

# Dijagnostički Aspekti Tuberkuloze u Djece

---

Nojković, Elena

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:727556>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elena Nojković

DIJAGNOSTIČKI ASPEKTI TUBERKULOZE U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Elena Nojković

DIJAGNOSTIČKI ASPEKTI TUBERKULOZE U DJECE

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof. dr. sc. Srđan Banac, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u  
sastavu:

1. Prof. dr. sc. Brigita Tićac, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Kristina Lah Tomulić, dr, med
3. Izv. prof. dr. sc. Ljiljana Bulat Kardum, dr. med.

Rad sadrži 32 stranice, 0 slika, 0 tablica, 34 literaturna navoda.

## **ZAHVALA**

Zahvaljujem se svome mentoru, prof. dr. sc. Srđanu Bancu na pomoći pri nastanku ovoga rada.

Iznimno hvala mojoj obitelji, prijateljima te kolegama, a pogotovo majci i sestrični na neizmjenoj podršci za vrijeme čitavog trajanja studija.

## SADRŽAJ

1. Uvod .....	1
2. Svrha rada .....	2
3. Pregled literature .....	3
3.1. Tuberkuloza .....	3
3.2. Epidemiologija tuberkuloze .....	3
3.3. Etiopatogeneza i imunost .....	4
3.4. Mikrobiologija tuberkuloze .....	6
3.5. Klinička prezentacija .....	8
3.5.1 Latentna infekcija .....	8
3.5.2 Primarna plućna tuberkuloza i komplikacije .....	9
3.5.3. Diseminirana tuberkuloza .....	10
3.5.3. Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava .....	10
3.5.4..Ostali oblici ekstrapulmonalne tuberkuloze .....	11
3.6. Dijagnostika tuberkuloze u pedijatrijskoj dobi .....	12
3.6.1. Postavljanje sumnje .....	13
3.6.2. Tuberkulinski test .....	13
3.6.3. IGRA testovi .....	15
3.6.4.. Laboratorijska dijagnostika .....	16
3.6. Radiološke dijagnostičke metode .....	19
3.7. Dijagnostika ekstrapulmonalne tuberkuloze .....	20
4. Rasprava .....	22

5. Zaključak .....	24
6. Sažetak .....	25
7. Summary .....	26
8. Literatura .....	27
9. Životopis.....	33

## POPIS SKRAĆENICA

TBC-aktivna tuberkulozna bolest

LTBI-latentna tuberkulozna infekcija

IGRA-test otpuštanja interferona gama (engl. *Interferon Gamma Release Assay*)

IFN- $\gamma$ -interferon gama

SZO-Svjetska zdravstvena organizacija

TNF- $\alpha$ -faktor nekroze tumora alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor Alpha*)

L-J- Löwenstein–Jensen

Z-N- Ziehl-Neelsen

PCR- lančana reakcija polimerazom (Polymerase Chain Reaction)

TMA-dokaz transkripcijskih produkata nastalih amplifikacijom (engl. *Trascription Mediated Amplification*)

CNS-centralni živčani sustav (engl. *Central Nervous System*)

RTG-radiogram

PDD- pročišćeni proteinski derivat (engl. *Purified Protein Derivative*)

BAL-bronhoalveolarni lavat

ATL-antituberkulotik



## 1. UVOD

Tuberkuloza je kronična infektivna bolest, odnosno skup sindroma i bolesti koju uzrokuju bakterije iz takozvanog *Mycobacterium tuberculosis* kompleksa (1). Treba razlikovati aktivnu tuberkuloznu bolest (TBC) i latentnu tuberkuloznu infekciju (LTBI) (2). Iako je incidencija danas u izrazitom opadanju u razvijenim zemljama, tuberkuloza i dalje nije iskorijenjena te predstavlja zdravstveni problem u svijetu. Tuberkuloza je u pedijatrijskoj dobi rjeđa nego u odrasloj dobi, no predstavlja problem zbog otežane dijagnostike i sklonosti diseminaciji (3,4). Kod djece su česti paucibacilarni oblici bolesti. Kod tih oblika bolesti prisutan je mali broj ili mala količina bacila čiju je prisutnost teško dokazati (2). Rezultati mikrobiološke obrade uzoraka često su negativni te tuberkuloza u djece ostaje mikrobiološki nepotvrđena (3,5). Dijagnoza tuberkuloze u pedijatrijskoj dobi se često bazira na kliničkoj slici, podacima o izloženosti, neizravnim dokazima infekcije poput testova mjerenja produkcije interferona  $\gamma$  (engl. *Interferon Gamma Release Assay*), IGRA testovi, te radiološkim slikovnim metodama (3).

Komentirano [B1]: Predlažem ispraviti i u ostatku teksta

## **2. SVRHA RADA**

Svrha ovoga rada je utvrditi dijagnostičke aspekte i specifičnosti tuberkuloze u pedijatrijskoj populaciji. Naime, tuberkuloza u djece ima svoje specifičnosti, a za dijagnostiku je posebno važna veća učestalost paucibacilarnih oblika bolesti nego što je to slučaj u općoj populaciji. U ovome radu naglasak će se staviti na dijagnostičke izazove u dječjoj tuberkulozi te na postupke i metode dijagnostike koji u ovim slučajevima služe kao nadopuna klasičnoj mikrobiološkoj dijagnostici ove bolesti. Govoriti će se o metodama kojima se često postavlja dijagnoza TBC i LBTI u pedijatrijskoj dobi.

### **3. PREGLED LITERATURE**

#### **3.1. TUBERKULOZA**

Tuberkuloza je kronična infektivna bolest, odnosno skup sindroma i bolesti koju uzrokuju bakterije iz takozvanog *M tuberculosis* kompleksa (1). Najčešće se radi o vrst *M. tuberculosis*, po kojem je kompleks i dobio ime. Ostali uzročnici su *Mycobacterium. africanum*, *Mycobacterium. canettii*, *Mycobacterium. bovis*, *Mycobacterium. caprae*, *Mycobacterium. microti*, *Mycobacterium. pinnipedii*, *Mycobacterium. orygis*, *Mycobacterium. suricattae* i *Mycobacterium. mungi* (3,4).

Infekcija ne mora se nužno razviti u bolest, nego kod velikog broja inficiranih ostaje u obliku latentne infekcije. Bolest se razvija u oko 5-10% inficiranih. U djece je taj postotak veći te će čak 40% neliječene djece inficirano s *M. tuberculosis* unutar dvije godine razviti tuberkulozu (1,3). Bolest se može prezentirati kao primarna infekcija ili kao reaktivacija latentne infekcije (1,4).

Tuberkulozu karakterizira granulomski tip upale i stanični tip preosjetljivosti, a može zahvatiti svaki organ u tijelu. Najčešće zahvaća pluća, a prenosi se zrakom, odnosno kapljičnim putem. Prenosi se s bolesnika s aktivnom plućnom tuberkulozom, kašljanjem ili kihanjem (1,5,6).

#### **3.2. EPIDEMIOLOGIJA TUBERKULOZE**

Oko 30% svjetske populacije inficirano je s *M. tuberculosis*, a incidencija je najveća u zemljama u razvoju (1). Prema izvješću SZO iz 2019., od 10 milijuna oboljelih u svijetu, oko 11% su bila djeca u dobi ispod 15 godina. Djeca su činila oko 13% umrlih od tuberkuloze u svijetu te godine (5). U razvijenim zemljama, pa tako i u Hrvatskoj, se incidencija kontinuirano smanjuje. U Hrvatskoj je 2013. godine incidencija oboljelih od tuberkuloze bila 12/100 000 stanovnika u

općem stanovništvu (1). Ostala je ista i 2016. godine (4). Incidencija 2013. godine bila je daleko niža u pedijatrijskoj populaciji gdje je iznosila 0,5-4,1/100 000 stanovnika (1).

