

# Extrapulmonell tuberkulos

– en infektionssjukdom som berör de flesta kliniker

En tredjedel av jordens befolkning är infekterad med tuberkulos. Varje år diagnostiseras cirka åtta miljoner nya fall och närmare två miljoner människor dör av infektionen [1]. Antalet sjuka i tuberkulos ökar globalt, framför allt i länder med hög förekomst av HIV och dåliga socioekonomiska förhållanden. Dessutom rapporteras en ökad förekomst av resistens mot befintliga läkemedel mot tuberkulos.

Tuberkulos orsakas främst av *Mycobacterium tuberculosis*, men någon gång även av andra bakterier inom *Mycobacterium tuberculosis*-komplexet. I länder där det förekommer att boskap är infekterad med *Mycobacterium bovis* kan människan infekteras via opastöriserad mjölk [2]. Vissa predisponerande faktorer ökar risken för klinisk sjukdom, t ex diabetes, undernäring, hög ålder, trångboddhet, alkohol- eller drogmissbruk och immunsuppression. Den globalt viktigaste faktorn är HIV-infektion [1, 3, 4].

Syftet med den aktuella studien var att öka kunskaperna om extrapulmonell tuberkulos i ett svenskt material och den genomfördes som ett enskilt projektarbete under läkarutbildningen.

## En retrospektiv studie

I en retrospektiv studie, 1992 till och med 1997, identifierades femtiosju patienter som vårdats för extrapulmonell tuberkulos vid Huddinge infektionsklinik. Ytterligare elva patienter fanns från

början med i materialet, men sju patienter exkluderades på grund av samtidig känd HIV-infektion och fyra på grund av att deras journaler ej var tillgängliga.

Bakgrundsfaktorer, organlokalisering, symtom, diagnosmetoder och behandlingsresultat registrerades och bearbetades. Patienterna identifierades via landstingets och hälso- och sjukvårdsnämndens databaser (GVR, gemensamt vårdregister, HSN-staben). Både patienter behandlade i öppen- och slutenvård har inkluderats.

För inklusion i studien krävdes att minst ett av de diagnostiska kriterierna var uppfyllda:

1. Positiv Löwensteinodling.
2. Ett eller flera av följande:
  - a. Direktmikroskopi med påvisande av syrafasta stavar.
  - b. Patologisk anatomisk diagnos (PAD) med påvisande av epitelcellsgranulom väl förenligt med tuberkulos.
  - c. Positiv specialfärgning enligt Putt.
  - d. Positiv PCR.
  - e. Makroskopiskt fynd vid laparoskopi, t ex ascites, carcinosliknande knottor och förstörade mesenteriala körtlar.
  - f. Diagnosis ex juvantibus (klinisk förbättring efter insatt tuberkulosbehandling).

I materialet framkom följande röntgenologiska tecken tydande på genomgången tuberkulos:

1. Pleuraförtjockning apikalt och/eller

## Sammanfattat

- Femtiosju fall av extrapulmonell tuberkulos analyserades.
- I studien påvisades svårigheter i den kliniska diagnostiken.
- Sjukdomen gav diffusa symtom och drabbade de flesta organsystem.
- Medianintervallet från symptomdebut till insatt behandling var åtta veckor.
- Riktad diagnos med odling kunde bekräfta diagnosen hos majoriteten av patienterna.
- Uppföljningen av patienterna var ej optimal.
- Insatser för att förbättra kunskaperna hos sjukvårdspersonalen är angeläget.

förkalkningar apikalt eller i hilusområdet i lungorna.

