 tygodnie), Amikacynę (10 dni) i Ciprofloksacynę (2 miesiące). Po 2 tygodniach EMB zastąpiono Ethionamidem, który podawano przez 2 miesiące. INH, RMP i PZA stosowano przez 12 miesięcy. Zmiany osłuchowe nad polami płucnymi utrzymywały się przez 6 miesięcy, w kontrolnym rtg stwier-

dzono regresję zmian z następowym zwłóknieniem jednego segmentu płuca. Uzyskano poprawę stanu ogólnego.

Postać płucną gruźlicy rozpoznano u dwojga dzieci. Rozpoznanie postawiono w oparciu o dodatnie MTD z popłuczyn żołądkowych. U jednego dziecka, bez niedoboru odporności, z bliskiego kontaktu z Tbc, przy braku objawów klinicznych, rozpoznano zakażenie prątkiem gruźlicy na podstawie badania płwociny i płynu mózgowo-rdzeniowego.

W jednym przypadku rozpoznano BCG-itis, w jednym – gruźlicę latentną, u 6 dzieci – gruźlicę niezlokalizowaną.

Siedmioro dzieci zakończyło terapię przeciwpłatkową. U wszystkich uzyskano poprawę kliniczną. Pięcioro dzieci jest aktualnie leczonych. Stan ich jest dobry. Spośród objawów ubocznych leczenia stwierdzono w jednym przypadku toksyczne uszkodzenie wątroby z żółtaczką, również w jednym – zabarwienie skóry po rifabutynie.

DYSKUSJA

Gruźlica jest coraz częściej stwierdzanym zakażeniem u osób HIV (+). Ostatnie dane epidemiologiczne donoszą o 50-krotnie wyższym ryzyku rozwoju czynnej, rozsianej gruźlicy u osób ze współistnieniem zakażenia HIV i gruźlicy latentnej (1).

W Polsce, w populacji ogólnej, po okresie niewielkiego wzrostu (w latach 1991-1993), obserwuje się stały, powolny spadek zachorowań na gruźlicę. Liczba zarejestrowanych chorych zmniejszyła się z 11 477 w 2000 r. do 9 484 w 2004 r. na 100 000 ludności (współczynnik zapadalności odpowiednio 29,7 i 24,8) (2,3). W tych latach wśród polskich dzieci do 14 r.ż. rejestrowano zmienną zachorowalność na gruźlicę. Analiza dokonana przez zespół specjalistów sugeruje tendencję spadkową również w tej grupie wiekowej (2).

Obecnie istnieje tendencja do wydłużania odstępów między próbami tuberkulinowymi do 18-36 miesięcy. Kontrola odczynu Mtx u omawianych pacjentów wykonywana była co 12-18 miesięcy.

Wskazaniami klinicznymi do wykonania badań w kierunku gruźlicy u dzieci zakażonych HIV są: objawy uogólnionego zakażenia, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, przewlekły kaszel, utrata masy ciała, stany podgorączkowe, powiększenie węzłów chłonnych, podejrzenie BCG-itis (4,5,6). Diagnostykę gruźlicy u dzieci zakażonych HIV należy przeprowadzić także w sytuacji nadmiernego odczynu tuberkulinowego, konwersji odczynu, a także po styczności z chorym na gruźlicę (4,5,6). U naszych pacjentów przyczynami diagnostyki były: w grupie dzieci bez potwierdzonej gruźlicy – podejrzenie zakażeń oportunistycznych u 8 dzieci, zapalenie płuc u dzieci leczonych ART w 2 przypadkach i u jednego - jałowa leukocyturia. Spośród dzieci z rozpoznaną gruźlicą przyczynami były: w 2 przypadkach diagnostyka wstępna z objawowym zapaleniem płuc, w jednym przypadku radiologicznie stwierdzone zapalenie płuc, również w jednym – powiększenie węzła chłonnego pachowego z przetoką oraz w 8 przypadkach nieprawidłowy odczyn tuberkulinowy, z czego u 2 dzieci stwierdzono styczność z chorymi na gruźlicę.

W Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego A.M. w Warszawie, w ostatnich latach rozpoznaje się więcej przypadków gruźlicy (na 12 przypadków gruźlicy – 11 rozpoznano po 2000 r.). Biorąc pod uwagę zniżkową tendencję w ogólnej populacji oraz zwiększoną zapadalność u dzieci zakażonych HIV, uważa się, że w każdym przypadku rozpoznania gruźlicy u dziecka, należy wykonać badanie w kierunku zakażenia HIV.

