

Tuberkulosutbrott på fritidshem: 14 barn smittade

Långtidsuppföljning sju år senare fann inga sena konsekvenser



CARL-AXEL KARLSSON, överläkare, lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala
karl.axel.karlsson@akademiska.se

ENN NOU, docent och f d överläkare, lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

VICTORIA ROMANUS, med dr, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Solna

GUNNAR BOMAN, professor och f d överläkare, lung- och allergikliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Tuberkulosincidensen har i Sverige länge varit i sjunkande. Sedan mitten av 1990-talet har dock incidensen varierat mellan 400 och 500 nya fall per år [1]. Det finns sedan gammalt i folkmedvetandet en djupt rotad rädsla för sjukdomen. Tuberkuloskräcken och sjukdomens relativa sällsynthet har gett underlag för medierna att vid mer spektakulära utbrott av tuberkulos göra stora uppslag.

Utbrott i skolmiljöer i Stockholmsområdet under de senaste åren har fått stor uppmärksamhet. På löpsedlar har man kunnat läsa: »Dagisbarn smittade av dödlig lungsjukdom.« En liknande episod inträffade 1997 på ett fritidshem i ett mellansvenskt samhälle. Vi har nu gjort en långtidsuppföljning för att kunna påvisa eventuella sent uppkomna konsekvenser.

PATIENTFALLET

En 37-årig kvinna med ursprung i Sydostasien fick i december 1997 diagnosen öppen lungtuberkulos efter att ha haft hosta i ett år. Hon hade sökt för hostan ett par gånger i primärvården hösten 1996 och våren 1997. Lungröntgen i oktober 1996 visade spetsförändringar på höger lunga med utseendet av gammal och utläkt tuberkulos; bilden var oförändrad jämfört med lungröntgen utförd 1993. Hon brukade årligen göra ett månadslångt besök i hemlandet och hade fram till september 1997 arbetat på ett fritidshem under ett drygt års tid.

I november 1997 gjordes en ny lungröntgen på grund av fortsatt hosta med expektorat och en viktneidgång på sex kilo. Nu sågs fläckformiga, konfluerande förtätningar i höger lungas ovanlob, uppdragning av höger hilus och förstörade paratrakeala körtlar. Den 37-åriga kvinnan remitterades för utredning. Förnyad lungröntgen gjordes i början av december samma år (Figur 1).

Vid bronkoskopi tre dagar senare var mynningen till ovanlobbronken i höger lunga ockluderad. PAD visade epitelioidcellig granulomatos med nekroser. Direktmikroskopi av sputum var positiv för syrafasta stavar. PCR för *Mycobacterium tuberculosis* var positiv liksom odling. Resistensbestämning visade att bakteriestammen var fullt känslig för standardpreparaten vid tuberkulosbehandling.

Behandling gavs med rifampicin, isoniazid, pyrazinamid och etambutol under tre och en halv månad. Normalt ges kombinationen med fyra preparat i två månader, men i det här fallet förlängdes intensivbehandlingen på grund av den allvarliga bil-

den med bronkialtuberkulos. Därefter tvangs man till en och en halv månads behandlingsuppehåll, eftersom patienten fick uttalad leverpåverkan av medicineringen. Efter uppehållet gavs rifampicin och isoniazid i ytterligare fyra månader.

Sjukdomsorsaken bedömdes vara endera reaktivering av smitta erhållen tidigare i livet eller ny smitta under något av besöken i hemlandet. Sjukdomen gick till utläkning.

SEKUNDÄRFALL

En omfattande miljöundersökning, som är den svenska termen för utredning av potentiellt smittade av ett sk indexfall med tuberkulos, utfördes vid Akademiska sjukhusets lung- och allergiklinik. Totalt innefattades 87 barn och 25 vuxna (Tabell I och II). Barnen var i åldrarna 6–9 år och undersöktes med tuberkulintest fem månader efter avbruten exponering. Nästan alla barn var ovaccinerade mot tuberkulos.