2. Förkalkningar eller förkalkade kaviteter i njurarna.
3. Fuserade och destruerade kotor med olika grad av kyfos eller corticalis-

## Författare

KERSTIN ADAMSSON

AT-läkare, Centrallasarettet, Västerås-Köping

JUDITH BRUCHFELD

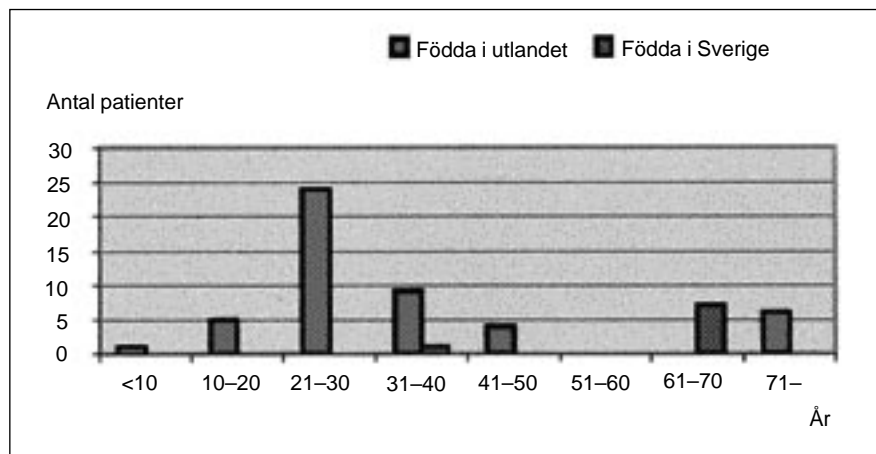
specialistläkare i infektionssjukdomar, Huddinge sjukhus, Stockholm

INGELA BERGGREN PALME

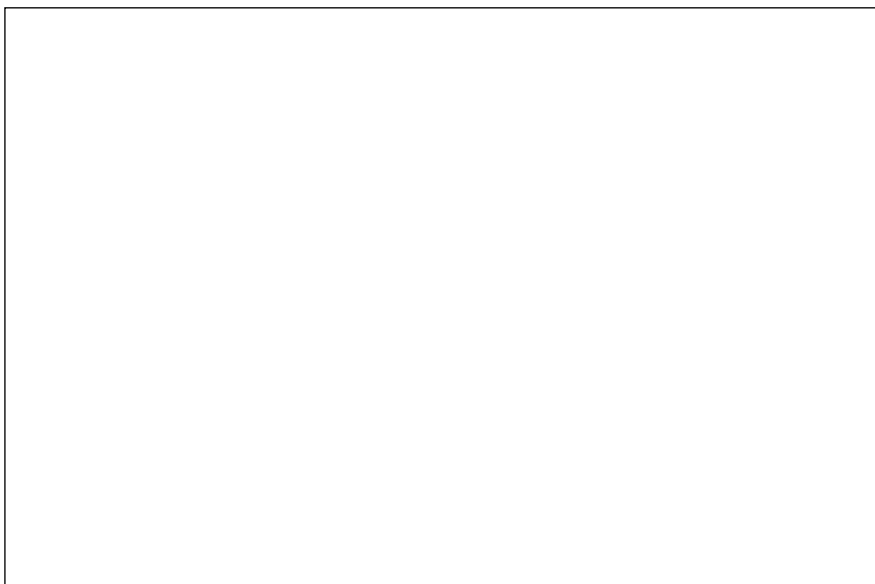
specialistläkare i infektionssjukdomar, Huddinge sjukhus, Stockholm

INGER JULANDER

docent, överläkare, infektionsklinik, Huddinge sjukhus, Stockholm.



Figur 1. Åldersfördelningen hos 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos.



**Figur 2.** Extrapulmonell tuberkulos kan engagera flera olika organ. Bilden är tagen i Somalia 1982 och visar ett exempel, tuberkulös spondylit. Foto: K Adamsson.

förändringar med mjukdelsförkalkningar.

### Majoriteten var unga patienter

Trettioen var kvinnor och tjugosex var män. Geografiskt ursprung och åldersfördelningen framgår av Tabell I och Figur 1. Majoriteten var unga patienter och de flesta var ej födda i Sverige utan kom framför allt från Somalia. Cirka 25 procent av dem som inte var födda i Sverige hade varit på besök i Asien eller Afrika efter ankomsten till Sverige.

