

PROBLEMATIKA DIAGNOSTIKY UROGENITÁLNÍ TUBERKULÓZY VE VZTAHU K LEGISLATIVĚ

MUDr. Miluška Ptáková, CSc.¹, MUDr. Jozef Klamo², prof. MUDr. Jan Dvořáček, DrSc.¹

¹Urologická klinika Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

²I. Klinika tuberkulózy a respiračních nemocí Všeobecné fakultní nemocnice a 1. LF UK v Praze

V posledních letech zaznamenáváme narůstající výskyt urogenitální tuberkulózy. Autoři podávají informaci o vyšetřovacích metodách a laboratorní diagnostice tohoto onemocnění. Na základě vlastních zkušeností předkládají algoritmus, podle něhož lze řešit konkrétní situace ve vztahu ke stávající legislativě.

Klíčová slova: urogenitální tuberkulóza, *Mycobacterium tuberculosis* komplex, mikrobiologická laboratorní diagnostika, molekulárně-biologické metody, kultivační metody, legislativa.

PROBLEMS OF DIAGNOSTIC OF THE UROGENITAL TUBERCULOSIS REGARDING LEGISLATION

An increasing number of cases of the urogenital tuberculosis is registered in the last years. The authors present actual information concerning examination methods and laboratory diagnostic of this disease. Based on their own experiences, an algorithm is presented, that enables to solve specific situations related to the present legislation (Law No. 258/2000 of Collection of Laws. and Notice No. 440/2000 of the Ministry of Health).

Keywords: urogenital tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis* complex, microbiological laboratory diagnostic, molecular-biological methods, cultivation methods, legislation.

Úvod

Tuberkulóza urogenitálního traktu (dále U-TBC) nabývá v současné době na významu, neboť v urologické praxi se s tímto onemocněním setkáváme stále častěji, zejména u pacientů s oslabenou imunitou a u pacientů s AIDS. Vyjmečně jsou močové cesty postiženy primárně, většinou jde o sekundární onemocnění, které vzniká po mnoha letech i po vyléčené primární plicní nebo jiné tuberkulóze. Šířit se může hematogenní, méně často lymfogenní cestou ze vzdálených ložisek plicních nebo kostních. Infikován může být kterýkoliv orgán urogenitálního traktu, zpravidla jsou to parenchymatózní orgány: ledviny, prostata nebo nadvarlata. Z těch je možné šíření descendentní nebo ascendentní cestou na další úseky urogenitálního ústrojí. Tuberkulóza urogenitálního traktu může proběhnout vzácně jako součást akutní miliární tuberkulózy při celkovém hematogenním rozsevu. Většinou však probíhá chronicky, kdy rozvoj tuberkulózy a následně klinických příznaků je dlouhodobý a plíživý a diagnostika obtížná (1). Mikrobiologická diagnostika mykobakterií je jedním ze základních prvků při stanovení diagnózy tuberkulózy. Přestože byly vyvinuty vysoce specifické molekulárně-biologické metody průkazu nukleových kyselin komplexu *Mycobacterium tuberculosis*, zůstává i nadále kultivační vyšetření prvořadým testem laboratorní diagnostiky.

Cílem tohoto sdělení je předložit možnosti mikrobiologické diagnostiky a upřesnit interpretaci získaných výsledků, což má význam nejen pro včasnou a účinnou terapii, ale i pro následný postup daný současnou legislativou.

Vznikne-li podezření na onemocnění U-TBC, je nutné komplexní vyšetření pacienta, které by mělo zahrnovat vyšetření klinické i laboratorní.

Klinické vyšetření

- důkladná anamnéza směřující ke zjištění, zda pacient v minulosti neprodělal či nepřišel do kontaktu s tuberkulózou, zejména v rodinném prostředí, na pracovišti, ale i jinde; důležitou součástí anamnézy je i zjištění, zda pa-

cient nemá subfebrilie, noční pocení nebo nevysvětlitelný úbytek na váze

- kompletní urologické vyšetření včetně vylučovací urografie a cystoskopie
- RTG plic
- tuberkulínový test (Mantoux)
- biochemické vyšetření, sedimentace krve, krevní obraz, C-reaktivní protein
- histologické vyšetření odebraného biologického materiálu (tkáni), pokud lze takový materiál získat
- laboratorní vyšetření k průkazu mykobakterií v biologickém materiálu z urogenitálního traktu.

Laboratorní průkaz mykobakterií (2)

Pro laboratorní průkaz mykobakterií z urogenitálního traktu se odebírá moč, na základě symptomů a předpokládané lokalizace též prostatický sekret, ejakulát, punktát, výtěry z píštělí, hnis a tam, kde je to možné též biotický materiál.