Najvažniji put prijenosa je kapljični. Čestice kojima se prenosi moraju biti dovoljno malene da dođu do alveola, odnosno 5-10 mikrona (5,7). Prijenos se događa u zatvorenim prostorijama, dok se kontakt s bolesnikom na otvorenom ne smatra izrazito rizičnim (1). Vjerojatnost prijenosa ovisi o trajanju ekspozicije i infektivnosti bolesnika, a veća je vjerojatnost prijenosa ako bolesnik ima višu koncentraciju uzročnika u respiratornim sekretima. Zbog učestalosti paucibacilarnih oblika bolesti u pedijatrijskoj populaciji, djeca su daleko rjeđe prijenosnici bolesti nego odrasla populacija (4). Ovo je važno jer je kod postavljanje sumnje na tuberkulozu u pedijatrijskog bolesnika značajna informacija o postojanju odraslog kontakta s potvrđenom infekcijom. Najčešće se radi o člana kućanstva (3,8).

### 3.3. ETIOPATOGENEZA I IMUNOST

Nakon inhalacije uzročnika može doći do jednog od četiri ishoda. Mikobakterije mogu biti odmah izbačene iz organizma, može doći do razvoja primarne tuberkuloze, LBTI koja ostaje latentnom do kraja života ili do kasnije reaktivacije LBTI (4,8). Najčešće mjesto primarne infekcije su pluća, a rjeđe drugi organi. Inkubacija traje od 3 tjedna do 3 mjeseca (1).

Ukoliko organizam ne uspije izbaciti uzročnike iz organizma, *M. tuberculosis* ulazi u alveolarne makrofage te se na ovaj način uspostavlja infekcija u plućima. *M. tuberculosis* proliferira u makrofagima koji ga ne uspijevaju uništiti (8). Ovaj mehanizam, odnosno otpornost mikobakterija na ingestiju, ovisi o postojanju *cord*-faktora i sulfosfolipidima (6). Mjesto primarnog sjela infekcije naziva se primarno ili Ghonovo žarište (1).

Iz primarnog sjela makrofagi limfnim žilama putuju do regionalnih limfnih čvorova. U njima se razvija upala. Primarno žarište zajedno s upalom zahvaćenim limfnim čvorovima naziva se

primarni ili Ghonov kompleks (5). Najčešće su zahvaćeni limfni čvorovi u hilusima pluća što se prezentira kao hilarna limfadenopatija (1,8). Kod pojave kalcifikata u primarnom žarištu govorimo o Rankeovom kompleksu (8).

Ovaj proces traje 2-12 tjedana te je praćen razvojem tkivne preosjetljivosti (1,4). Kada je taj odgovor odgovarajućeg intenziteta dolazi do ograničavanja upale u primarnom žarištu (8). Ovo je obično slučaj kod bolesnika s niskom koncentracijom *M. tuberculosis* i snažnim staničnim odgovorom. Limfociti, makrofagi, epiteloidne stanice, Langerhansove stanice te fibroblasti sudjeluju u stvaranju tuberkuloma. Ovo je proliferativni oblik upale (1,4).

Kod bolesnika koji imaju veću koncentraciju uzročnika u primarnom sijelu i održanu staničnu imunost veće je oštećenje okolnog tkiva. Dolazi do razvitka kazeozne nekroze i eventualne likvefakcije zahvaćenog područja. Ovome pridonose TNF- $\alpha$  te brojni enzimi kojima je svrha uništiti *M. tuberculosis*. Ovo je eksudativni tip upale (1,4,8). Enzimi uništavaju uzročnika dok niska koncentracija kisika negativno utječe na njegovu replikaciju. Zahvaljujući održanoj staničnoj imunosti i razvitku tkivne reakcije kod ovih bolesnika u konačnici dolazi do cijeljenja zahvaćenog područja (4). Ukoliko je zahvaćeno područje veliko te dođe do pražnjenja kazeoznog sadržaja u bronhe, ostaju kavitacije kao promjene na plućima. (4,8). Upalom može biti zahvaćen i okolni parenhim ili pleura. Ovo je praćeno razvitkom pneumonije, odnosno razvitkom pleuritisa i pleuralnog izljeva (1,9).

Ukoliko je reakcija tkivne preosjetljivosti vrlo niska, primjerice u novorođenčadi ili bolesnika s celularnim imunodeficijencijama, dolazi do nereaktivne ili anergične tuberkuloze. Nema odgovarajućeg ograničenja upale te dolazi do nekontrolirane proliferacije *M. tuberculosis*. Upalna reakcija je nespecifična, s velikim brojem neutrofila. Dolazi do razvitka milijarne tuberkuloze i diseminacije uzročnika. Prognoza je iznimno nepovoljna (1,4,10,).

Za vrijeme primarne infekcije dolazi do diseminacije uzročnika inficiranim makrofagima putem krvi. Do aktivne replikacije dolazi jedino u dobro irigiranim organima, poput mozga,

bubrega i kostiju, ali ovo obično ostaje na subkliničkoj razini (1). Izuzetno, obično kod imunosuprimiranih bolesnika, može doći do razvitka klinički manifesnih žarišta te razvitka ekstrapulmonalne odnosno milijarne TBC (10).

U regionalnim limfnim čvorovima, određeni broj *M. tuberculosis* preživljava u makrofagima. Oni prelaze u stanje mirovanja, odnosno stanje latencije. Eventualno se kod imunodeficientih stanja poput HIV infekcije, malignih bolesti, kroničnih bolesti poput dijabetesa melitusa ili kod primjene imunosupresivnih lijekova bolest može reaktivirati. Dolazi do razvitka posprimarne TBC. U tim se slučajevima najčešće radi o pulmonalnom obliku bolesti. Česte su apikalne lezije. U pedijatrijskoj populaciji javlja se TBC CNS-a (4,8).

Do reaktivacije bolesti dolazi u 5-10% bolesnika s LGBTI, a po nekim izvorima i do 15%. 50% tih slučajeva se razvija unutar 2-3 godine nakon infekcije te je broj slučajeva reaktivacije veći u pedijatrijskoj dobi (8,11).

Imunosna reakcija počinje prepoznavanjem antigena koje makrofagi prezentiraju prirodnim CD4+ T-limfocitima. Ti limfociti se umnažaju, stvarajući klonove, te kemotaksijom privlače i aktiviraju makrofage na mjesto infekcije. Makrofagi luče tvari koje djeluju baktericidno (4). T-limfociti proizvode citokine, poput IFN- $\gamma$ . T-stanični odgovor je antigen-specifičan te se na temelju njega razvija stečena imunost koja osobu štiti od reinfekcije s *M. tuberculosis* (11). Humoralna imunost ima slabu ili za sad nedovoljno potvrđenu ulogu u obrani od *M. tuberculosis* (13). Važnost stanične imunosti u sprječavanju reinfekcije vidi se kod stanja gdje dolazi do oštećenja stanične imunosti. Ukoliko kod takvih stanja, primjerice infekcije HIV ili nekih hematoloških onkoloških bolesti dođe do težeg oštećenja stanične imunosti reinfekcija je moguća. Praćena je ponovnim razvitkom bolesti. (4,12).

### **3.4. MIKROBIOLOGIJA TUBERKULOZE**

*M. tuberculosis* kao glavni predstavnik *M. tuberculosis* kompleksa je obligatni uzročnik bolesti u ljudi a čovjek mu je jedini prirodni domaćin. Radi se o obligatnim aerobnim bakterijama (5,6). Mikroskopski se radi o polimorfnim, ravnim ili blago savijenim štapićima koji mogu stvarati takozvane *serpentine cord* (6). Ne svrstavaju se niti među gram-pozitivne niti među gram-negativne bakterije (7).

Pokazuju razlike u građi stanične stijenke prema drugim bakterijama. Stijenka je građena od četiri sloja. Peptidoglikan mrežin se veže za polisaharidni sloj od arabinogalaktana. Na njega se vežu mikolične kiseline. Površinski sloj je sastavljen od fosfolipida, peptidoglikolipida, *cord*-čimbenika i voskova (6).