Tio av de femtiosju patienterna (18 procent) hade en anamnes med tidigare genomgången tuberkulos. Organengagemang hos dessa tio patienter var: lungor två patienter, skelett tre patienter, mjukdelar en patient, miliartuberkulos två patienter (varav en med engagemang i lillhjärnan) och okänd manifestation två patienter. Andra predisponerande faktorer för insjuknande i tuberkulos fanns hos nitton av de femtiosju patienterna (32 procent). Fördelningen framgår av Tabell II.

HIV-test hade utförts på trettio av de femtiosju patienterna (53 procent) och samtliga var HIV-negativa.

### Tuberkulös perifer lymfadenopati vanligast

Som framgår av Tabell III var den vanligaste kliniska manifestationen tuberkulös perifer lymfadenopati, följt av tuberkulos i gastrointestinalkanalen.

Vanligaste symtomen var subfebrilitet, gastrointestinala symtom och förstörade lymfkörtlar (Tabell IV). Fler än hälften av dem som inte var födda i Sverige hade utvecklat symtom inom fem år efter ankomsten till Sverige.

Body mass index (BMI) kunde räknas ut för fyrtio av de femtiosju patienterna

(70 procent) och medianen var 21,5 (13–34) [5].

### Medianen var åtta veckor från symtom till diagnos

De instanser som patienterna hade sökt innan kontakt med infektionskliniken togs, var vårdcentral 35/55 (64 procent), kirurgklinik 15/55 (27 procent), medicinklinik 13/55 (24 procent) och ÖNH-klinik 8/55 (14 procent). Medianintervall från första kontakt med sjukvården till diagnos var åtta veckor (mellan en vecka och sex år). Hos två patienter saknades dessa uppgifter. Tabell V visar intervall från symtomdebut till det att diagnosen tuberkulos ställdes. Intervallet inkluderar dels fördröjning orsakad av patienten, dels fördröjning orsakad av läkare.

### Odling oftast grunden för diagnos

Tuberkulosdiagnosen kunde säkraställas med positiv odling hos fyrtiotvå av femtioen patienter (82 procent) (Tabell VI). PCR utfördes på tjugoen av dessa med en känslighet på 48 procent. Sex stycken var PCR-negativa men odlingspositiva, medan två var PCR-positiva men odlingsnegativa. Av de trettio två patienter som hade positivt PPD-svar hade tjugosex en reaktion på  $\geq 15$  mm. De övriga femton odlingsnegativa patienterna fick diagnosen enligt tidigare nämnda diagnostiska kriterier. En sammanställning av dessa kan ses i Tabell VII. Nio av dessa femton patienter hade genomgått PPD-testning och samtliga hade ett svar på  $\geq 20$  mm.

Vid det aktuella vårdtillfället utfördes olika röntgenundersökningar på femtioen av de femtiosju patienterna (89 procent). Av dessa hade elva (22 procent) tecken på tidigare genomgång-

**Tabell I.** Geografiskt ursprung hos 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos.

		Antal	(procent)
Europa	Sverige	8	(14)
	övriga Europa	4	
Afrika	Somalia	19	(33)
	Eritrea	7	
	Etiopien	3	
	övriga Afrika	3	
Asien		13	(23)

**Tabell II.** Predisponerande faktorer hos 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos.

	Antal patienter
Tidigare tuberkulos (via anamnes och/eller röntgenfynd)	15
>65 år	10
Immunsuppressiv behandling	5
Postpartum	3
Diabetes	1

**Tabell III.** 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos. Organlokalisering.

Organlokalisering	Antal patienter
Extratorakala lymfkörtlar	16
Gastrointestinalkanalen	13
Skelett	10
Urin- och könsorgan	9
Centrala nervsystemet	3
Mjukdelar	5
Binjure, sköldkörtel och bröst	3
Lungor	4
Intratorakala lymfkörtlar	2
Tuberkulos $\geq 2$ organ inklusive miliartuberkulos	15