Gruźlica jest jednym z zakażeń oportunistycznych u osób zakażonych HIV. Znaczny odsetek tych zakażeń ujawnia się w czasie odbudowy układu immunologicznego, po rozpoczęciu ART (7,8,9). U dwojga dzieci z czynną gruźlicą stwierdzono ją w ciągu miesiąca od włączenia ART. Zastosowanie wysoce aktywnego leczenia antyretrowirusowego (HAART) u dzieci w okresie głębokiego niedoboru immunologicznego powoduje dobrą odpowiedź immunologiczną (wzrost liczby komórek CD4+), jednak funkcja tych komórek może być nadal upośledzona (7). Spośród naszych pacjentów z objawową Tbc, u jednego dziecka leczonego HAART przez rok, pomimo uzyskania wzrostu liczby limfocytów CD4 i obniżenia wirēmii poniżej poziomu wykrywalności, doszło do zakażenia prątkiem gruźlicy.

Po bliskim, domowym kontakcie z Tbc u dziecka zakażonego HIV należy przeprowadzić pełną diagnostykę, a w przypadku wykluczenia zakażenia – zastosować chemioprophylaktykę. Jeżeli dotyczy to dziecka z głębokim niedoborem immunologicznym zaleca się stosowanie co najmniej 2 leków przeciwprątkowych przez 6 miesięcy.

W Polsce szczepienia BCG są obowiązkowe. Dzieci zakażone HIV nie powinny być szczepione przeciwko gruźlicy (10,11,12). Może dojść do uaktywnienia się szczepu szczepionkowego *Mycobacterium tuberculosis* i wystąpienia BCG-itis. Choroba może mieć przebieg uogólniony, kończący się zgonem pacjenta lub mieć charakter zlokalizowany, najczęściej z zajęciem węzłów chłonnych w okolicy miejsca szczepienia (11,12). Obserwowano przypadek BCG-itis u dziecka 1,5 rocznego, o charakterze zlokalizowanym, po szczepieniu w okresie noworodkowym. Z powodu braku możliwości diagnostycznych nie uzyskano potwierdzenia, że przyczyną choroby był szczep szczepionkowy *M. tuberculosis*.

U pacjentów zakażonych HIV zakażenia oportunistyczne występują częściej w przypadku większego zaawansowania klinicznego, głębszego niedoboru odporności i z wysoką wirēmią (4). Obserwowani pacjenci byli w różnym stopniu zaawansowania choroby, od łagodnych objawów zakażenia HIV i bez niedoboru immunologicznego do AIDS. W chwili rozpoznania gruźlicy u 4 stwierdzono głęboki niedobór odporności i wysoką wirēmę HIV. Ośmioro dzieci nie miało niedoboru odporności, a 6 z tych dzieci również niewykrywalną wirēmę HIV.

Leczenie objawowej gruźlicy u dzieci zakażonych HIV prowadzi się przez 9 (w postaci płucnej) do 12 miesięcy w postaciach pozapłucnych. Lekami pierwszego rzutu są: INH, RMP, PZA i EMB stosowane przez 8 tygodni, następnie INH + RMP do 6-12 miesięcy. W przypadku przeciwwskazań do poszczególnych leków alternatywnie stosuje się: RFB zamiast RMP, SM zamiast EMB. W przypadku gruźlicy OUN zaleca się podawanie Ethionamidu. Lekami drugiego rzutu są: Amikacyna, Capreomycyna, Ciprofloxacyna (CIP), Cyklokseryna, Kanamycyna i Kwas Para-amino-salicylowy (PAS) (4). Leki przeciwgruźlicze, poprzez indukowanie cytochromu P450, wpływają na metabolizm niektórych leków ART np. RMP obniża stężenie inhibitorów proteazy (PI) i nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NNRTI) od 22-82% (13). W każdym przypadku należy dostosować leczenie antyretrowirusowe i przeciwgruźlicze. W przypadkach naszych pacjentów nie zmieniano leczenia antyretrowirusowego, modyfikując terapię przeciwgruźliczą. Leki przeciwgruźlicze wykazują szereg działań niepożądanych, od łagodnych, takich jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe do ciężkiego uszkodzenia wątroby, objawów neuropatii, czy reakcji nadwrażliwości (4,14,15,16). Wśród naszych pacjentów objawy niepożądane leczenia stwierdzono w 2 przypadkach (toksyczne uszkodzenie wątroby z żółtaczką i przebarwie-

nie skóry po RFB). Leczenie przeciwpłatkowe było skuteczne u wszystkich dzieci, które zakończyły terapię. Stan dzieci aktualnie leczonych jest dobry.

WNIOSKI

Wszyscy pacjenci zakażeni HIV wymagają okresowych badań w kierunku zakażenia prątkiem gruźlicy. Próba tuberkulinowa jest jedyną powszechnie dostępną metodą kontroli zakażenia prątkiem *Mycobacterium tuberculosis* u dzieci zakażonych HIV, bez objawów klinicznych gruźlicy.