*M. tuberculosis* je acidorezistentna bakterija. Kod bojenja po Ziehl-Neelsenu, (Z-N) boje se karbolfuksinom, crvenom bazičnom bojom. On se veže za mikoličnu kiselinu dok peptidoglikani u staničnoj stijenci onemogućuju odbojavanje kiselinom (6). Ova osobina važna je pri dijagnostici jer omogućuje razlikovanje mikobakterija od ostalih bakterija. Kod bojenja fluorokromnim bojama bacili se pod fluorescentnim mikroskopom prikazuju žuto-narančastom fluorescencijom (7).

Za rast *M. tuberculosis* potrebne su posebne hranjive podloge. Od krutih podloga, najčešće se rabi jajčana podloga po Löwenstein-Jensenu (L-J). Tekuće podloge omogućavaju brži rast te se danas, uz čvrste podloge, rutinski koriste za kultivaciju mikobakterija (6). Osim bržeg rasta, tekuće podloge su pogodne i za namnožavanje odnosno kultivaciju uzoraka s manjim brojem uzročnika (7). Za rast kolonija potrebno je 1-2 tjedna na tekućim i čak 3-10 tjedana na krutim podlogama uz optimalnu temperaturu i pH (6).

Molekularne metode dijagnostike omogućuju izravno otkrivanje DNA *M. tuberculosis* u uzorcima, identifikaciju poraslih sojeva, otkrivanje gena odgovornih za rezistenciju te genotipizaciju *M. tuberculosis* (2,6). Najraširenije metode su lančana reakcija polimeraze, PCR, (engl. *Polymerase Chain Reaction*) i dokaz transkripcijskih produkata nastalih amplifikacijom,

TMA (engl. *Transcription Mediated Amplification*). Kod ovih se metoda DNA odnosno rRNA iz razbijenih *M. tuberculosis* umnožavaju nekoliko stotina tisuća puta. Umnožena nukleinska kiselina se nakon toga spaja s poznatom, označenom DNA probom koja se vizualizira kemiluminiscentno ili spektrofotometrijski. Radi se o visoko specifičnim dijagnostičkim metodama (6). Na PCR-u se baziraju metode za karakterizaciju sojeva *M. tuberculosis*. Radi se o spoligotipizaciji, metodi kojoj je cilj izravni ponavljajući lokus *M. tuberculosis* (7).

Na amplifikaciji gena temelji se i Xpert MTB/RIF test. Radi se o TMA metodi. On služi za istodobno otkrivanje *M. tuberculosis* i detekcije osjetljivosti *M. tuberculosis* na rifampicin (6).

On je danas obvezni dio rutinske dijagnostike tuberkuloze (2, 3).

Genotipizacija sojeva *M. tuberculosis* klinički je i epidemiološki važna zbog otkrivanja i praćenja rezistentnih sojeva *M. tuberculosis* (7).

### **3.5. KLINIČKA PREZENTACIJA**

#### **3.5.1. Latentna infekcija**

LBTI definirana je pozitivnim kožnim testom u asimptomatskih osoba kod kojih postoji sumnja na infekciju s *M. tuberculosis* (2). Kao jedini simptom može se javiti blaga vrućica na samom početku infekcije. RTG pluća kod ovih bolesnika je uredan (1). Na moguću LBTI treba posumnjati u one djece koja su bila izložena bolesniku zaraženom s *M. tuberculosis*, a ne pokazuju simptome (14).

U 40% djece LBTI prelazi u TBC, obično unutar 2-12 mjeseci, ali se aktivna bolest može javiti i nakon 2-3 godine (5,8). Brzom progresiji iz latentne u manifestnu infekciju su posebice sklona djeca u dobi ispod 5 godina zbog slabo razvijene stanične imunosti (5).



### 3.5.2. Primarna plućna tuberkuloza i komplikacije

Plućna TBC je najčešći oblik TBC u djece. Tipični simptomi su kronični, neprekidni kašalj u trajanju od 3 tjedna koji se ne povlači na simptomatsko liječenje, vrućica iznad 38°C te gubitak tjelesne mase ili zaostajanje u rastu. Mogu se javiti malaksalost, pospanost, umor, noćno znojenje i gubitak apetita. Kako se radi o nespecifičnim simptomima, oni sami ne mogu postaviti čvrstu sumnju na tuberkulozu (1,5,15,16).

Auskultacijom se mogu, ali ne moraju, naći znakovi upale pluća, najčešće bazalno. Ukoliko ne dođe do odgovarajućeg ograničenja upalne reakcije dolazi do zahvaćanja plućnog parenhima sa širenjem na pleuru i prodorom mikobakterija u pleuralni prostor. Razvija se tuberkulozni pleuritis. Obično je unilateralan te praćen pleuralnom boli. Ukoliko se razvije tuberkulozni pleuralni izljev, pri auskultaciji se može čuti tiši šum disanja (1,5,9). Pleuralna bol može se javiti i kod dobro ograničene upale ako se primarno žarište nalazi subpleuralno te dovodi do pleuritisa (17).

Iznimno može biti zahvaćen i perikard s razvojem perikarditisa. Perikarditis je praćen nespecifičnim simptomima poput malaksalosti i nepodnošenja napora dok je perikardijalna bol rijetka. Auskultacijom se čuje perikardijalno trenje i tiši srčani tonovi (16).

Primarna infekcija obično je praćena limfadenitisom, najčešće hilarnom limfadenopatijom. Često je ona asimptomatska te se vidi tek na slikovnim pretragama, no limfni čvorovi mogu narasti dovoljno veliki da uzrokuju kompresiju ili destrukciju bronha. Kompresija bronha može dovesti do atelektaza ili hiperventilacije, a klinički se očitovati kašljem, *wheezingom*, i drugim zvučnim fenomenima. Može se javiti dispneja (1,4,15). U ekstremnim slučajevima povećani limfni čvorovi mogu komprimirati ezofagus (1).

Primarno žarište može zahvatiti stijenku bronha te ju razoriti. Ovo može biti praćeno pražnjenjem sadržaja u bronh. Ulazak sadržaja u bronh može dovesti do opstrukcije bronha. Od simptoma prisutno je iskašljavanje gnojnog i/ili krvavog sadržaja (5,7).

Ukoliko dominira eksudativni tip upale, može doći do razvoja lobarne upale pluća. Ona može, ali ne mora, biti praćena regionalnim limfadenitisom. Kod opsežnog razaranja parenhima i kazeifikacije dolazi do likvefakcije kazeozne nekroze uz pražnjenje sadržaja u bronh, što može biti praćeno kašljem s krvavim iskašljajem (1,17).

Kao ekstrapulmonalna manifestacija primarne, nekomplikirane, plućne TBC može se javiti i nodozni eritem. Javljaju se bolni, tvrdi, lividni infiltrati na potkoljenicama. Promjera su 2-5 cm a nestaje tijekom 2-3 tjedna (4,18).

### **3.5.3. Diseminirana tuberkuloza**

Kod prodora procesa u plućnu venu ili limfne žile dolazi do rasapa mikobakterija i diseminirane tuberkuloze koja se naziva i milijarnom tuberkulozom. Prati ju pogoršanje općeg stanja, visoka vrućica i malaksalost. Javljaju se generalizirana limfadenopatija i hepatosplenomegalija. Ukoliko se ne liječi, javljaju se teški respiratorni simptomi uz dispneju i hipoksiju. Milijarna TBC često je praćena ekstrapulmonalnim oblicima TBC (1,10,17).

### **3.5.4. Tuberkuloza središnjeg živčanog sustava**

Najčešće je posljedica diseminirane infekcije te se javlja u oko 30% takvih bolesnika. TBC zahvaća moždani korteks, kao i meninge. Tipični simptomi i znakovi su povraćanje, mučnina, glavobolja te promijenjeni osjeti. Mogu se javiti i poremećaji stanja svijesti, nevoljkost te promjene u ponašanju (1,18). Zbog zahvaćenosti meningi mogu biti prisutni meningealni znakovi i rigidnost vrata. Ovisno o lokalizaciji žarišta, nije rijetkost naići na ispade kranijalnih živaca (19).