**Tabell IV.** Symtom hos 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos.

Symtom	Antal patienter
Temp $\geq 37,6$	33
Gastrointestinala	28
Lymfkörtelförstoring	22
Orkeslöshet	19
Viktnedgång	18
Svettningar	12
Hosta	11
Muskel- och ledvärk	11
Neurologiska	9
Urogenitala	9

**Tabell V.** Tid i veckor från symtomdebut till tuberkulosdiagnos hos 52 patienter.

	Tid i veckor median (spridning)
Fördröjning av patient	3 (1–240)
Fördröjning av läkare	5 (1–270)
Total tid till diagnos	8 (1–286)

Fördröjning av patient = tid från angiven symtomdebut till dess att patienten sökt vård. Fördröjning av läkare = tid från det att patienten sökt angiven första vårdinrättning till dess att behandling insatts. Insatt behandling definieras här som diagnostillfället.

**Tabell VI.** Underlag för tuberkulosdiagnosen hos 57 patienter med extrapulmonell tuberkulos.

	Antal utförda	Antal positiva	Andel, procent
Odling	51	42	82
Direktmikroskopi	48	6	12
PCR	21	10	48
PPD	35	32	91
PAD	27	20	74
Histologisk färgning	23	6	26

Odling = Löwensteinodling.

Direktmikroskopi = påvisande av syrafasta stavar.

PCR = Polymerase Chain Reaction.

PPD = Purified Protein Derivate (positivt PPD definieras som  $\geq 6$  mm).

PAD = nekrotiserande granulom eller epiteloïdcellsgranulom.

Histologisk färgning = specialfärgning (Putt) för påvisande av syrafasta stavar.

**Tabell VII.** Underlag för tuberkulosdiagnosen hos 15 patienter som ej var verifierade med odling.

Metod	Antal patienter
Direktmikroskopi	1
PAD	3
Direktmikroskopi och PCR	1
PAD och PCR	1
PAD och histologisk färgning	2
Ex juvantibus	6
Okänd metod	1

en tuberkulos. Fyrtionio (86 procent) var lungröntgade. Hos endast nio av dessa fann man förändringar i lungorna tydande på tidigare genomgången tuberkulos. Tolv patienter bedömdes ha aktuella lungförändringar, varav fyra klassades som aktiv lungtuberkulos. Hos två av dessa patienter verifierades diagnosen med positiv odling. Av de fyrtiotvå positiva stammarna typades fyrtioen som *Mycobacterium tuberculosis* och en som *Mycobacterium bovis*. Denna stam isolerades från en patient som kom från Somalia och hade gastrointestinal tuberkulos. I fyra isolat påvisades resistens, varav två stammar var resistenta mot streptomycin, en mot pyrazinamid och en mot isoniazid. Den bovina stammen kunde ej resistensbestämmas på grund av dålig växt, men är vanligen resistent mot pyrazinamid. Av de patienter som var infekterade med resistenta stammar, kom tre från Somalia och en från Thailand.

### Tre av fyra bedömdes senare som botade från tuberkulos

Behandlingen utfördes enligt rekommendationer i vårdprogrammet för tuberkulos utgivet av Svensk Lungmedicinsk Förening och Hjärt-Lungfonden 1992 [6]. Det fanns tillräckligt med uppgifter hos trettiosju av de femtiosju patienterna (65 procent) för att beräkna behandlingstidens längd, mediantid var sju (5–17) månader. För trettionio patienter fanns uppgifter om att den planerade behandlingen hade fullföljts och att patienten ansågs färdigbehandlad. Av de resterande arton patienterna avbröt fem behandlingen, varav fyra senare ansågs färdigbehandlade efter uppföljning. För de övriga tretton patienterna saknades uppgifter om fullständig behandling. Under behandlingen överfördes tolv av patienterna (21 procent) till annan klinik, varav elva till lung- och en till barnkliniken. För sju av dessa kunde information erhållas, och de är inkluderade i antalet färdigbehandlade. Totalt bedömdes fyrtiotre av femtiosju (75 procent) som färdigbehandlade och kliniskt botade från tuberkulos.