Klara tuberkulinomslag hos 14 barn

Fjorton barn hade klara tuberkulinomslag och bedömdes följaktligen som smittade. Reaktionernas storlek varierade från 10 till 20 mm. Ytterligare två andra barn hade positiva tuberkulinreaktioner, men i deras fall bedömdes orsaken vara genomgången infektion med atypiska mykobakterier respektive tidigare BCG-vaccination. Vid tuberkulinomslag gick man vidare med lungröntgen. Bland de 14 fanns ett barn med tuberkulos pleurit och ett med primærtuberkulos. Primærtuberkulos innebär att man har en liten infektionshärd perifert i lungan som spridit sig med lymfbanor till lymfkörtlar i lunghilus. Den uppkommer kort tid efter det primära smittillfället. På röntgen ses ofta bara hilusförstoringen.

Pleuritfallet var en 8-årig pojke som hade en tuberkulinreaktion på 20 mm. Han hade haft närtkontakt med indexfallet under fyra månader till början av september 1997. Lungröntgen i slutet av februari 1998 visade vänstersidig pleurautgjutning till strax ovan hilushöjd. När röntgen gjordes hade han

SAMMANFATTAT

Tuberkulos är i Sverige numera relativt sällsynt, men sjukdomen har på senare tid fått mycket uppmärksamhet i medierna.

En anställd på ett fritidshem fick 1997 diagnos på tuberkulos efter ett års hosta.

Av totalt 87 exponerade barn var 14 smittade, varav två med aktiv sjukdom.

Ingen bland 25 anställda hade någon säkerställd aktuell smitta.

En långtidsuppföljning gjordes sju år senare i Smittskyddsinstitutets centrala tuberkulosregister. Av de exponerade på fritidshemmet fanns inget nytt fall i registret utöver de redan kända.

Långvarig och nära kontakt med smittsam tuberkulos medför stor risk att smittas.

Övergång i aktiv sjukdom är vanligast under de två första åren efter exponering för tuberkulos.



Figur 1. Lungröntgen av indexpatienten visade fläckformiga, konfluerande förtätningar i höger lungas ovanlob, uppdragning av höger hilus och förstörade paratrakeala körtlar.

haft feber i en knapp vecka. Han tappades på vätska och behandlades med isoniazid och rifampicin i sex månader. Under de två första månaderna fick han även pyrazinamid. Initialt gavs steroider för att motverka utveckling av pleurasvål. Odlingen på pleuravätskan gav ingen växt av mykobakterier. Tbc-pleuriter är ofta odlingsnegativa på pleuravätskan; om pleura-biopsi görs har man större chans att få positiv odling. Röntgenbilden normaliserades under behandlingen.

Primärtuberkulos upptäcktes hos en 7-årig flicka med tuberkulinreaktion på 20 mm. Lungröntgen i februari 1998 visade förstoring av vänster hilus. En månad senare hade hilusförstoringen ökat något, och man såg en lymfangitstrimma ut i lungparenkymet. Flickan var symtomfri och hade haft närkontakt med indexfallet. Liksom till pojken med pleurit gavs full tuberkulosbehandling under sex månader. Vid slutkontroll efter ett års förlopp var röntgenbilden normaliserad.

En 8-årig pojke som haft närkontakt med indexfallet hade en tuberkulinreaktion på 14 mm. På lungröntgen sågs en misstänkt förstoring av vänster hilus. Pojken fick profylaktisk behandling med isoniazid, men medicineringen avbröts efter fem månader då han fått måttligt stegrade levertransaminaser. Två månader, senare i oktober 1998, visade lungröntgen ett nyttillkommet atelektasstråk som utgick från vänster hilus.