W sytuacji wystąpienia objawów klinicznych sugerujących zakażenie Tbc lub po kontakcie – pełna diagnostyka powinna być przeprowadzona jak najszybciej.

W przypadku konwersji lub stwierdzenia nadmiernego odczynu Mtx (>10 mm, pęcherzowy) istnieje konieczność diagnostyki gruźlicy.

Rozpoznanie gruźlicy u dziecka jest wskazaniem do wykonania badań w kierunku zakażenia HIV.

J Popielska, M Marczyńska, S Dobosz, M Szczepańska-Putz

TUBERCULOSIS IN HIV INFECTED CHILDREN

SUMMARY

Tuberculosis (TB) is important threat in HIV-infected people. Although there is slow but constant decline TB-infections among adults and children in Poland, about 30% HIV-(+) adults is coinfecting with TB. There were 12 cases of TB in HIV(+) children diagnosed in Department of Pediatric Infectious Diseases in 1994-2005. The aim was analysis of reasons for TB diagnostic tests in HIV (+) children, coinfection HIV and TB and efficacy of anti TB treatment.

TB diagnostics was performed in 23 children because of clinical indications (15/23) and conversion or excessive skin tests (8/23). There were bacteriological and radiological exams done in all cases of TB suspicion. When active TB was diagnosed there were 4 tuberculostatic drugs used (6-12 months). In latent or unlocalized TB-INH was used for 12 months. Results: 12 cases of TB infection were diagnosed: active TB – 4, BCG-itis – 1, latent – 1 and unlocalized TB – 6. In 10 cases TB infection was excluded. All cases of tuberculostatic treatment was successful. 5/12 cases are presently treated.

Conclusions: Skin test is lonely, generally used method of TB control in HIV (+) children without clinical manifestations of TB. There is a necessity of diagnosis and chemoprophylaxis in all cases of conversion or enlarged (above 10 mm, vesicularis) skin test. TB diagnosis is an indication for HIV diagnostics.

PIŚMIENNICTWO

1. TB ALLIANCE; Global Alliance For TB drug Development; 2003/04 Annual Report; NY; www.tballiance.org
2. Szczuka I. <http://www.igichp.edu.pl/subpag/dzien.html>
3. Meldunek 7/A/05 o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach; Warszawa wyd. przez Zakład Epidemiologii PZH i Departament Przeciwpidemiczny GIS; 2005.

4. CDC; Treating Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and Infected Children; Recommendations from CDC National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America; MMWR December 3, 2004;53(No. R-14).
5. Husson RN Tuberculosis; Pediatric AIDS The Challenge of HIV Infection in Infants, Children, and Adolescent. Red: PA Pizzo, CM Wilfert. A. wyd. 3. Wolters Kluwer Co;1998.
6. Munoz FM, Starke JR Tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*); Nelson Textbook of Pediatrics. Red: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. wyd. 17. Philadelphia: 2004;958-972.
7. Sepkowitz KA. Effects of HAART on natural history of AIDS-related opportunistic disorders. Lancet 1998;351:228-230.
8. Dobosz S, Marczyńska M. The most common pathologic syndromes in HIV-infected children. HIV AIDS Rev 2004;3(1):51-53.
9. Popielska J, Marczyńska M, Szczepańska-Putz M, i in. Late diagnosis of AIDS in siblings – a case report. HIV AIDS Rev 2005;4(2):28-31.
10. Dobosz S, Szczepańska-Putz M, Marczyńska M. Standardy postępowania w najczęstszych chorobach występujących u dzieci zakażonych HIV. Medycyna po Dyplomie wyd. specjalne 2004; 9:44-45.
11. Bernatowska E. Bezpieczeństwo szczepień ochronnych. Medycyna praktyczna, supl. Szczepienia 2004;1(1):42-44.
12. Bernatowska E. Stosowanie żywych, atenuowanych i inaktywowanych szczepionek u osób z obniżoną odpornością; Profilaktyka zakażeń w stanach zaburzonej odporności. Warszawa: 2004;16-25.
13. CDC. Updates guidelines for the use of rifamycines for the treatment of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. MMWR 2004;53:37.
14. Merle A, Sande MA, Eliopoulos GM. i in. Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy, Antimicrobial Therapy. 13th ed 2004.
15. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy 2004. HIV Medicine, 2004;5, suppl. 2: 61-86.
16. CDC; Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, 2004; Jan. 20:1-70; <http://AIDSinfo.nih.gov>

Otrzymano: 14.11.2005 r.

Adres autora:

lek. med. Jolanta Popielska
Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego AM w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa
tel./fax (0-22) 33 55 250
e-mail: jolantapopielska@wp.pl