Moč

K vyšetření se odebírá ranní moč ze střední porce anebo moč cévkovaná v množství 30–50 ml. Odběr se provádí do sterilní zkumavky se širokým hrdlem několik dní po sobě (5–10×). Vzhledem k tomu, že jsou mykobakterie vylučovány do moči intermitentně, vyšetření většího počtu vzorků zvyšuje pravděpodobnost jejich zachytu.

Prostatický sekret, výtěry z píštělí, hnis

Odebírají se laryngeálními sondami zvlhčenými ve sterilní destilované vodě.

Ejakulát

Odebírá se do sterilních širokohrdých zkumavek.

Punktát a jiné tekuté materiály (obsah cysty)

V množství 3–5 ml se odebírá sterilní injekční soupravou, která může být použita i k transportu.

Bioptický materiál

Odebírá se do sterilní nádoby (asi 2 cm³). Nesmí být přidán žádný fixační ani konzervační prostředek.

Nutnou součástí odebraného a řádně označeného biologického materiálu je vyplněný průvodní list - žádanka ke každému vzorku. V ní musí být zaznamenány všechny náležitosti týkající se pacienta, diagnózy a antibiotické terapie, včetně identifikace zdravotnického zařízení, jména lékaře a telefonu, kam se má sdělit výsledek. Samozřejmostí je zabezpečení materiálu i průvodního listu před znehodnocením a kontaminací při manipulaci se vzorkem i během transportu do laboratoře. Odebrané biologické vzorky se dopraví ihned do mykobakteriologické laboratoře nebo se uchovávají v lednici při 2–4 °C, nejdéle však 72 hod..

Metody průkazu mykobakterií v biologickém materiálu (2)

- Mikroskopické vyšetření je rychlá orientační metoda, která s pomocí speciálních barvicích technik prokazuje přítomnost acidorezistentních tyčinek (ART). V moči se běžně neprovádí pro možnost záměny patogenních a saprofytických mykobakterií.
- Molekulární biologické metody Gen-Probe, PCR (Polymerase Chain Reaction) nebo LCR (Ligase Chain Reaction) jsou rychlé diagnostické metody, pomocí kterých lze získat výsledek během šesti až osmi hodin. Tyto vysoce citlivé metody prokazují nukleové kyseliny (RNA, DNA) mykobakterií – *Mycobacterium tuberculosis* komplexu (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum* a *M. microti*). Lze s nimi detekovat 1–10 mykobakteriálních buněk v 1 ml materiálu. Těmito metodami mohou být prokázána mrtvá i živá mykobakteria, a tudíž neposkytují informaci o tom, zda pacient má aktivní tuberkulózu. **!!! Tato vyšetření musí být vždy doplněna mikroskopickým a kultivačním vyšetřením !!!**
- Kultivační vyšetření trvající šest až devět týdnů je vyšetřením, které při pozitivním výsledku prokazuje přítomnost živých mykobakterií v biologickém materiálu pacienta a je důkazem, že pacient má aktivní tuberkulózu.
- Nověji byly vyvinuty urychlené kultivační metody, založené na průkazu metabolických produktů (radioizotopem značený ¹⁴CO₂, změny pH půdy, změna barvy indikátorů, aj.) rostoucích mykobakterií v tekutých kultivačních médiích, které při velkém množství mykobakterií v biologickém materiálu mohou poskytnout pozitivní výsledek během několika málo dní (např. BACTEC, MB/BacT, aj.). Při malém množství bakterií či jejich nepřítomnosti je však nutné vyčkat na výsledek, stejně jako při kultivačním vyšetření, šest týdnů. **I tyto metody je vždy nutné doplnit mikroskopickým a kultivačním vyšetřením.**

Pozitivní nález hlásí mykobakteriologická laboratoř telefonicky lékaři, který vyšetření objednával.

Legislativa (3, 4)

Zákon o ochraně veřejného zdraví č. 258/2000 Sb. (§62) a prováděcí předpis č. 440/2000 MZd. ukládá zdravotnickým

zařízením při zjištění infekčního onemocnění, při podezření na takové onemocnění či úmrtí na ně, při vylučování původců infekčních onemocnění nebo když se o těchto skutečnostech dozví, povinnost hlášení orgánu ochrany veřejného zdraví (OOVZ) (hygienická stanice), příslušnému podle místa činnosti a provedení prvních nezbytných opatření k zamezení šíření onemocnění, včetně odběru biologického materiálu a jeho vyšetření. Způsob hlášení je upraven vyhláškou. Hlášení provádí lékař, který onemocnění diagnostikoval.