Bronkoskopi visade en antydd förträngning en bit ut i en seg-

»Barn med tuberkulos är sällan smittsamma för omgivningen, barnets smittkälla är nästan alltid en vuxen.«

TABELL I. Utfall bland de undersökta barnen.

| Utfall | Antal/procent |
|--|---------------|
| Inget tuberkulinomslag | 71/82 |
| Tuberkulinomslag, ingen aktiv sjukdom | 9/10 |
| Tuberkulinomslag, aktiv sjukdom | 2/2,3 |
| Tuberkulinomslag, misstänkt aktiv sjukdom | 3/3,4 |
| Positiv tuberkulinreaktion, utan misstanke om tuberkulossmitta | 2/2,3 |
| Totalt | 87/100 |

TABELL II. Utfall bland de undersökta vuxna.

| Utfall | Antal/procent |
|---------------------------------|---------------|
| Tuberkulinreaktion ≥ 10 mm | 13/52 |
| Tuberkulinreaktion < 10 mm | 12/48 |
| Tuberkulossmittade | ? |
| Aktiv tuberkulossjukdom | 0 |
| Totalt | 25/100 |

mentbronk i lingula (en del av vänster lungas ovanlob). Cytologi visade kronisk inflammation, och allmän odling på bronksköljvätska gav växt av pneumokocker. Tbc-odling var negativ. DT torax i juni 1999 visade ett litet, rundat infiltrat perifert om atelektasen. 8-åringen följdes med röntgenkontroller, och bilden bedömdes inte vara helt normal förrän i mars 2002. Han fick ingen tuberkulosbehandling utöver de fem månaderna med isoniazid. Sannolikt var det ändå ett fall av primärtuberkulos.

Ytterligare två barn, en pojke och en flicka, hade vid första lungröntgen misstänkt ensidig hilusförstoring av lindrig grad, vilket kan ha stått för primärtuberkulos. Deras lungbilder normaliserades på kort tid. De behandlades med enbart isoniazid-profylax. De övriga nio barnen med tuberkulinomslag och utan påverkan på lungröntgen erhöll också isoniazid profylaktiskt. Isoniazidbehandlingen gavs under tolv månader utom i ett par fall då man avbröt i förtid på grund av biverkningar.

Tretton vuxna med tuberkulinreaktion på minst 10 mm följdes med upprepad lungröntgen under två år utan att isoniazid-profylax gavs. Ingen av dessa visade tecken på utveckling av tuberkulos. De vuxna var förmodligen genomgående BCG-vaccinerade med tanke på den allmänna vaccinationen som pågick till april 1974, men säker uppgift saknades för sex personer.

Oväntat fall tio år senare

Ett oväntat efterspel inträffade år 2007. En 40-årig kvinna född i Sverige insjuknade i öppen lungtuberkulos. Hon hade under några månader behandlats med steroider för idiopatisk trombocytopen purpura. När DNA-typning (RFLP = restriction fragment length polymorphism) utfördes visade sig DNA-mönstret vara identiskt med det som fanns hos »vårt« indexfall, den sydostasiatiska kvinna som insjuknade tio år tidigare. [2, 3].

Matchande DNA-typning av bakterieisolat från skilda personer innebär i regel att det finns ett epidemiologiskt samband. Smittskyddsinstitutet utför RFLP på de flesta av landets odlingspositiva tuberkulosfall sedan åtskilliga år tillbaka. Det visade sig att den nu aktuella patienten och kvinnan från Sydostasien hade bott i samma trappuppgång 1997. Den asiatiska kvinnan var då fortfarande odiagnostiserad och följaktligen

smittsam. Kontakterna dem emellan hade dock begränsat sig till enstaka samtal i trappuppgången, varför frågan om hur smittspridningen kunnat ske inte fått något helt övertygande svar. Den nyinsjuknade kvinnan hade inte varit aktuell i kontaktspårningen för tio år sedan. Att det skulle finnas någon tredje länk i smittkedjan har bedömts som osannolikt. Något ytterligare fall med det här DNA-mönstret är inte känt.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING

Åren 2004–2005 gjordes en uppföljning av de barn och vuxna som 1996–1997 utsattes för tuberkulossmitta för att påvisa eventuella sena insjuknanden. Uppföljningen har bestått i genomgång av lungklinikkens journalarkiv och eftersökning i Smittskyddsinstitutets centrala tuberkulosregister. Den undersökta populationen har under de gångna åren inte haft några andra kontakter med lungkliniken än planerade kontroller. Inga nyinsjuknade återfanns i det centrala registret.