Žarište se često nalazi na bazi mozga gdje ometa tok likvora. Može dovesti do hidrocefalusa i povišenog intrakranijalnog tlaka. Zbog kompromitiranja krvnih žila, može doći do infarkta

mozga s neurološkim ispadima ovisno o lokalizaciji infarkta (19). Zbog lokalizacije infiltrata u subarahnoidalnom prostoru na bazi i u Sylvijevim fisurama, infarkti najčešće zahvaćaju područja opskrbe srednje cerebralne arterije te lateralne strijatelne arterije (1).

Kod TBC leđne moždine također dolazi do stvaranja izdašnog, subarahnoidalnog eksudata koji komprimira moždinu, otežava tok likvora te dovodi do demijelinizacije (1).

### **3.5.5. Ostali oblici ekstrapulmonalne tuberkuloze**

Ostali oblici ekstrapulmonalne TBC danas su iznimno rijetki zahvaljujući profilaksi, dijagnostici i liječenju tuberkuloze.

Koštano-zglobna tuberkuloza je kasna komplikacija diseminacije primarne plućne bolesti. Najčešće uzrokuje tuberkulozni spondilitis ili Pottovu bolest. Od zglobova najčešće zahvaća kukove i koljena (1). Ukoliko zahvaća zglobove, može uzrokovati artritis s posljedičnom ankilozom (4).

Gastrointestinalna i abdominalna TBC prezentira se kao TBC usne šupljine ili kao tuberkulozni enteritis. TBC usne šupljine je karakterizirana bezbolnim ulkusom na tonzili. Tuberkulozni enteritis je posljedica diseminirane infekcije a upala zahvaća područja Peyerovih ploča, crvuljak te limfne čvorove u mezenteriju. Simptomi su bol u trbuhu, proljev te gubitak na tjelesnoj masi (1,5).

TBC limfnih čvorova ili skrofuloza zahvaća vratne limfne čvorove. Limfni čvorovi su povećani, bezbolni i fiksirani. Koža iznad njih je crvena i otečena. Može, ali ne mora, biti prisutna fistula uz dreniranje sadržaja (1,5).

Tuberkuloza kože se javlja kao posljedica neliječene TBC bilo koje lokalizacije. Prezentira se papulonekrotičkim tuberkulidima promjera 0,5 do 1 cm, najčešće na licu ali se mogu javiti i na prsima te ekstenzornim stranama ekstremiteta (1).

### 3.6. DIJAGNOSTIKA TUBERKULOZE U PEDIJATRIJSKOJ DOBI

Dijagnostički postupak počinje postavljanjem sumnje na tuberkulozu. Može se raditi o sumnji na postojanje TBC ili LBTI (3). U oba je slučaja iznimno važna epidemiološka anamneza odnosno podatak o boravku u neposrednoj blizini s odraslim bolesnikom sa sumnjom na ili s potvrđenom tuberkulozom. U TBC treba dodatno sumnjati ukoliko se radi o djetetu s poremećajem stanične imunosti, primjerice kod djece koja imaju infekciju HIV (3,5,20).

Prema preporukama SZO pristup dijagnostici TBC u djece uključuje temeljitu anamnezu i klinički pregled, kožne testove poput tuberkulinskog testa, IGRA testove, RTG pluća, mikrobiološku pretragu dobivenih uzoraka te, po potrebi, dodatne pretrage u svrhu isključivanja ili potvrde tuberkuloze i testiranje na HIV ukoliko za to postoje indikacije (2,20). Treba naglasiti važnost mjerenja specifičnog IFN  $\gamma$ , molekularne metode laboratorijske dijagnostike, radioloških pretraga te patohistoloških pretraga (1,21).

Mikrobiološko testiranje u pedijatrijskoj dobi može predstavljati problem. Naime, djeca su sklona takozvanim paucibacilarnim oblicima bolesti, odnosno oblicima bolesti kod kojih je prisutan izrazito nizak broj uzročnika. Kod takvih oblika bolesti uzročnik se često ne može izolirati iz uzetih uzoraka (2). Ovakvih je 50% bolesnika pedijatrijske dobi te 75% bolesnika novorođenačke i dojenačke dobi (5). Kod ovih bolesnika bolest se dijagnosticira na temelju drugih kliničkih i dijagnostičkih kriterija. U brojne djece oboljele od TBC nikada ne dođe do laboratorijske, odnosno bakteriološke potvrde bolesti, a pogotovo kod djece u dobi ispod 5 godina (1,21).

Unatoč tome, poželjno je pokušati dobiti odgovarajući mikrobiološki uzorak za kultivaciju. Uz klasičnu laboratorijsku dijagnostiku danas su neizostavne molekularne metode dijagnostike, primarno metode amplifikacije poput lančane reakcije polimeraze, PCR. Veliki iskorak u brznoj dijagnostici tuberkuloze predstavilo je Xpert MTB/RIF test koji je uveden 2010. godine (6).

### 3.6.1. Postavljanje sumnje

Simptomi koji u djece mogu ukazivati na TBC su kašalj u trajanju dva tjedna ili duže, inapetencija, gubitak ili smanjeni prirast na težini, adinamija i nevoljkost te vrućica iznad 38°C (1,3). Ako za ove simptome nema drugoga kliničkog objašnjenja, te se ne povlače na konvencionalnu terapiju, a pogotovo uz anamnestički podatak o kontaktu s bolesnikom s TBC, treba posumnjati na tuberkulozu (20).

Od nespecifičnih nalaza mogu se naći povišena koncentracija CRP-a, monocitoza u diferencijalnoj krvnoj slici, ubrzana sedimentacija eritrocita, anemija i albuminoglobulinska inverzija (1,5).

Mogu biti prisutni i simptomi ekstrapulmonalne TBC ili komplikacija pulmonalne TBC. Najčešće se radi o TBC CNS-a te o zahvaćenosti pleure s pleuritisom i/ili izljevom. Znakovi diseminirane infekcije, osim zahvaćenosti ekstrapulmonalnih struktura, su naglo pogoršanje stanja, vrućica iznad 39°C i teži respiratorni simptomi poput dispneje ili hipoksije (1,20).

### 3.6.2. Tuberkulinski test

Kožni tuberkulinski test ne služi direktnom dokazivanju prisutnosti *M. tuberculosis* već ukazuje na prisutnosti specifične stanične imunosti koja se razvija nakon infekcije. Samim tuberkulinskim testom ne može se raspoznati radi li se o TBC ili LBTI (21). Postaje pozitivan 6-8 tjedana nakon izloženosti uzročniku (22).

Problem tuberkulinskog testa je što može davati lažno pozitivne rezultate kod djece koja su bila izložena netuberkuloznim mikobakterijama te kod djece cijepljene BCG-om (21). Kod novorođenčadi i dojenčadi koja nemaju razvijenu staničnu imunost, djece s prirođenim ili stečenim CD4+ imunodeficijencijama, djece na imunosupresivnoj terapiji ili s kroničnim ili

malignim bolestima, test može biti lažno negativan (4). Kako je kod ove djece rizik od teških oblika i brze progresije bolesti najveći, negativni tuberkulinski test se kod sumnje na tuberkulozu nikako ne smije uzeti kao kriterij za isključenje dijagnoze, već treba činiti daljnje pretrage (20).

Najčešće se izvodi takozvani Mantouxov test, odnosno test intradermalnom injekcijom. U Hrvatskoj se izvodi intradermalnim injiciranjem 0,1 mL otopine koja sadrži 2 IJ pročišćenog proteinskog derivata *M tbc* (PDD). Daje se u volarnu stranu lijeve podlaktice.(1) Ukoliko se injekcija ne može aplicirati u podlakticu, po smjericama SZO se može administrirati u stražnju stranu ramena (22).

Rezultat se očitava 48-72 sata nakon izvođenja testa jer je tada reakcija na vrhuncu (22). Kod pozitivne reakcije na mjestu injekcije PDD dolazi do induracije u promjeru 5 ili više milimetara, sa ili bez prisutnog crvenila. Induracija manja od 5mm smatra se negativnim testom. Kod indurata od 5 do 15 mm treba u obzir uzetu cjepni status djeteta. Treba znati s koliko doza je dijete cijepljeno, kada je cijepljeno, je li već prolazilo PPD test te imunosni status djeteta. U prve 2-3 godine nakon uspješnog cjepiva jednom dozom test može biti pozitivan, no nakon toga je negativan. Indurat od 15 i više mm se smatra pozitivnim rezultatom neovisno o cjepnom statusu djeteta (1).

