

ЕПИДЕМИОЛОШКЕ, ДИЈАГНОСТИЧКЕ И ТЕРАПИЈСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ КОШТАНОЗГЛОБНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ НА НАШЕМ МАТЕРИЈАЛУ

Грбић Р.¹, Грбић М.², Табаковић Д.¹, Божовић А.³

¹Медицински факултет у Приштини, Косовска Митровица

²Секретаријат тематске групе УН за ХИВ/АИДС, Србија

³Здравствени центар Косовска Митровица

BONE AND JOINT TUBERCULOSIS IN OUR STUDY - EPIDEMIOLOGICAL, DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC SPECIFICS

Грбић Р.¹, Грбић М.², Табаковић Д.¹, Божовић А.³

¹Medical Faculty Priština, Kosovska Mitrovica

²Secretariat of the UN TG on HIV/AIDS, Serbia

³Health center, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Bone and joints tuberculosis is a secondary infection of locomotor system, caused by a Mycobacterium Tuberculosis. Low incidence of tuberculosis has been maintained for a long period of time due to use of efficient chemotherapy. However, in recent years increasing number of newly registered cases is seen, due to wide use of immunosuppressive therapy, spread of HIV, aging population. Those factors influence mycobacterium more likely to become drug resistant. The objective of the study is to review epidemiological, clinical, radiology and laboratory findings of bone and joints tuberculosis in our patients, and treatment efficiency. In 15 years of prospective study, 107 different ages male and female adult patients, were treated. In most cases spinal tuberculosis was registered (24%), then hip tuberculosis (17%), knee tuberculosis (16%) and tuberculosis of sacroiliac joint (7%). Non operative treatment with antitubercular drugs was performed in all patients, while in 41% we used operative treatment. Early diagnosis of bone and joints tuberculosis, while treated with non operative (anti tuberculosis drugs) and operative methods are preconditions to achieve high percentages of long term remission.

Key words: bones and joints tuberculosis; epidemiology; diagnosis and treatment

САЖЕТАК

Коштано-зглобна туберкулоза преставаља хроничну, секундарну инфекцију локомоторног система чији је изазивач *Mycobacterium Tuberculosis*. Након периода вишегодишњег пада инциденце овог оболења због ефикасне хемотерапије, последњих година у свету се бележи нови раст броја оболелих за шта се окривљује примена имуносупресивних средстава у лечењу других оболења, ширење ХИВ-а, старење људске популације и стварање резистентних сојева узрочника. Циљ рада је утврђивање епидемиолошких, клиничких, лабораторијских и радиолошких карактеристика коштано-зглобне туберкулозе на нашем узорку болесника, и провера ефикасности спроведених терапијских метода. У току петнаестогодишњег проспективног клиничког истраживања лечено је 107 пацијената оба пола и различитог узраста. Доминантна локализација оболења је била на кичменом стубу (24%), зглоб кука (17%), зглоб колена (16%) и сакроилијачни зглоб (7%). Неоперативно лечење антитуберкулозицима спроведено је код свих оболелих, а оперативно код 41% болесника. Можемо закључити да правовремено постављена дијагноза коштано-зглобне туберкулозе уз довољно дугу, комбиновану примену хемотерапије и других неоперативних и оперативних метода лечења доводи до постизања значајног процента ремисије овог оболења.

Кључне речи: коштано-зглобна туберкулоза; епидемиологија; дијагноза и лечење

УВОД

Иако коштано-зглобна туберкулоза представља један од најстаријих медицинских проблема она ни данас није изгубила на актуелности. Трагови овог оболења пронађени су још у археолошким материјалима који датирају из периода каменог доба историјске културе перуанских Индијанаца (5) а милиони људи су током читавог низа векова широм света обољевали и умрли од болести непознате етиологије која је могла да захвати сваки орган и систем. Преокрет у сузбијању ове

заразне болести настао је након открића њеног изазивача (*Mycobacterium tuberculosis*) од стране Роберта Коха, а посебно по открићу стрептомицина и других анти-туберкулотика (4).

Међутим, иако је последњих деценија забележен пад инциденце ове болести, њено потпуно искоренивање не само да није постигнуто већ у последњој деценији се у свим земљама, а посебно у САД бележи нагли скок новооболелих (5,9). Према подацима СЗО у све-

ту се годишње региструје око 3,8 милиона нових случајева ТБЦ, а од њених последица умре око 2 милиона људи (1,8). При томе коштано-зглобна ТБЦ учествује са 15% у свим екстрапулмоналним формама болести (6) и у готово свим деловима света она је и даље главни узрок скелетних инфекција.