DISKUSSION

Tuberkulosens smittsamhet är välkänd även om graden av smittsamhet är betydligt lägre än vid många andra infektionsjukdomar, exempelvis influensa och varicellae.

Smittsamheten

Tuberkulos är en luftburen smitta, vilket i princip innebär att enbart lungtuberkulos är smittsam. Påvisade syrafasta stavar i sputum innebär hög smittsamhet, vilket i sin tur brukar betyda utbredda lungförändringar. Positiv odling med negativt direktprov innebär låg grad av smittsamhet. En vanligt förekommande uppgift i tuberkuloslitteratur är att bland intensivt exponerade blir hälften smittade (mätt med tuberkulintest) [4]. Typfall för intensivt exponerade är personer i samma hushåll som en person med direktpositiv tuberkulos (benämns nära kontakter). Uppgiften kommer från en undersökning i Rotterdam gjord i slutet av 1960-talet. Man undersökte barn i åldersintervallet 0–14 år där någon i familjen fått diagnos på smittsam tuberkulos.

Det finns även färskare undersökningar från både låg- och högincidensländer. En amerikansk studie från 1990-talet [5] visade på 62 procent tuberkulinpositivitet hos nära kontakter till tuberkulossjuka med direktpositivitet och kaviterande lungförändringar (kaverner), dvs mycket avancerad sjukdom. Hos mindre nära kontakter till samma grupp av sjuka fanns 31 procent tuberkulinpositiva. Aktiv tuberkulos upptäcktes hos 2 procent av nära kontakter. En studie från Gambia utförd 1999–2000 på barn i åldern 0–5 år med någon familjemedlem som var direktpositiv för tuberkulos visade tuberkulinpositivitet hos 35 procent [6].

I »vår« epidemi var andelen smittade 14/87 eller 16 procent om man räknar på enbart barnen. Andelen insjuknade var 2–5/87 eller mellan 2,2 och 5,7 procent. Siffrorna får sägas stämma väl överens med andra studier av miljöundersökningar, med tanke på att åtskilliga av barnen förmodligen inte kunde inbegripas i kategorin nära kontakter. Att ange andelen smittade bland de 25 vuxna är mycket svårt, för att inte säga omöjligt, på grund av tidigare BCG-vaccination [7].

Tuberkulintestet

Det 100 år gamla tuberkulintestet har tills nyligen varit det enda sättet att påvisa tuberkulossmitta som inte gått över i aktiv sjukdom, numera vanligen kallad latent tuberkulos. Svagheterna med testet är åtskilliga, främst korsreaktiviteten med BCG-bakterien och andra mykobakterier, som speciellt i lågincidensländer ger svårigheter att tolka en positiv tuberkulinreaktion. Specificiteten är alltså begränsad. Sensitiviteten har

»Internationellt är tumregeln att hosta som varat längre än tre veckor motiverar undersökning med frågeställning om tuberkulos.«

också brister. Ett exempel är att tuberkulinreaktion saknas hos en del svårt tuberkulossjuka [8]. Sammanhanget där testet gjorts har stor betydelse för värderingen av resultatet. När någon som nyss blivit exponerad har en positiv reaktion har det en tyngre innebörd än samma reaktion i en screeningsituation.

Sedan några år finns immunologiska test där man med ett blodprov påvisar immunreaktion mot tre antigener som är specifika för *Mycobacterium tuberculosis* (antigenerna saknas hos BCG-bakterien och flertalet andra mykobakterier) [9, 10]. Specificiteten är alltså klart förbättrad, och testen börjar nu komma i kliniskt bruk i Sverige.

Konsekvenser av tuberkulossmitta

En ofta citerad utsaga är att bland tuberkulossmittade insjuknar 5 procent i aktiv sjukdom under de två första åren från smittillfället och ytterligare 5 procent under den återstående livstiden [11]. I vårt exempel kan man komma upp i en siffra på 36 procent sjuka bland de smittade barnen – mer konservativt räknat 14 procent. Oavsett hur man räknar blev andelen aktivt sjuka hög.

Sjukdomsförloppet hos indexfallet, med bronkpåverkan och atelektas, kan klassificeras som bronkialtuberkulos, vilket sedan gammalt är förknippat med speciellt hög smittsamhet.