### Diskussion

Denna retrospektiva studie av femtiosju patienter med extrapulmonell tuberkulos visade att den typiska patienten var en ung patient född utomlands eller en äldre svenskfödd som tidigare haft tuberkulos. Samma riskgrupper kunde identifieras i en studie från Västerbotten [7].

Kliniska manifestationer förekom från många olika organsystem och symtomen var diffusa, vilket kan förklara att patienterna ofta hade sökt flera vårdinstanser och att det tog tid innan diagnosen ställts. Enligt vår studie ger en

riktad diagnostik med odling från misstänkta fokus i de flesta fall en bekräftelse att diagnosen är korrekt.

Hos dem som inte var födda i Sverige rörde det sig troligen i de flesta fall om en reaktiverad infektion på grund av en ökad risk för tuberkulosexposition tidigare i livet. Det går dock ej helt att utesluta primärinfektion eller reinfektion då 25 procent hade uppgivit resor till länder med hög förekomst av tuberkulos. Av de svenskfödda hade alla predisponerande faktorer för tuberkulos och majoriteten (sex av åtta) hade anamnesticiska eller röntgenologiska förändringar tydande på genomgången tuberkulos, vilket talar för reaktivering.

Förvånansvärt få patienter var HIV-testade. HIV-screening är befogad då HIV-infekterade har en ökad risk för såväl primärinfektion som reaktivering och reinfektion av tuberkulos. Dessutom ökar andelen extrapulmonell tuberkulos, framför allt lymfkörteltuberkulos, vid samtidig HIV-infektion [9]. Den låga andelen HIV-testade i materialet kan förklaras av att patienten i anamnesen uppgett att han/hon redan är testad och HIV-negativ och att man då ej funnit det nödvändigt att testa ånyo.

Behandlingsresultatet skulle man kunna påstå vara mycket gott om man förutsätter att de patienter som var överförda till annan klinik, flyttat under behandlingens gång eller som ej varit på en kontroll i samband med eller efter avslutad behandling verkligen avslutat behandlingen som planerat och därmed kan anses som botade. Om man istället bedömer behandlingsresultatet efter dem som man undersökt och haft kontakt med till behandlingen avslutats blir resultatet sämre. I cirka 25 procent av fallen kan man nämligen ej helt säkert säga att patienten avslutat behandlingen av bl a ovan nämnda orsaker.

Behandlingsstrategin bör vara fokuserad på att bota alla patienter genom effektiva läkemedel, direkt observation av följsamhet och uppföljning av patienterna. DOTS (Directly Observed Treatment, Short-Course) rekommenderat av WHO beskriver detta [10]. Grundstenen för en lyckad behandling för tuberkulossjuka är ömsesidigt förtroende mellan patient och sjukvård. I en svensk kvalitetssäkringsstudie, av alla anmälda nya fall av tuberkulos mellan första augusti 1994 och trettioförsta december 1995 och som inkluderade 783 patienter, visades brister med sämre behandlingsresultat, högre mortalitet och sämre uppföljning än väntat.

Slutligen kan konstateras att insatser för att öka kunskaper om tuberkulos hos sjukvårdspersonal är nödvändig. Uppföljningen av patienter måste skärpas. Direkt observerad terapi kan bli nöd-

**ANNONS**

vändig för att minska ohälsa, smittspridning och resistensutveckling.