Најзначајнији разлози за овако алармантне негативне трендове су: пораст броја људи са стеченим имунодефицијентним синдромима, развој мултирезистентних сојева микобактеријума, старење становништва, велика миграција људи из региона где је ТБЦ ендемско оболење и повећање броја здравствених радника који раде са оболелима од ТБЦ (4,9,10). Посебан значај заслужује ширење ХИВ-а, који представља значајан фактор ризика за поновно активирање латентне туберкулозне инфекције (2,7).

ЦИЉ РАДА

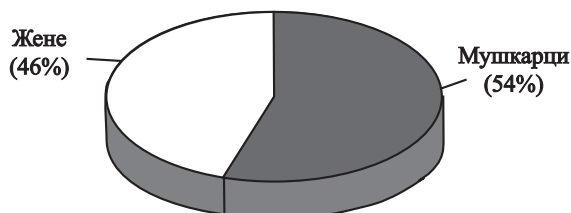
Циљ рада је утврђивање епидемиолошких, клиничких, лабораторијских и радиолошких карактеристика коштано-зглобне туберкулозе на нашем узорку болесника, и провера ефикасности спроведених терапијских метода.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Проспективном клиничком студијом смо обухватили 107 пацијената оба пола и различите старости са коштано-зглобном туберкулозом, лечених у периоду од 1994. до 2009. године у КБЦ Приштина. Код свих оболелих спроведена су микробиолошка, хематолошка, имунобиолошка, биохемијска, радиолошка и патохистолошка дијагностика. У терапији су примењене све доступне методе и поступци оперативног, анти-туберкулозног, имунолошког, општег потпорног и допунског лечења, при чему је вршена клиничка, лабораторијска и радиолошка контрола резултата тог лечења, као и тока болести. Оцена успешности лечења утврђивана је кроз инциденцу компликација и исход болести. Сви добијени резултати су анализирани и статистички обрађени.

РЕЗУЛТАТИ РАДА

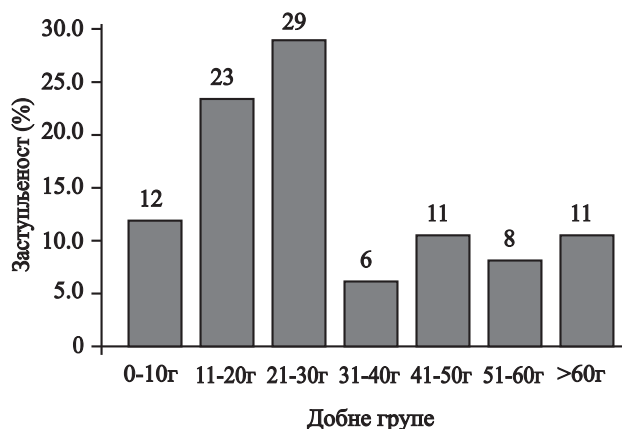
Од укупног броја оболелих (Графикон бр. 1) мушкој популацији је припадало 58 (54%) а женској 49 или (46%).



Графикон 1. Дистрибуција оболелих према полу.

Анализом старосне структуре пацијената (Графикон бр. 2) видимо да је највећи број припадао трећој деценији живота (31 оболелих или 29%), а затим децем

узрасту и омладини између 11. и 20. године (25 оболелих или 23%). У даљој дистрибуцији уз незнатна одступања регистровани смо прилично уједначену заступљеност деце до 10 година (12%), особа у петој (11%) и шестој деценији (9%) и особа старијих од 60 година.



Графикон 2. Дистрибуција оболелих према старосној структури.

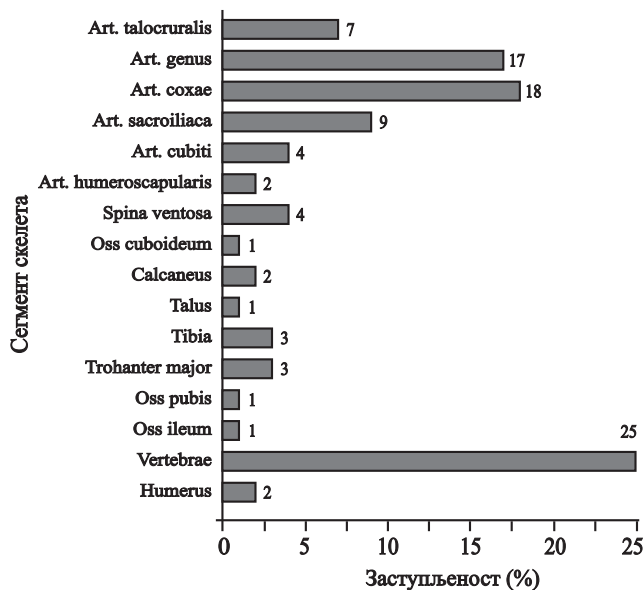
Са мањим осцилацијама разликујемо четири сезонска врха оболења са пиком у хладним зимским и топлим летњим месецима (Графикон бр. 3).