Småbarn, i synnerhet spädbarn under 2 års ålder, har ökad mottaglighet för tuberkulossmitta och ökad benägenhet att insjukna i de allvarligaste formerna av tuberkulos, nämligen meningit och miliartuberkulos. BCG-vaccination ger ett väldokumenterat skydd just mot miliartuberkulos och tuberkulos meningit, men skyddseffekterna i övrigt är mindre väl säkerställda [12].

Barn i åldrarna 5–14 år har däremot ett gynnsamt läge i tuberkulossammanhang; åldersintervallet har kallats »the favored age« [13]. Barn med tuberkulos är sällan smittsamma för omgivningen, barnets smittkälla är nästan alltid en vuxen.

I länder som Sverige med låg incidens av tuberkulos hamnar sjukdomen i skymundan bland tänkbara differentialdiagnoser hos personer som söker med mer långdragen hosta. Internationellt är tumregeln att hosta som varat längre än tre veckor motiverar undersökning med frågeställning om tuberkulos. Regeln bör tillämpas även i Sverige för personer med ursprung i länder där tuberkulos har endemisk spridning.

SLUTORD

I Sverige är lungtuberkulos ofta en överraskande diagnos, som inte sällan kommer med viss fördröjning. Det innebär att den sjuke kan ha hunnit exponera åtskilliga personer för smitta innan behandling och smittskyddsåtgärder kommer igång. Med noggrann smittspårning och konsekvent farmakologisk behandling (inklusive profylaktisk behandling i tillämpliga fall för smittade men inte sjuka) verkar långtidseffekterna av ett tuberkulosutbrott av den typ som här beskrivits vara små. Trots försiktighetsåtgärder händer ibland ändå det oväntade, vilket det sena sekundärfallet exemplifierar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Smittskyddsinstitutet. Statistik för tuberkulos 2006. www.smittskyddsinstitutet.se/
2. van Embden JD, Cave MD, Crawford JT, Dale JW, Eisenach KD, Gicquel B, et al. Strain identifica-

- tion of *Mycobacterium tuberculosis* by DNA fingerprinting: recommendations for a standardized methodology. *J Clin Microbiol.* 1993;31(2):406-9.
- Ghebremichael S, Koivula T, Hoffner S, Romanus V, Petrini B, Norén B, et al. Resistent tuberkulos sprids i Sverige. Molekyläpidemiologiska »fingeravtryck» av de infekterande organismerna kan underlätta smittspårning. *Läkartidningen.* 2002;99(23):2618-23.
 - Van Geuns HA, Meijer J, Styblo K. Results of contact examination in Rotterdam 1967-69. *Bull Int Union Tuberc.* 1975;50(1):107-21.
 - Reichler MR, Reves R, Bur S, Thompson V, Mangura BT, Ford J, Valway SE, et al; Contact Investigation Study Group. Evaluation of investigations conducted to detect and prevent transmission of tuberculosis. *JAMA.* 2002;287:991-5.
 - Lienhardt C, Sillah J, Fielding K, Donkor S, Manneh K, Warndorff D, et al. Risk factors for tuberculosis infection in children in contact with infectious tuberculosis cases in the Gambia, West Africa. *Pediatrics.* 2003;111(5 Pt 1):e608-14.
 - Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis.* 2005;40(2):211-7.
 - Delgado JC, Tsai EY, Thim S, Baena A, Boussiotis VA, Reynes JM, et al. Antigen-specific and persistent tuberculin anergy in a cohort of pulmonary tuberculosis patients from rural Cambodia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(11):7576-81.
 - Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K, et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(1):59-64.
 - Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:618-27.
 - Styblo K. Recent advances in epidemiological research in tuberculosis. *Adv Tuberc Res.* 1980;20:1-63.
 - Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 1993;22(6):1154-8.
 - Munoz FM, Starke JR. Tuberculosis in children. In: Reichmann LB, Hershfeld ES, editors. *Tuberculosis, a comprehensive international approach.* New York: Marcel Dekker inc; 2000. p. 556.