Rezultati tuberkulinskog testa očitavaju se prema smjericama Američkog centra za kontrolu bolesti i Američke akademije za pedijatriju.

Induracija veća od 5 mm smatra se pozitivnom kod rizične djece. Drugim riječima to su djeca kod koje postoji anamnestički podatak o kontaktu ili klinička sumnja na tuberkulozu, imunosuprimirana djeca te djeca s imunodeficijencijama. Induracija veća od 10 mm smatra se pozitivnim testom kod djece sa sklonošću diseminaciji i kod djece s povećanom ekspozicijom, primjerice u djece koja dolaze iz endemičnih područja za tuberkulozu. Induracija veća od 15 mm se smara pozitivnom i ako nema nikakvih rizičnih faktora za tuberkulozu (1,21).

### 3.6.3. IGRA testovi

Igra testovi se temelje na mjerenju produkcije IFN- $\gamma$ . Drugim riječima ne radi se o izravnom već posrednom dokazivanju infekcije s *M. tuberculosis* (23). IFN- $\gamma$  se mjeri u limfocitima periferne heparinizirane krvi koji se prethodno inkubiraju 16 do 24 h s peptidima ESAT-6 (engl. *Early Secretory Antigenic Target-6*) i CFP-10 (engl. *Culture Filtrate Protein-10*) i protein Rv2654c koji se naziva u TB7.7 antigen, a koji su čimbenici virulencije *M. tuberculosis*, odnosno mikobakterija iz *M. tuberculosis* kompleksa. Te čimbenike većina sojeva *M. tuberculosis* proizvodi ali ga ne proizvode druge mikobakterije niti BCG (1,6). Zbog ovoga, za razliku od tuberkulinskog testa, IGRA testovi neće kod osoba koje su cijepljene ili onih zaraženih drugim mikobakterijama dati pozitivan rezultat (5). Pokazuju veću specifičnost od tuberkulinskog testa. Iznimku među netuberkuloznim mikobakterijama čine *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szullgai* i *Mycobacterium marinum*. Kod infekcije ovim mikobakterijama IGRA test može biti lažno pozitivan. (21,23).

Ovaj test je pozitivan i u osoba s LBTI i u bolesnika s aktivnom TBC. Samim poznavanjem rezultata testa ne možemo znati radili se o bolesniku s aktivnom bolesti ili s latentnom infekcijom već ih treba sagledavati u kontekstu bolesnika (21).

S obzirom da se IGRA testovi zasnivaju na funkciji stanične imunosti, ovo može predstavljati problem kod onih bolesnika koji imaju nedovoljno razvijenu ili oslabljenu staničnu imunost (21). To su mala djeca i dojenčad te djeca s imunodeficijencijama ili na imunosupresivnoj terapiji (5). IGRA testovi pokazali su se korisnima u detekciji tuberkuloze u djece starije od 4, odnosno starije od 2 godine (5). Kod djece mlađe od 5 godina IGRA testovi imaju sličnu osjetljivost kao i tuberkulinski test (24).

Najveći problem predstavljaju djeca mlađa od dvije godine jer kod njih testovi češće daju neodređeni rezultat ili lažno negativni rezultat (24,25). Problem je i dijagnostika kod djece s

oslabljenim CD4+ odgovorom, kao što su djeca s HIV infekcijom, kroničnim bolestima, malignim bolestima i nekim nekontroliranim kroničnim infekcijama. Kod njih testovi također češće budu neodređeni (21). Upravo su ove skupine najpodložnije brzom progresiji i diseminaciji bolesti (23). Kako IGRA testovi i navedenih skupina mogu dati lažno negativne rezultate, negativni rezultat ne može isključiti postojanje infekcije. Pozitivni rezultat predstavlja infekciju s *M. tuberculosis*. Stoga u ovih skupina i dalje treba učiniti IGRA test (21).

#### **3.6.4. Laboratorijska dijagnostika**

Bakteriološka potvrda i danas se smatra zlatnim standardom u dijagnostici TBC i LBTI, iako ne mora biti pozitivna u djece. Važni su zbog određivanja antibiograma, pogotovo na endemskim područjima visokorezistentne tuberkuloze. Danas se klasične laboratorijske tehnike nadopunjuju molekularnim metodama koje imaju veću osjetljivost od direktne mikroskopije iako i dalje nižu nego kulture (1,3,6,20).

##### **3.6.4.1. Klasična laboratorijska dijagnostika**

Dvije osnovne laboratorijske tehnike koje se koriste u dijagnostici tuberkuloze su izravna mikroskopija uzorka uz bojenje po Z-N i kultivacija uzorka (6).

Važno je pravilno uzimanje uzorka, uzimanje dovoljne količine uzorka te njegovo pravilno skladištenje i transport. Višekratno uzimanje povećava vjerojatnost dokaza. Preporuča se uzimanje tri uzorka, najbolje u tri uzastopna dana (6,26).

Kako se najčešće radi o sumnji na respiratornu tuberkulozu, najčešće se uzimaju uzorci iz respiratornih organa. Ovo kod djece školske dobi i adolescenata obično znači uzorak sputuma



(3,26). Kod mlade djece koja nemaju dovoljno jaku snagu iskašljaja za dobiti dovoljnu količinu uzorka, može se uzeti uzorak lavata želuca. U djece svih dobi može se uzeti uzorak inducirano iskašljaja ili duboki bris ždrijela (5). Ukoliko je potrebno može se bronhoskopski uzeti i uzorak bronhoalveolarnog lavata ili uzorak dobiven nazofaringealnom aspiracijom (26).

Kod diseminirane TBC uzimaju se i uzorci krvi, urina, likvora, koštane srži, pleuralnog punktata, punktata apscesa i bioptata limfnih čvorova (5). Uzorci likvora rijetko daju pozitivni rezultat jer u likvoru obično postoji nizak broj uzročnika (6).

Izravna mikroskopija uz bojenje po Z-N je najmanje osjetljiva metoda. Pozitivan nalaz se dobiva jedino ako je u 1mL uzorka prisutno  $10^4$  mikobakterija (6). Kod djece su česti paucibacilarni oblici bolesti te se tako acidorezistenti bacili kod mikroskopiranja na tri uzorka sputuma nalaze u oko 40-50% djece s sumnjom na tuberkulozu. Postotak je veći kod djece s izraženijim simptomima i raste čak do 77%. Pozitivan nalaz drugih oblika uzoraka, poput aspirata ili BAL-a je niži (26). Uzorci želučanog aspirata daju pozitivan nalaz razmaza u oko 10% slučajeva (5).

Kultivacija se vrši na krutim i tekućim podlogama. Od krutih podloga danas se koristi podloga po L-J. Tekuće se podloge koriste u sklopu automatiziranih sustava za dijagnostiku tuberkuloze. Kultivacija na krutim podlogama traje i do 6 tjedana, a na tekućim 2-3 tjedna (6). Uspijeva se dobiti pozitivna kultura u oko 30% djece kod koje se na kultivaciju šalje uzorak sputuma i oko 30-40% kod kultivacije uzorka dobivenih lavažom želuca (5).

Test osjetljivosti na antituberkulotike (ATL) je bitan za daljnje ordiniranje terapije. Potrebno ju je provesti nakon što se kultivacijom dobije izolat uzročnika (5,6).

Najširu primjenu ima metoda proporcije po Canettiju. Nakon 4 tjedna se uspoređuje rast kolonija na kontrolnim podlogama i onima u kojim se nalaze kritične koncentracije ATL. Ukoliko postoji rast na ATL podlozi veći od 1% u odnosu na kontrolu, soj se smatra rezistentnim (6). Broj slučajeva zaraze djece rezistentnim sojevima *M. tuberculosis* nije

značajno različit nego broj istih u odraslih (5). Na našem području visokorezistentni sojevi nisu česti te generalno ne predstavljaju problem (4).