Další opatření pak provádí osoba poskytující zdravotní péči dle pokynu **orgánu ochrany veřejného zdraví**. Při výskytu tuberkulózy zákon (§45, odst. 3) stanovuje povinnost zdravotnických zařízení nařídit izolaci pacienta na oddělení tuberkulózy a pacienti jsou povinni se léčení podrobit (3, 4).

Diskuze

Vzhledem k tomu, že laboratorní diagnózu U-TBC lze s jistotou stanovit až na základě pozitivního výsledku kultivačního vyšetření mykobakterií v moči nebo jiném materiálu z urogenitálního traktu nebo na základě pozitivního výsledku histologického vyšetření z bioptického materiálu, vznikají mnohdy pochybnosti o tom, jak postupovat do doby, než je takový výsledek získán, což může trvat až devět týdnů.

Molekulární metody jsou rychlé metody průkazu, které však nic neříkají o tom, zda se jedná o právě probíhající akutní onemocnění, neboť detekují nukleové kyseliny nejen ze živých, ale i mrtvých mykobakterií (2). Největší problémy činí interpretace takových nálezů v moči. Při pozitivitě molekulárních metod z jiných materiálů urogenitálního traktu (absces, obsah cysty, sekret z píštěle aj.) pak jistě stoupá, s ohledem na vysokou citlivost těchto metod, pravděpodobnost, že se jedná o U-TBC a následná epidemiologická i terapeutická opatření by měla toto respektovat.

Na základě výše uvedených skutečností nelze tedy pacienta s pozitivním průkazem mykobakterií molekulárními metodami (PCR, LCR) zejména v moči považovat za prokazatelně nemocného U-TBC. Kromě toho metody PCR, LCR prokazují genetický materiál *Mycobacterium tuberculosis* komplexu (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* BCG, *M. africanum* a *M. microti*) (2). Ostatní klinicky více či méně významná či saprofytická mykobakteria lze prokázat pouze kultivačně. Totéž platí pro identifikaci mykobakterií komplexu *M. tuberculosis*. Z těchto důvodů je vždy souběžně zakládáno kultivační vyšetření a mikroskopický preparát. Protože klasická kultivace je dlouhodobá, určitým řešením je využití urychlených kultivačních metod, které v případě positivity mohou poskytnout výsledek během 2–10 dnů (2). Přesto je nutné výsledky získané rychlými metodami vždy hodnotit s ohledem na další v úvodu uvedená vyšetření, a především pak na klinický stav pacienta, který by měl být hlavním vodítkem do doby získání validního výsledku laboratorního vyšetření. Je nutné mít na paměti, že takový pacient může být nemocný tuberkulózou, měl by být tedy řádně komplexně vyšetřen, aby mohl být adekvátně léčen a mohla být přijata potřebná epidemiologická opatření. Na druhé straně nemusí být nemocný a v tom případě žádná opatření nejsou nutná. Tuberkulóza je onemocnění, které podléhá ze zákona povinnému postupu, aniž by tento zákon rozlišoval

klinické formy onemocnění a tím mohou pochybnosti dále narůstat. Řeší-li se konkrétní pacient, který ještě k tomu může být nejen ambulantní, ale dokonce hospitalizován v „naší“ nemocnici, vzniká téměř nerudový problém, kam s ním. Navíc jediná specializovaná léčebna pro U-TBC v celé České republice je v Jevíčku a je určena pro pacienty s potvrzenou diagnózou tuberkulózy. Není pochyb, že nikdo z klinických pracovníků neváhá nad rozhodnutím, jaká vyšetření či jaký materiál u konkrétního pacienta odebrat, ale jak sklonit další postup se zákonem, když zdravotnické zařízení nemá prakticky žádné pravomoci, je bez návodu složité. A pokud pacient, jakožto svéprávný a svobodný občan, nechce lékaře poslechnout, vznikají mnohdy situace, které lékař neumí, ale musí řešit, aby se nedostal do rozporu se zákonem.

Na základě vlastních zkušeností jsme se proto rozhodli předložit odborné veřejnosti doporučení jak postupovat, když máme pacienta se suspektu či diagnostikovanou urogenitální tuberkulózou.