## REFERENSER

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence and mortality by country. WHO Global surveillance and monitoring project. JAMA 1999; 282: 677-86
2. Schaechter M, Medoff G, Eisenstein BI. Mechanisms of Microbial Disease. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 319-20.
3. Core curriculum on tuberculosis. What the clinician should know. 3 rev ed. Atlanta: U.S. Department of health and human services, 1994. (Updated 1998: [www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/corecurr.htm](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/pubs/corecurr.htm)).
4. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340: 367-73.
5. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol V, Charraud A. Body mass index variations: centiles from birth to 87 years. Eur J Clin Nutr 1991; 45: 13-21.
6. Vårdprogram för tuberkulos. Stockholm: Svensk Lungmedicinsk Förening, Hjärt-Lungfonden, 1992.
7. Åberg I, Lundgren R. Ändrat sjukdomslandskap vid tuberkulos i Västerbotten. Läkartidningen 1999; 96: 457-60.
8. Fredlund H, Larsson LO, Blom-Bulow B, Julander I, Norrman B, Romanus V et al. Långvarig hosta kan vara tuberkulos. Läkartidningen 1998; 95: 1010-6.
9. Håkansson A, Julander I, Östlund L. Dubbelinfektion med HIV och tuberkulos ökar. Läkartidningen 1995; 92: 1926-8.
10. WHO report 1999: Global Tuberculosis Control. Genève: WHO, 1999. WHO/TB99.259.

## Summary

### Extrapulmonary tuberculosis An infectious disease of concern in most clinical settings

Kerstin Adamsson, Judith Bruchfeld, Ingela Berggren Palme, Inger Julander

Läkartidningen 2000; 97: 5622-6.

In a retrospective study at the Department for Infectious Diseases at Huddinge Hospital, 57 patients with extrapulmonary tuberculosis were identified from 1992 to 1997. Two categories of patients were found: young persons born abroad (the largest group) and elderly persons born in Sweden. Most patients showed a positive PPD, and the diagnosis was verified through bacteriological culture in 42/51 (82 per cent). Patients had sought help in a number of different clinical settings. Only four patients were shown to have resistant strains. This study demonstrates the difficulties inherent in the diagnostic process, with a long interval between appearance of symptoms to start of treatment: median 8 weeks but with a wide range. For one quarter of the patients, data sufficient to warrant conclusions regarding completed treatments are lacking. Efforts to increase knowledge on the part of medical personnel, compliance on the part of patients, and improvements in follow-up are essential in order to halt the spread of tuberculosis, to reduce morbidity, and to prevent the development of resistance.

Correspondence: Kerstin Adamsson, Terrängvägen 46, SE-177 60 Järfälla, Sweden.

E-mail: [bead@cntw.com](mailto:bead@cntw.com)

## Forskare!

Meddela Läkartidningen när Du har fått ett manuskript publicerat i en välrenommerad internationell tidskrift med hög impact-faktor. Vi kommer då att publicera Din egen sammanfattning av arbetet på vår nya nyhetssida.

Definitionen för »tidskrifter med hög impact-faktor!» är att tidskriften finns med på ISIs lista över tidskrifter som har högst impact-faktor inom respektive medicinskt ämnesområde, eller finns med på listan över de 15 tidskrifter som har högst impact-faktor oberoende av ämnesområde. En komplett förteckning finner Du på [www.kib.ki.se/info/pub/journal\\_se.html](http://www.kib.ki.se/info/pub/journal_se.html)

Gör så här: Skriv en kort sammanfattning av arbetet (200 till 300 ord) med tonvikt på resultat och betydelse. Använd formuleringar som kan förstås av alla läkare oberoende av specialitet. Ge hela referensen till artikeln (enligt Vancouver-systemet) och bifoga gärna en illustrativ bild eller ett informativt diagram. I speciella fall (t ex artiklar i N Engl J Med, Nature eller motsvarande) kan sammanfattningens publicering samordnas med artikelns publicering om Du meddelar oss publiceringsdatum minst 14 dagar i förväg.

Välkommen med din sammanfattning per e-post till [redaktionen@lakartidningen.se](mailto:redaktionen@lakartidningen.se)  
Josef Milerad,  
medicinsk chefredaktör.



Med, Trans R Soc Trop Med Hyg, Transplantation, Trends Biochem Sci, Trends Biotechnol, Trends Cardiovasc Med, Trends Cell Biol, Trends Genet, Trends Neurosci, Trends Pharmacol Sci