Kod djece mlađe od 12 mjeseci se zbog podložnosti diseminiranim infekcijama preporuča i uzimanje uzorka moždanog likvora, čak i ako bolesnik nema neuroloških simptoma (1). Kod nepulmonalnih oblika bolesti, potrebno je uzeti uzorke iz svih sustava za koja se sumnja da su pogođena bolešću. Osim likvora to može uključivati uzorke koštane srži, krvi, urina, pleuralne tekućine te čak i tkivne uzorke poput uzorka tkiva limfnih čvorova (5,26).

#### **3.6.4.2. Molekularna dijagnostika**

Metode molekularne dijagnostike primjenjuju se za direktni dokaz u uzorcima, identifikaciju, genotipizaciju te određivanje gena odgovornih za rezistenciju. Osobito su korisne kod uzoraka s malim brojem uzročnika.

Tu se rabe amplifikacijske metode odnosno PCR i TMA. Amplifikacijskim metodama se detektiraju ribosomska RNA i DNA mikobakterija. Imaju nedostatke poput mogućnosti lažno pozitivnih rezultata pa te pretrage treba gledati u kontekstu kliničke slike i epidemiološke anamneze. Testovi su različito osjetljivi (6).

Važnu prekretnicu u dijagnostici donijelo je uvođenje takozvanog Xpert MTB/RIF testa 2010 godine (20). To je automatizirani dijagnostički test amplifikacije nukleinske kiseline, a omogućuje istodobnu brzu dijagnozu tuberkuloze i brzi test osjetljivosti na rifampicin. Glavna prednost ovoga testa je što se radi o brzom testu. Rezultate je moguće dobiti već unutar 2 sata (27). Xpert MTB/RIF Ultra je novija verzija testa (5,28).

Usporedno s konvencionalnim laboratorijskim metodama, Xpert MTB/RIF test pokazuje veću osjetljivost nego mikroskopiranje razmaza uzoraka, ali nižu osjetljivost nego kultivacija. Ovo se odnosi na sve vrste uzoraka, sputum, inducirani sputum, nazofaringealni aspirat te želučani

lavat. Zbog ovoga se negativan Xpert MTB/RIF ne može smatrati konačnim isključenjem dijagnoze, već sve uzorke treba istovremeno kultivirati (20,28-32).

Test ima visoku specifičnost. Pokazalo se da kod onih bolesnika kod kojih je TBC ili LBTI bakteriološki potvrđena je Xpert MTB/RIF u 95-100% slučajeva pozitivan što govori u prilog visoke podudarnosti konvencionalnih i molekularnih pretraga (30-32). Ukoliko je test pozitivan smatra se potvrdom infekcije (5,20).

SZO preporuča korištenje ovih testova na uzorcima sputuma, nazofaringealnog aspirata te želučanog aspirata u djece mlađe od 10 godina (5).

Po smjernicama SZO se Xpert MTB/RIF treba učiniti kod djece sa sumnjom na infekciju tuberkulozom, a test je primjenjiv na uzorcima sputuma, inducirano sputuma, nazofaringealnog aspirata te lavata želuca.

Xpert MTB/RIF test i dalje ne može zamijeniti bakteriološko testiranje. Osim što pokazuje manju osjetljivost od kulture, Xpert MTB/RIF omogućuje testiranje osjetljivosti samo na rifampicin, ali ne i na druge ATL. S obzirom da je potrebno odrediti osjetljivost soja *M. tuberculosis* na sve ATL, neovisno o rezultatu Xpert MTB/RIF, obavezno je istovremeno provesti kultivaciju uzročnika. (20).

### **3.6.5. Radiološke dijagnostičke metode**

RTG grudnih organa nezaobilazan je dio dijagnostike tuberkuloze, pogotovo kada se bolest ne može potvrditi laboratorijskim metodama (3). U pedijatrijskoj dobi su upravo radiološke pretrage često one kojima dolazi do potvrdne dijagnoze tuberkuloze (26). Traže se AP te lateralna projekcija pluća. Najčešće se nalazi primarno žarište zajedno s hilarnom limfadenopatijom, eventualno medijastinalnom ili subkarinalnom limfadenopatijom, bez zahvaćanja okolnog parenhima (5). Ukoliko je žarište subpleuralno, može biti praćeno lokalnim pleuritisom. U jednoj četvrtini slučajeva nalazi se više od jednog primarnog žarišta (1).

Zahvaćenost grudnih organa može se naći i u djece koja su asimptomatska te zbog toga, treba učiniti RTG grudnih organa i u asimptomatske djece (5).

Kod diseminirane infekcije, nalazi se tipični nalaz milijarne tuberkuloze sa sitnonodularnim uzorkom na RTG-u pluća (1). Ovakav nalaz je visoko sugestivan za TBC (20). Kod kompliciranijih slika bolesti s većom zahvaćenošću parenhima, destrukcijom bronha i uz izraženu kompresiju parenhima pluća, na RTG-u se mogu vidjeti atelektatična područja (5).

U adolescentskoj dobi, nalaz na radiogramu može nalikovati onome u odraslih bolesnika. Žarišta su češće u apikalnim dijelovima pluća, skloniji su pojavi pleuralnog izljeva i kavitacija nego mlađa djeca (4,33). Nalaz atelektaza je također češći u adolescentskoj dobi (20).

### **3.6.6. Dijagnostika ekstrapulmonalne tuberkuloze**

Ekstrapulmonalni oblici TBC javljaju se kod rizične djece kao posljedica diseminacije *M. tuberculosis* (5). Ovdje se ubraja i TBC pleure u obliku pleuritisa i tuberkuloznog izljeva koji se može javiti kod diseminirane infekcije, ali i kao posljedica komplikacije pulmonalne TBC (9). Najčešći ekstrapulmonalni oblici TBC danas su TBC pleure, limfnih čvorova i CNS-a, dok su abdominalni i koštani oblici TBC daleko rjeđi (5,20).

Kod dijagnoze pleuralnog izljeva u trećine bolesnika se uspije izolirati uzročnik (1). Uz sve do sada navedene testove, poput IGRA, mikrobioloških testova te Xpert MTB/RIF testa, treba učiniti i test na adenzin deaminazu. Određuje se koncentracija adenzin deaminaze u uzorku pleuralnog izljeva. Razina iznad 40 IU/L se smatra pozitivnim rezultatom i potvrdom pleuralne tuberkuloze (26). Na RTG-u će biti vidljiv pleuralni izljev, a u pleuralnoj tekućini će se pronaći limfocitna pleocitoza s povišenom koncentracijom proteina (1). Biopsijom i histološkom analizom pleure mogu se vidjeti granulomi (5).

Dijagnostika TBC CNS-a vrši se kod djece kod koje se sumnja na diseminiranu infekciju, djece s povećanim rizikom za diseminiranu infekciju, ukoliko već postoji klinička sumnja na TBC

CNS-a te u dojenačkoj i novorođenačkoj dobi jer su djeca te dobi posebno sklona TBC CNS-a (1,5). Kod sumnje na TBC CNS-a obvezno je učiniti pregled likvora. Nalazi se pleocitoza s 10 do 500 stanica u mm<sup>3</sup>, uz limfocitnu predominaciju. Uz to se vide hipoglikorahija, proteinorahija te hipoklorahija (26). Nalaz bacila u razmazu likvora kod tuberkuloznog meningitisa je pozitivan u 20 do čak 90% slučajeva (19). Neki izvori, doduše, navode da je likvor osjetljiv uzorak te da se pozitivni nalaz razmaza nalazi u manje od 30% slučajeva (6, 34). Kultivacijom se također ne dobivaju uvijek pozitivni nalazi. Različiti izvori navode pozitivne nalaze u 19 pa sve do 85% slučajeva. Uglavnom se govori da se pozitivne kulture dobiju u manje od 50% slučajeva kliničke prezentacije tuberkuloznog meningitisa (19, 34).

Kod sumnje na TBC CNS-a potrebno je učiniti CT glave (34). Na CT-u se nalaze lezije u bazalnom području mozga, znakovi ishemije ili čak manji infarkti, hidrocefalus te tuberkulomi. MR mozga se pokazao boljom metodom za dijagnostiku tuberkuloznog meningitisa, a pogotovo uz primjenu MR-angiografije koja omogućuje bolju lokalizaciju lezija i infraciranih područja (19).

#### 4. RASPRAVA

Kao što je navedeno više puta u radu, glavnu problematiku i specifičnost dijagnostike tuberkuloze u djece predstavljaju učestalost paucibacilarnih oblika bolesti odnosno infekcije te nedovoljna osjetljivost testova. TBC i LTBI ostaju često bakteriološki nepotvrđene. Kožni tuberkulinski test i IGRA testovi također mogu biti lažno negativni. Češće su lažno negativni kod djece sa slabije razvijenom staničnom imunosti. To mogu biti djeca koja imunost nisu razvila zbog niske životne dobi ili prirođenih imunodeficijencija, ona koja imaju stečene imunodeficijencije, podliježeće kronične bolesti ili su na imunosupresivnoj terapiji. Kako su ta djeca istovremeno sklonija diseminaciji uzročnika i razvitku kompliciranih oblika bolesti, kod njih dijagnostici treba pristupiti s posebnim oprezom. Negativni IGRA testovi i tuberkulinski test ne mogu sami isključiti tuberkulozu te se treba pristupiti drugim metodama dijagnostike. Primarno se radi o kliničkoj te o laboratorijskoj dijagnostici. Negativni Xpert MTB/RIF nalaz također sam ne isključuje TBC niti LBTI. Iako se mikrobiološka dijagnostika smatra zlatnim standardom dijagnostike tuberkuloze, negativni nalaz razmaza sputuma niti negativna kultura ne isključuju TBC niti LBTI kada postoji klinička sumnja na bolest ili anamnestički podatci o izloženosti uzročniku. Ukoliko postoji sumnja, treba bez čekanja bakteriološke potvrde započeti s liječenjem. Ovo je posebice slučaj kod kliničke sumnje na teške oblike bolesti s teškim posljedicama poput TBC CNS-a kod kojih je posebice rijedak bakteriološki dokaz bolesti a posljedice i sekvele mogu dovesti do teških invaliditeta.

Dijagnostika LBTI predstavlja dodatni izazov zato jer kod LBTI često postoji još niža koncentracija uzročnika nego kod TBC. LBTI je teže bakteriološki dokazati. S obzirom da je LBTI asimptomatsko stanje, dijagnoza se često postavlja na temelju anamnestičkih podataka te pozitivnog tuberkulinskog i/ili IGRA testa.

U dijagnostici TBC i LBTI vidljiva je važnost uzimanje dobre anamneze, dobro učinjenog fizikalnog pregleda te vještina kliničara u postavljanju dijagnoze na temelju kliničkih kriterija

poput simptomatologije i radioloških nalaza koji i danas čine temelj dijagnostike TBC u pedijatrijskoj dobi.

## 5. ZAKLJUČAK

U razvijenim zemljama tuberkuloza više ne predstavlja jednaki zdravstveni problem kao u prošlosti. Incidencija LBTI i TBC je niža, a pogotovo incidencija diseminiranih i kompliciranih oblika bolesti. Unatoč tome, tuberkuloza u pedijatrijskoj dobi i dalje predstavlja dijagnostički izazov. Niti jedna dijagnostička metoda u dijagnozi tuberkuloze u djece nije se pokazala sasvim pouzdanom. Zbog nedovoljne osjetljivosti neizravnih testova u imunokompromitiranih bolesnika te nedovoljne osjetljivosti laboratorijskih i mikobakterioloških pretraga u općoj pedijatrijskoj populaciji i dalje se veliki fokus mora staviti na anamnestičke podatke te kliničku sliku bolesnika. Pravilno liječenje tuberkuloze i dobar ishod ovise o ispravnoj i pravovremenoj dijagnostici.



## 6. SAŽETAK

Tuberkuloza je kronična infektivna bolest koju karakterizira granulomatizni tip upale. Može se javiti kao latentna infekcija, LTBI ili aktivna bolest, TBC. Najčešće zahvaća pluća, ali može zahvatiti sve organe u tijelu. Diseminiranoj infekciji posebno su sklona djeca ispod 12 mjeseci starosti te imunokompromitirana djeca. U pedijatrijskoj dobi česti su paucibacilarni oblici zbog čega dijagnostika tuberkuloze u djece predstavlja dijagnostički izazov. U dijagnostici važni su anamneza, fizikalni pregled, tuberkulinski test, IGRA testovi, konvencionalna bakteriološka dijagnostika, novije molekularne metode poput Xpert MTB/RIF testa te radiološke slikovne metode. Kod djece često tuberkuloza ne može biti potvrđena bakteriološki, bilo konvencionalnim ili molekularnim metodama, već se radi o kliničkoj dijagnozi temeljenoj na anamnestičkim podacima, fizikalnom pregledu te radiološkim nalazima. Pravovremena dijagnostika tuberkuloze važna je zbog prevencije komplikacija, dieseminacije bolesti te radi mogućnosti pravovremenog i ciljanog liječenja.

## **7. SUMMARY**

Tuberculosis is a chronic infectious disease characterized by a granulomatous type of inflammation. It can occur either as a latent infection, LTBI or active disease, TB. It most commonly affects the lungs but can affect all organs in the body. Children under 12 months of age and immunocompromised children are particularly prone to disseminated infection. Paucibacillary forms are common at paediatric age, which is why the diagnosis of tuberculosis in children is a diagnostic challenge. Anamnesis, physical examination, tuberculin test, IGRA tests, conventional bacteriological diagnostics, newer molecular methods such as Xpert MTB / RIF test and radiological imaging methods are important in diagnostics. In children, tuberculosis often cannot be confirmed bacteriologically, either conventionally or molecularly, but is a clinical diagnosis based on anamnestic data, physical examination, and radiological findings. Timely diagnosis of tuberculosis is important for the prevention of complications, dissemination of the disease and for the possibility of timely and targeted treatment.

## 8. LITERATURA

1. Mardešić i sur. Pedijatrija. Osmo, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Školska knjiga, 2016.
2. Ministarstvo zdravlja i socijalne skrbi Republike Hrvatske. Naputak za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. Zagreb; 2012. U: NN 83/2012 (23.7.2012.) [Citirano: 1.6.2022]  
Dostupno na: [Naputak za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze \(nn.hr\)](#)
3. Ministarstvo Zdravstva Republike Hrvatske. Programske smjernice za suzbijanje i sprečavanje tuberkuloze. [Citirano: 12.5. 2022] Dostupno na: [Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske - Programske smjernice za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze \(gov.hr\)](#)
4. Begovac Josip i sur. Klinička infektologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2019.
5. Adams V. Lisa, Starke R Jeffrey. Tuberculosis disease in children. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 14.5. 2022]  
Dostupno na: [Tuberculosis disease in children - UpToDate](#)
6. Kalenić i sur. Medicinska Mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada. 2013
7. Brooks, Geo; Carroll, Karen; Butel, Janet; Morse, Stephen; Mietzner, Timothy, Jawetz, Melnick, Adelberg Medicinska mikrobiologija, dvadeset šesto američko izdanje/prvo hrvatsko izdanje. Split: Placebo d.o.o., 2015
8. Riley Lee W. Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 19.5. 2022] Dostupno na: [Tuberculosis: Natural history, microbiology, and pathogenesis - UpToDate](#)
9. Merino JM, Carpintero I, Alvarez T, Rodrigo J, Sánchez J, Coello JM. Tuberculous pleural effusion in children. Chest Journal [Internet]. 1999 Jan;115(1):26-30 [Citirano 19.5.2011]  
Dostupno na: [Tuberculous Pleural Effusion in Children - CHEST \(chestnet.org\)](#)

10. Bernardo John, Epidemiology and pathology of miliary and extrapulmonary tuberculosis. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 19.5. 2022] Dostupno na: [Epidemiology and pathology of miliary and extrapulmonary tuberculosis - UpToDate](#)
11. Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, Denholm JT. Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection . . . 15%? Chest Journal [Internet] 2016 Feb;149(2):516-525. Dostupno na: [Risk of Active Tuberculosis in the Five Years Following Infection . . . 15%? - CHEST \(chestnet.org\)](#)
12. Creval van Reinout, Ottenhoff H.M. Tom, Meer van der W.M. Jos. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis. ASM Journals. Clinical Microbiology Reviews. [Internet]. 01 April 2002 Vol. 15, No. 2. [Citirano: 19.5. 2022]. Dostupno na: [Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis | Clinical Microbiology Reviews \(asm.org\)](#)
13. Riley Lee W. Immunology of tuberculosis. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 19.5. 2022] Dostupno na: [Immunology of tuberculosis - UpToDate](#)
14. Adams V Lisa, Starke R Jeffrey. Latent tuberculosis infection in children. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 25.5. 2022] Dostupno na: [Latent tuberculosis infection in children - UpToDate](#)
15. Thomas TA. Tuberculosis in Children. Pediatr Clin North Am. 2017;64(4):893-909. doi:10.1016/j.pcl.2017.03.010
16. Stout Jason. Tuberculous Pericarditis. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 25.5. 2022]. Dostupno na: [Tuberculous pericarditis - UpToDate](#)
17. MSD priručnik dijagnostike i terapije. [Internet] Placebo d.o.o. SPLIT. 2014. [Citirano 26.5. 2022.], Dostupno na: [MSD priručnik dijagnostike i terapije: Tuberkuloza \(placebo.hr\)](#)

18. Robert C. Tasker, Robert J McClure, Carlo L. Acerini; Oxford Handbook of Paediatrics. 2nd edition. 2013; Oxford University Press
19. Muzumdar D, Vedantam R, Chandrashekhar D. Tuberculosis of the central nervous system in children. Childs Nerv Syst. 2018 Oct;34(10):1925-1935. doi: 10.1007/s00381-018-3884-9. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29978252. Dostupno na: [Tuberculosis of the central nervous system in children | SpringerLink](#)
20. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014. Diagnosis of TB in children. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK214442/>
21. Nolt Dawn, Starke R Jeffrey. Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment. Pediatrics. Internet] 2021. 148 (6). American Academy of Pediatrics. [Citirano: 2.6.2022.] Dostupno na: [Tuberculosis Infection in Children and Adolescents: Testing and Treatment | Pediatrics | American Academy of Pediatrics \(aap.org\)](#)
22. Pahal P, Sharma S. PPD Skin Test. [Updated 2022 Jan 24]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. [Citirano: 2.6.2022.] Dostupno na: [PPD Skin Test - StatPearls - NCBI Bookshelf \(nih.gov\)](#)
23. Tićac Brigita, Mahmić Sabrina, Barac Sandra, Rožmanić Vojko. Primjena testa otpuštanja interferona gama (IGRA) u imunodijagnostici tuberkuloze. Medicina [Internet] 2015.51(2). [Citirano: 2.6. 2022] Dostupno na: [Primjena testa otpuštanja interferona gama \(IGRA\) u imunodijagnostici tuberkuloze \(srce.hr\)](#)
24. Ge L, Ma JC, Han M, Li JL, Tian JH. Interferon- $\gamma$  release assay for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection in children younger than 5 years: a meta-analysis. Clinical Pediatrics [Internet] 2014. 53 (13). [Citirano: 2.6.2022.] Dostupno na: [Interferon- \$\gamma\$  Release Assay for the Diagnosis of Latent Mycobacterium tuberculosis Infection in](#)

[Children Younger Than 5 Years: A Meta-Analysis - Long Ge, Ji-Chun Ma, Min Han, Jin-Long Li, Jin-Hui Tian, 2014 \(sagepub.com\)](#)

25. Debord C, De Lauzanne A, Gourgouillon N, Guérin-El Khourouj V, Pédrón B, Gaudelus J, Faye A, Sterkers G. Interferon-gamma release assay performance for diagnosing tuberculosis disease in 0- to 5-year-old children. *Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]. 2011 Nov;30(11). [Citirano: 2.6.2022.] Dostupno na: [Interferon-gamma Release Assay Performance for Diagnosing Tu... : The Pediatric Infectious Disease Journal \(lww.com\)](#)
26. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E i sur. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*.8.12.2016.. [Citirano: 2.6.2022.] 2017. 64 (2):1-33. Dostupno na: [Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children - PubMed \(oup.com\)](#)
27. cdc.gov. [Internet] A New Tool to Diagnose Tuberculosis:The Xpert MTB/RIF Assay. U: Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. [Ažurirano: 4.5.2016. ; citirano: 3.6.2022.] Dostupno na: [Fact Sheets \[Testing and Diagnosis | A New Tool...Xpert MTB/RIF Assay | TB | CDC](#)
28. Kay AW, González Fernández L, Takwoingi Y, Eisenhut M, Detjen AK, Steingart KR, i sur. Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children. U: *Cochrane Database Syst Rev*. 2020. [Internet] 27.8.2020. [Citirano: 3.6.2022.] Dostupno na: [Xpert MTB/RIF and Xpert MTB/RIF Ultra assays for active tuberculosis and rifampicin resistance in children - Kay, AW - 2020 | Cochrane Library](#)

29. Zar, Heather J i sur. Rapid molecular diagnosis of pulmonary tuberculosis in children using nasopharyngeal specimens. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet] 2.6.2012. [Citirano: 3.6.2022.] 2012. 55(8): 1088–1095. Dostupno na: [Rapid Molecular Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis in Children Using Nasopharyngeal Specimens - PMC \(nih.gov\)](#)
30. Chilukutu L, Chabala C, Kasonde R, Mulota P, Mzyece J, Chomba M, i sur. Assessment of the Xpert MTB/RIF assay for diagnosis of tuberculosis with gastric lavage aspirates in children in sub-Saharan Africa: a prospective descriptive study. *Lancet Infect Dis.* [Internet] 5.11.2012. [Citirano: 4.6.2022.] 2013. 13(1):36-42. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23134697/>
31. Brent, A.J., Mugo, D., Musyimi, R. et al. Bacteriological diagnosis of childhood TB: a prospective observational study. *Sci Rep* 7, 11808 (2017). Dostupno na: [Bacteriological diagnosis of childhood TB: a prospective observational study | Scientific Reports \(nature.com\)](#)
32. Detjen, Anne K et al. “Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis.” *The Lancet. Respiratory medicine* vol. 3,6 (2015): [Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review and meta-analysis - PMC \(nih.gov\)](#)
33. Bernardo, John. *Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults*. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 3.6.. 2022] Dostupno na: [Diagnosis of pulmonary tuberculosis in adults - UpToDate](#)
34. Garg Kumar Ravindra. *Tuberculous meningitis: Clinical manifestations and diagnosis*. U: UpToDate, Barbieri RL ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2022. [Citirano: 3.6.. 2022] Dostupno na: [Tuberculous meningitis: Clinical manifestations and diagnosis - UpToDate](#)





## 9. ŽIVOTOPIS

Elena Nojković rođena je 17.7.1907. godine u Rijeci. Nakon završene OŠ Kozala u Rijeci, 2012 upisuje smjer prirodoslovne gimnazije u Prirodoslovnoj i grafičkoj školi Rijeka. Tijekom školovanja sudjelovala je natjecanjima iz prirodnih znanosti te je 2014 sudjelovala na državnom natjecanju iz biologije. 2016 godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine.

Od 2014 godine do 2018 godine je preko udruge Portić volontirala kao pripovjedačica priča na klinici za pedijatriju Kantrida. Za vrijeme pandemije COVID je u razdoblju od prosinca 2020 do ožujka 2021 volontirala na COVID odjelima. Od 2020 volontira u sklopu udruge LORI, a od 2021 je članica LORI grupe mladih. Za vrijeme ljetnih praznika radila je u ugostiteljstvu.