Doporučený postup

- vždy provést výše uvedená klinická vyšetření včetně odběru biologického materiálu pro laboratorní mykobakteriologické, případně histologické vyšetření
- vždy kontaktovat specialistu pro U-TBC v daném regionu
- vždy kontaktovat orgán ochrany veřejného zdraví v daném regionu (hygienickou službu)
- v nemocničním zařízení kontaktovat klinického a nemocničního hygienika
- všechna epidemiologická opatření včetně hlášení provádět v souladu s platnou legislativou.

Opatření při podezření na U-TBC před získáním výsledku kultivačního nebo histologického vyšetření

Do doby získání pozitivního výsledku kultivačního vyšetření či histologického vyšetření nutno postupovat na základě zjištěných skutečností a klinického stavu pacienta:

- Při dobrém klinickém stavu (nebo bez jakýchkoliv klinických projevů svědčících pro TBC) a bez tuberkulózy v anamnéze, pouze při pozitivitě Gen-Probe, PCR nebo LCR v moči, předat pacienta k dalšímu sledování eventuálně léčbě do péče specialistovi pro U-TBC a potřebná epidemiologická opatření provádět vždy ve spolupráci s OOVZ.
- Vznikne-li podezření z onemocnění U-TBC na základě zjištěných skutečností, jako je např. kachektizace, subfebrilie, úbytek váhy apod. a při současné pozitivitě

molekulárně genetických metod (Gen-Probe, PCR, LCR) nařídít izolaci pacienta a po konzultaci se specialisty na tuberkulózu i hospitalizaci na oddělení tuberkulózy a respiračních nemocí (TRN) v daném regionu (ve vyčleněném pokoji pro urogenitální TBC) nebo v léčebně U-TBC v Jevíčku, avšak vždy po předchozí telefonické domluvě s touto léčebnou. Potřebná epidemiologická opatření provádět vždy ve spolupráci s OOVZ. Pacienta je nutné dopravit na místo určení infekční sanitou.

Opatření při kultivačně nebo histologicky prokázané U-TBC

Vzhledem k tomu, že tuberkulóza je v seznamu infekčních onemocnění, při nichž se nařizuje izolace v lůžkových zařízeních léčebně preventivní péče a jejichž léčení je povinné (povinná izolace a léčení na infekčním oddělení), další opatření bez ohledu na klinický stav musí být prováděny v souladu s platnou legislativou (3, 4).

- předat pacienta do péče specialistovi pro U-TBC, který zajistí hospitalizaci, terapii a ve spolupráci s OOVZ potřebná epidemiologická opatření. Izolace a hospitalizace musí být na příslušném oddělení TRN (ve vyčleněném pokoji) nebo v léčebně U-TBC v Jevíčku, avšak vždy po předchozí telefonické domluvě s touto léčebnou. Pacienta je nutné dopravit na místo určení *infekční sanitou*.

V případech, kdy je důvodné podezření z onemocnění tuberkulózou nebo je toto onemocnění jednoznačně diagnostikováno a *pacient odmítá spolupracovat, pak je nezbytné zavolat policii*.

Závěr

Přestože specialisté na tuberkulózu ani hygienici nepovažují z epidemiologického hlediska pacienty i s potvrzenou U-TBC za nebezpečné pro své okolí, s ohledem na legislativu se domníváme, že tato problematika není jednoznačná. Vzhledem k dosavadním zkušenostem si myslíme, že ve všech uvedených případech a zejména v těch sporných, je povinností lékaře již při podezření na U-TBC tuto skutečnost ohlásit OOVZ a zároveň jej požádat o vyjádření ke každému jednotlivému případu. Stejně tak je nutné vždy kontaktovat specialistu na tuberkulózu, který nejlépe posoudí potřebná vyšetření a vhodnou a účinnou terapii. Vznikne-li důvodné podezření, že se jedná o pacienta s aktivní U-TBC dříve než jsou k dispozici jednoznačně potvrzující výsledky, pak je nutné vždy nařídít izolaci a hospitalizaci na tuberkulózním oddělení nemocnice, stejně jako při mikrobiologicky či histologicky potvrzené tuberkulóze.

Literatura

1. Bartoničková K. Tuberkulóza., v Dvořáček, J. a kol., Urologie I-III, ISV Praha 1998: 742–750.
2. Kolektiv autorů. Doporučené standardní metody v mikrobiologii mykobakteriálních infekcí, Praha, Národní referenční laboratoř pro mykobaktérie, SZÚ Praha ve spolupráci s firmou Trios, s.r.o., 1998: 9–16

3. Zákon č. 248/2000 Sb. Zákon o ochraně veřejného zdraví.

4. Vyhláška Ministerstva zdravotnictví č. 440/2000 Sb.: Předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a hygienické požadavky na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče.