

Stav imunitního systému u pacientů se subklinickou formou urogenitální tuberkulózy

Nencka P.¹, Zacheval R.^{1,2,3}, Vašáková M.⁴, Kopecná E.⁴, Wallenfels J.⁵, Čermák P.^{6,7}

¹Urologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

²Urologické oddělení, Thomayerova nemocnice, Praha

³Urologická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁴Pneumologická klinika, Thomayerova nemocnice a 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

⁵Národní jednotka dohledu nad TBC, Nemocnice Na Bulovce, Praha

⁶Oddělení klinické mikrobiologie, Thomayerova nemocnice, Praha

⁷Ústav laboratorní diagnostiky, 3. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

SOUHRN

Cílem práce bylo zjistit závislost výskytu subklinické formy urogenitální tuberkulózy na stavu imunitního systému. Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli přijati k hospitalizaci na pneumologickou kliniku naší nemocnice pro plicní tuberkulózu. Soubor tvořilo 102 pacientů ve věku 46,8 (medián) roku, z toho 75 mužů a 27 žen. V již dříve publikované části této studie byl zjištěn 6,9% výskyt subklinické formy urogenitální tuberkulózy. V této části studie byl hodnocen stav imunitního systému u pacientů se subkli-

nickou formou urogenitální tuberkulózy pomocí vyšetření hladiny cirkulujících imunoglobulinů G a hladiny cirkulujících CD4 T-lymfocytů. Při porovnání výsledků imunologických vyšetření mezi pacienty s diagnostikovanou subklinickou urogenitální tuberkulózą a ostatními pacienty nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

KLÍČOVÁ SLOVA

tuberkulóza – urogenitální – CD4 T-lymfocyty – imunoglobulin G

ABSTRACT

Nencka P., Zacheval R., Vašáková M., Kopecná E., Wallenfels J., Čermák P.: Immune status in patients with subclinical forms of genitourinary tuberculosis

The study aim was to determine whether there is a correlation between subclinical forms of genitourinary tuberculosis (GUTB) and immune status. All patients admitted to the Pneumology Clinic of the Thomayer Hospital, Prague with lung tuberculosis (LTB) were enrolled in the study. The study group consisted of 102 patients, 75 males and 27 females, median age of 46.8 years. In a previously published part of the study,

6.9% of LTB patients were diagnosed with subclinical forms of GUTB. In the present part of the study, immune status was determined in patients with subclinical forms of GUTB by measuring circulating immunoglobulin G and CD4 T cell levels. The comparison of the immunological results did not show a statistically significant difference between the patients diagnosed with GUTB and other LTB patients..

KEYWORDS

tuberculosis – genitourinary – CD4 T cells – immunoglobulin G

Epidemiol. Mikrobiol. Imunol., 67, 2018, č. 2, s. 55–57

ÚVOD

Tuberkulóza (TBC) je celosvětově rozšířená infekční onemocnění způsobená *Mycobacterium tuberculosis* komplex. Celosvětově onemocnělo TBC v roce 2014 9,6 milionu lidí, 5,4 miliónu mužů, 3,2 milióny žen a 1,0 miliónu dětí. Počet infikovaných jedinců je ještě vyšší, téměř 2 miliardy obyvatel planety Země [1]. V roce 2014 bylo hlášeno do Národního registru tuberkulózy ČR celkem 512 onemocnění TBC všech forem a lokalizací a jejich recidiv (4,9 onemocnění/100 000 obyvatel) [2].

Tuberkulózní infekce může postihnout jakýkoli orgán v těle, nejčastěji jsou postiženy plíce. Z infikovaných osob

onemocní během života méně než 10 %, zbylých 90 % má tzv. latentní nebo subklinickou tuberkulózní infekci, která může znamenat riziko vzplanutí nemoci v případě oslabení imunitního systému těchto jedinců [3].

Vzhledem k tomu, že mimoplicní formy TBC by měly být ve většině případů léčeny delší dobu a širší kombinací antituberkulotik než plicní TBC, je třeba na možnost současného subklinického postižení jiných orgánů při diagnostice plicní TBC vždy pomýšlet. Postižení ledvin a močových cest má minimum symptomů, obvykle je zachyceno jako tzv. sterilní pyurie. Výskyt subklinické formy urogenitální TBC u pacientů s plicní TBC byl jasně prokázán [4]. Vzhledem k minimálním klinickým

PŮVODNÍ PRÁCE

symptomům však může v běžné klinické praxi dojít k nedostatečné diagnostice této formy TBC, a tím i nedostatečné léčbě.

Cílem naší práce bylo zjistit, zda je výskyt subklinické formy urogenitální TBC u pacientů s plicní TBC závislý na stavu imunitního systému, což by umožnilo blíže specifikovat skupinu pacientů s plicní formou TBC, u kterých je třeba pátrat po výskytu subklinické formy urogenitální TBC.

MATERIÁL A METODY

V letech 2011 a 2012 byla provedena dvouletá prospektivní studie hodnotící výskyt subklinické formy urogenitální TBC u pacientů přijatých k hospitalizaci pro plicní TBC a závislost výskytu subklinické formy urogenitální TBC na stavu imunitního systému. Protokol studie byl schválen etickou komisí.

Do studie byli zařazeni všichni pacienti, kteří byli přijati k hospitalizaci na pneumologické pracoviště naší nemocnice pro plicní TBC, podepsali informovaný souhlas se zařazením do studie a nejevili klinické známky urogenitální TBC.

U všech pacientů byly v první části studie zjištěny základní pneumologické a urologické parametry:

- vyšetření sputa, eventuálně materiálu získaného při bronchoskopii, na *M. tuberculosis* mikroskopicky, kulturně a molekulárními metodami,
- tuberkulinový test Mantoux II a IGR test,
- hodnocení počtu postižených plicních polí a přítomnosti rozpadů na skiagramu hrudníku,
- vyšetření moči na *M. tuberculosis* kulturně a molekulárními metodami.

Byl zjištěn 6,9% výskyt subklinické formy urogenitální TBC, z toho ve 4% bez morfoloického postižení a ve 2,9% s morfoloickým postižením urogenitálního traktu. Nebyla zjištěna statisticky významná závislost přítomnosti subklinické formy urogenitální TBC na velikosti plicního postižení [4].

V další části studie, která je předmětem této práce, byl hodnocen stav imunitního systému u pacientů se subklinickou formou urogenitální TBC.

- U všech pacientů byla provedena imunologická vyšetření:
- vyšetření hladiny cirkulujících imunoglobulinů G (g/l) – hodnoceno metodou EIA (electroimmunoassay),
 - vyšetření hladiny cirkulujících CD4 lymfocytů (buňky/mm³) – hodnoceno metodou průtokové cytometrie.

V rámci studie byly statisticky porovnány výsledky imunologických vyšetření mezi skupinou pacientů se subkli-

nickou formou urogenitální TBC a ostatními pacienty hospitalizovanými pro plicní TBC.

Statistická analýza byla provedena s užitím softwaru SW SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Hladina statistické významnosti byla 0,05.

VÝSLEDKY

Do souboru byli zařazeni všichni pacienti přijatí do naší nemocnice pro plicní TBC v období let 2011 a 2012, tj. 102 pacientů ve věku 46,8 (medián) roku, z toho 75 mužů ve věku 46,6 let a 27 žen ve věku 45 let. U 3 pacientů byla současně s plicní TBC prokázána TBC jiného orgánu (mozek, děloha, ucho).

Při porovnání výsledků imunologických vyšetření mezi pacienty s diagnostikovanou subklinickou urogenitální TBC a ostatními pacienty nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl (tab. 1).

DISKUSE

Extrapulmonární postižení se vyskytuje přibližně u 10% pacientů s TBC, urogenitální TBC tvoří 30–40% případů mimoplicní TBC. Pro rozšíření onemocnění mimo plíce existuje řada rizikových faktorů, přesný mechanismus však nebyl dosud identifikován. Hraje zde roli zřejmě řada faktorů jak na straně pacienta, tak na straně patogenu. Mezi nejvýznamnější rizikové faktory na straně pacienta patří poruchy imunitního systému, infekce HIV, diabetes mellitus, malnutrice a nižší sociální status [5]. Subklinická forma TBC je definována jako stav perzistující imunitní reakce na stimulaci *M. tuberculosis* bez přítomnosti klinické manifestace. Mimoplicní formy TBC, včetně urogenitální formy, jsou obvykle léčeny v iniciační i pokračovací fázi delší dobu a širší kombinací antituberkulotik než plicní formy TBC. Pacienti se subklinickou formou TBC mají rovněž zvýšené riziko vzniku formy aktivní. Výskyt reaktivace subklinické formy na formu aktivní se odhaduje na 5–10%, největším rizikovým faktorem je porucha imunitního systému pacienta. Reaktivace může být potlačena preventivní terapií s efektivitou 60–90%. Odhalení pacientů s urogenitální TBC má tedy pro adekvátní léčbu pacienta zásadní význam [6]. V naší předchozí práci jsme v souladu s výsledky dalších autorů potvrdili výskyt subklinické formy urogenitální TBC u pacientů s plicní formou TBC. Bylo zjištěno, že subklinická forma urogenitální TBC se vyskytuje u 6,9% pacientů a její výskyt není závislý na rozsahu plicního postižení [4, 7, 8]. Jedná se o významný počet, ale z hlediska

Tabulka 1. Porovnání výsledků imunologických vyšetření u pacientů s a bez subklinické formy urogenitální tuberkulózy

Table 1. Comparison of the immunological results between the patients with and without subclinical forms of genitourinary tuberculosis

Parametry	Pacienti se subklinickou formou urogenitální tuberkulózy	Pacienti bez subklinické formy urogenitální tuberkulózy	p
Hladina cirkulujících imunoglobulinů G (g/l) (medián)	10,7	11,1	< 0,987
Hladina cirkulujících CD4 T-lymfocytů (lymfocyty/mm ³) (medián)	785,1	847,4	< 0,979

efektivity provádění screeningové diagnostiky subklinické formy urogenitální TBC u každého pacienta s plicní formou TBC se jedná o počet relativně nízký. Pátrali jsme proto po rizikovém faktoru, který by mohl vyšetřovanou skupinu redukovat. Jak již bylo výše uvedeno, je nejvýznamnějším rizikovým faktorem vzniku urogenitální TBC porucha imunitního systému. V našem výzkumu jsme se proto zaměřili na hodnocení stavu imunitního systému u těchto pacientů.

Zásadní roli v antimikrobiální aktivitě proti *M. tuberculosis* hraje buněčná imunita, představovaná řadou buněk imunitního systému, z nichž jako nejvýznamnější se jeví CD4 T-lymfocyty. Tyto lymfocyty působí především prostřednictvím cytokinů jako např. interferon- γ nebo TNF- α , které aktivují monocyty a granulocyty uplatňující se přímo v efektivní imunitní reakci na přítomnost *M. tuberculosis* [9].

Protilátková imunita a B-lymfocyty byly dlouho považovány za základní články obranyschopnosti organismu proti extracelulárním patogenům. V současné době však existují důkazy o tom, že se tento imunitní mechanismus uplatňuje rovněž u intracelulárních patogenů včetně *M. tuberculosis* [10].

V naší práci jsme proto vyšetřovali imunitní status pacienta jak v oblasti buněčné, tak i protilátkové imunity. Hladiny nejvýznamnější složek buněčné a protilátkové imunity jsme porovnali u skupiny pacientů s přítomností subklinické formy urogenitální TBC a bez ní. Mezi oběma skupinami pacientů nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl. Z toho vyplývá, že subklinická forma urogenitální TBC se v našem souboru vyskytovala nezávisle na imunitním stavu pacienta a že v případě provádění screeningového vyšetření na výskyt subklinické formy urogenitální TBC nelze sledovanou skupinu selektovat na základě vyšetření imunitního systému pacientů s plicní formou TBC.

ZÁVĚR

Naše práce vedla ke zjištění, že přítomnost subklinické formy urogenitální tuberkulózy není závislá na stavu imunitního systému pacienta s probíhající plicní tuberkulózou a na základě imunitního stavu pacienta není možné přítomnost subklinické formy urogenitální tuberkulózy predikovat.

LITERATURA

1. Zumla A, George A, Sharma V, et al. The WHO 2014 global tuberculosis report – further to go. *The Lancet Global Health*, 3(1):e10–e12.

2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Tuberkulóza v ČR. [online]. 2018-01-19. Dostupný na [www: http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-cr](http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/tuberkuloza-cr).

3. Kolek V, Kašák V, Vašáková M. *Pneumologie*, 2. rozšířené vydání. Praha: Maxdorf; 2014.

4. Zachoval R, Nencka P, Vašáková M, et al. The incidence of subclinical forms of urogenital tuberculosis in patients with pulmonary tuberculosis. *J Infect Public Health*, DOI: 10.1016/j.jiph.2017.07.005

5. Yang D, Kong Y. The bacterial and host factors associated with extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Biol*, 2015;10(3):252–261.

6. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, et al. Treatment of latent tuberculosis infection – a network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2014;161(6):419–428.

7. Favez G, Nicca B, Pressia O. Systematic research on asymptomatic bacilluria in 120 non selected cases of pulmonary tuberculosis. *Schweiz Med Wochenschr*, 1972;102(25):877–880.

8. Obe G. Tuberculosis of kidneys and urinary tract in the subclinical phase. *Z Urol*, 1955;48(3):162–170.

9. Prezzemolo T, Guggino G, La Manna MP, et al. Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Front Immunol*, 2014;22:5:180.

10. Chan J, Mehta S, Bharrhan S, et al. The role of B cells and humoral immunity in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Semin Immunol*, 2014;26(6):588–600.

Poděkování

Tato práce byla podpořena Projektem prevence šíření tuberkulózy v České republice v rámci programu CZ 0102 Norských fondů.

Do redakce došlo dne 28. 7. 2017.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Roman Zachoval, Ph.D.

Urologické oddělení
Thomayerova nemocnice
Václavská 800
140 59 Praha 4
e-mail: roman.zachoval@ftn.cz