Графикон 3. Дистрибуција оболелих према месецима у години.

Убедљиво најчешћа локализација туберкулозне инфекције (Графикон бр. 4) је била на кичменом стубу (24%). При томе смо забележили доминацију захваћености тораколумбалног прелаза од чак 48% свих спондилитиса. Даљу локализацију Ротт-ове болести код наших пацијената регистровани смо на грудној кичми у 6 случајева, слабинској 4 и вратној код 2 болесника.

После кичме најчешће захваћени делови скелета су били велики зглобови ногу: зглоб кука (17%), зглоб колена (16%) и сакроилијачни зглоб (7%). Мултиплу локализацију процеса смо регистровани код 7 оболелих (6%), при чему је код троје постојала обострана, симетрична захваћеност зглобова (код двоје оболелих колена и код једног сакроилијачни зглобови), а код 4 мултипла асиметрична локализација.



Графикон 4. Топографска локализација коштано-зглобне туберкулозе.

Од укупно 107 болесника код 87 (81%) је забележена прва хоспитализација, док је код 20 оболелих (19%), због рецидива запаљењског процеса, било подвргнуто болничком лечењу у више наврата.

У анамнези смо најчешће добијали податке о малаксалости (88%), замору (76%), губитку апетита (97%), и губитку на тежини (59%). Поподневне субфебрилне температуре и ноћно знојење навело је око три четвртине оболелих, а анорексију, главобољу и повраћање сретали смо код знатно мањег броја оболелих. У локалном статусу, без обзира на локализацију самог инфективног жаришта доминирао је локални бол (91%) који је условљавао одбрамбени спазам мускулатуре (55%), принудно положај захваћеног екстремитета или сегмента (76%) и ограничену покретљивост (89%).

Табела 1. Приказ најчешћих симптома и знакова коштано-зглобне ТБЦ

Симптоми	Знаци
- Малаксалост	88%
- Замор	76%
- Губитак апетита	97%
- Губитак на тежини	59%
- Анорексија	50%
- Повраћање	22%
- Главобоља	11%
- Локални бол	91%
- Ноћни „крик“	52%
- Температура	72%
- Знојење	80%
- Бледило	84%
- Спазам мускулатуре	55%
- Хипотрофија мишића	67%
- Функцио леза	89%
- Хладни апсцес	8%
- Принудни положај	75%
- Фистула	15%

Код локализације туберкулозног жаришта на кичменом стубу, коју смо регистровали код 25 (24%) оболелих, обавезно навођени анамнестички податак био је локални бол, који се појачавао при покретима ротације кичменог стуба, односно при окретању у кревету. Такође значајан број оболелих (56%) наводио је појаву

изненадног општрог бола који их је будио из сна. У локалном статусу регистровали смо у високом проценту ригидитет и спазам паравертебралне мускулатуре уз ограничену и јако болну покретљивост. Најчешћи деформитет кичменог стуба је била кифоза коју смо нашли код 12 оболелих.

Код екстравертебралне локализације коштано-зглобне ТБЦ у локалном налазу су доминирали оток, бол и повишена температура изнад захваћеног сегмента. Кожа је била сјајна и истањена и показивала тенденцију ка руптури и стварању фистуле. Пункцијом апсцеса, односно хидропса добијали смо густ, жућкасти и "крпичасти" гнојни садржај. Реактивни спазам околне хипотрофичне мускулатуре који смо регистровали у високом проценту оболелих (72%), бол и хидропс зглоба, условљавали су јако ограничену покретљивост зглоба, принудан, антalgичан положај и отежан ход, често праћен храмањем.

Просечна почетна вредност СЕ показивала је статистички значајно одступање од нормалних вредности овог параметра уз значајне разлике између рецидивних и мултиплих локализација жаришта у односу на примарне хоспитализације. Вредности CRP-а на пријему кретале су се у распону од 3,2 до 26,8mg/L, а просечна вредност је износила 14,5. Примена антитуберкулотика и евентуално хируршко лечење доводило су до постепеног пада концентрације овог реактанта у крви оболелих.

Табела 2. Просечне вредности хематолошких и биохемијских варијабли у серуму оболелих.

Хематолошке и биохемијске варијабле	Дани хоспитализације			
	1.	7.	14.	21
- SE	48	43	38	29
- Мукопротеини (g/L)	2,61	2,24	1,48	1,50
- CRP (mg/L)	14,5	13,2	10,7	9,3
- Каталаза (mK/L)	75	64	50	41
- Витамин Ц (mmol/L)	42	45	41	41
- MDA (mmol/L)	1,88	1,65	1,71	1,50

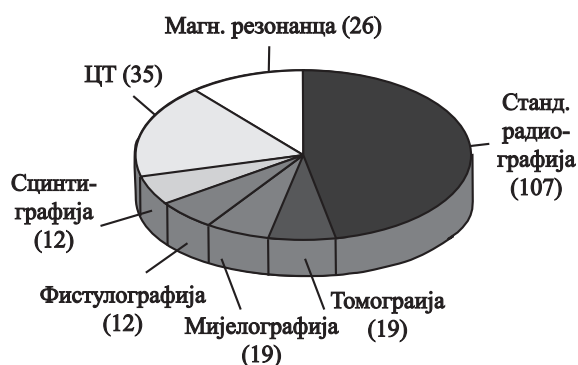
Карактеристика имунолошког статуса наших болесника биле су ниске вредности албумина и IgM и статистички значајно (p<0,02) повећање вредности IgG. Ниске вредности A/G односа указују на хроничитет.

Табела 3. Просечне вредности серумских протеина и имуноглобулина оболелих од овог обољења.

Протеин/имуноглобулин	x-бар
- Укупни протеини (g/L)	62
- Албумини (g/L)	32
- Глобулини (g/L)	70
- IgM (g/L)	1,83
- IgG (g/L)	23,4
- IgA (g/L)	3,55
- A/G	1,07

Од микробиолошких испитивања рађено је микроскопско испитивање и бојење препарата по Ziehl-Neelsen-у, као и засађивање препарата на Loevenstein-ову подлогу. Од укупно 48 послатих препарата позитиван налаз смо добили код свега 9% оболелих. Код 82% оболелих смо радили кожно Mantoux пробу и добили позитиван резултат у 44% случајева.

Графиконом бр. 4 даг је приказ учесталости радиолошких метода. Видимо да смо код свих оболелих рутински радили стандардну радиографију оболелог сегмента, као и радиографију плућа. Ову методу смо користили како у циљу постављања дијагнозе, тако и у циљу праћења развоја патолошког процеса, односно оцене успешности и радикалитета евентуално спроведене хируршке интервенције.



Графикон 5. Учесталост коришћења радиолошких метода.

Сам радиолошки налаз зависио је од стадијума болести. У инвазивном стадијуму код свих петоро оболелих једини радиолошки знак било је увећање мекоткивне сенке зглоба. Стадијум ткивне деструкције рендгенолошки се манифестовао сужењем зглобне пукотине (код 86% оболелих), остеопорозом зглобних крајака костију (73%) и њиховим ивичним дефектима (65%). Поред ових промена, које смо у стадијуму трајања болести и залечења регистровали у приближно истим, високим процентима, значајно је било присуство и комплетног губитка зглобне пукотине (анкилоза зглобова) коју смо регистровали код 19% оболелих. Такође у ова два стадијума смо регистровали и присуство коштаног секвестра код 12 оболелих.

Сужење интервертебралног простора, као основну карактеристику туберкулозног спондилитиса регистровали смо код 95% оболелих од спондилитиса, при чему је степен овог сужења зависио од дужине трајања процеса. Комплетну фузију два пршљена уз њихову клинолику деформацију нашли смо код 12 оболелих (52%). Мекоткивну сенку која је одговарала хладном апсцесу увидели смо код 16 (69%) болесника, кифозу код 12 (52%), а сколиозу код 7 оболелих (30%).

Томографију смо радили у циљу утврђивања постојања секвестра и његове распрострањености. Од контрастних метода мијелографију смо радили код 19 болесника са туберкулозним спондилитисом, при чему смо „удубљење“ у стубу регистровали код 4 а потпуни

стоп код 3 болесника са развијеном Потовом параплегијом.

Фистулографију смо радили код 12 болесника у циљу добијања података о дужини фистуле, броју и правцу простирања њених грана, као и о комуникацији са секвестром.

ЦТ и МР су методе које смо углавном радили код локализације ТБЦ процеса на кичменом стубу, као и у циљу диференцијалне дијагнозе у односу на друге форме коштане инфекције, односно коштане тумора.

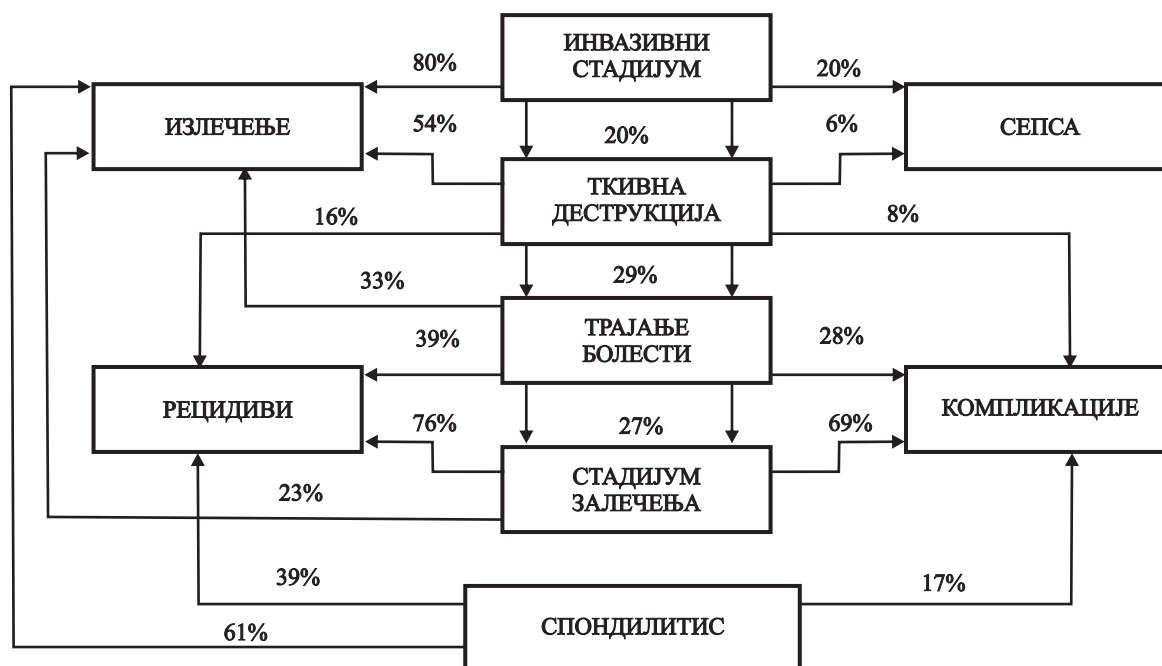
Од укупног броја оболелих оперативно смо лечили 59 болесника (55%). Из табеле бр. 4 видимо да је најзаступљенија метода оперативног лечења била артотомија са киретажом зглобних површина. Ову операцију познату и као „тоалета зглоба“ радили смо у свим случајевима постојања ерозија на зглобним површинама удруженим са ограниченом покретљивошћу зглоба. Поред киретаже „до у здраво“ радили смо и фистулектомију (код два болесника) као и испирање шупљине раствором стрептомицина. Такође код свих оперисаних смо апликовали и континуирану проточну дренажу.

Желимо да истакнемо да смо оперативно збрињавали и туберкулозне спондилитисе, при чему смо предњу спондилодезу урадили код седморо болесника од којих су код четворо били присутни знаци параплегије.

Табела 4. Методе оперативног и неоперативног лечења коштаног зглобног туберкулозе.

Начин лечења	И хосп.	Рецидив	Ук.
Оперативно			
- Евакуација апсцеса	5	1	6
- Артотомија + Биопсија	3	-	3
- Артотомија + Синовијектомија	2	4	6
- Артотомија + Киретажа згл. површ.	18	-	18
- Фокектомија-	6	1	7
- Ресекија зглобних крајака	3	2	5
- Артрореза	3	3	6
- Спондилодеза	1	6	7
- Фистулектомија	11	2	13
- Имплантирања коштаног грефона	7	7	14
- Ампултација	-	1	1
Укупно	41	18	59
Неоперативно			
- Терапија антитуберкулотикама	87	20	107
- Крв и деривати људске крви	34	17	51
- Имуноглобулински препарати	-	-	-
- Кортизонски препарати	12	-	12
- Иммобилизације или тракције	54	14	68

Медикаментозну терапију антитуберкулотикама смо увек започињали са четири антитуберкулотика из такозване „прве линије“ за лечење неопорне туберкулозе: изонијазид, рифампицин, етамбутол и пира-



Слика 1. Схема тока и исхода коштано-зглобне туберкулозе

зинамид. Уколико се радило о рецидивима обољења углавном смо један од лекова замењивали стрептомицином. Ова четири лека смо давали прва два месеца, а затим смо до 6 месеци настављали са два или три анти-туберкулотика.

Обзиром да је коштано-зглобна туберкулоза примарно хронична инфекција као и да низак проценат позитивности микробиолошких анализа онемогућава одређивање тренутка излечења ми смо код локализације процеса ван кичменог стуба користили поделу стадијума болести на основу патоанатомског супстрата. Као што видимо из Приказа бр. 1 излечење смо постигли код укупно 48 оболелих што је чинило 44%. Највећи проценат излечења забележен је у инвазивном стадијуму (80%), а затим у стадијуму ткивне деструкције (54%). У овим стадијумима смо забележили и најниже проценте појаве рецидива и компликација. У каснијим стадијумима са падом процента излечења, 33% за стадијум трајања болести, односно 23% за стадијум залечења, расла је учесталост рецидива и компликација обољења.

ДИСКУСИЈА

Коштано-зглобна туберкулоза је оболење са доминантном локализацијом инфективног жаришта на кичменом стубу. Екстравертебралне форме су углавном моноартикуларне и захватају велике зглобове доњих екстремитета. Оваква локализација обољења, при чему су зглобови ногу највише оптерећени и изложени траумама и микротраумама иде у прилог Girdleston-овог тврђења да је траума фактор ризика у настанку ТБЦ костију. Такође тораколумбални сегмент, као најчешћа локализација вертебралне форме обољења, је уједно сегмент где се одвија највећи обим покрета кичменог стуба.

Иако статистички несигнификантна, код наших пацијената је постојала већа заступљеност мушкараца, што такође приписујемо већој физичкој активности ове популације.

Трећа деценија живота је период најчешћег обољевања. Сматрамо да појачана физичка и радна активност у овом раздобљу живота додатно смањује одбрамбене способности организма. Низак ниво обољевања у дечјем узрасту је вероватно последица развијеног активног имунитета оствареног након апликације BCG имунизације.

У клиничкој слици, без обзира на локализацију инфективног жаришта, присутан је не тако интензиван поремећај општег стања уз субфебрилну температуру, губитак апетита и обилно ноћно знојење као доминирајуће знаке и симптоме. У локалном налазу регистровали смо присуство бола, спазма мускулатуре, ограничене покретљивости и евентуално присуство хладних апсцеса, фистула и деформитета, али без присуства знакова акутне упале костију и меких ткива.

Високе почетне вредности СЕ регистроване код оболелих са реактивацијом туберкулозног жаришта и у случајевима мултипле локализације коштано-зглобне туберкулозе, указивале су на значајан пад имунолошке одбране оболелог, као и на високу вируленцију Коховог бацила.

Вредности укупних албумина и имуноглобулинских фракција, као и А/Г односа указују на примарно хроничан ток обољења.

Свако радиолошко испитивање треба започети са стандардном радиографијом, као у циљу постављања дијагнозе, тако и у циљу праћења тока обољења и успешности спроведене терапије. Примена осталих метода

условљена је локализацијом процеса и патоанатомским супстратом.

У оквиру оперативног лечења коштанозглобне туберкулозе врста операције и њен радикалитет условљавају дужина трајања болести и степен коштане деструкције. Најчешће примењивана операција је била артротомија са киретажом зглобних површина. Антитуберкулозну терапију смо започињали комбинацијом 4 лека (изонијазид, рифампицин, етамбутол и пиразинамид) у трајању од два месеца, а затим још 4 месеца комбинацијом два од ова 4 лека.

ЗАКЉУЧАК

Низак степен излечења 44% уз висок проценат рецидива и компликација указује на чињеницу да је коштанозглобна туберкулоза форма коштанозглобних инфекција са најмањим процентом излечења и да изискује веома комплексан дијагностички и терапијски приступ при чему треба обратити пажњу на следеће факторе који утичу на ток и исход оболења:

1. степен вируленције и патогеност изазивача оболења;

2. дужина трајања болести односно степен захваћености кости патолошким процесом и близина жаришта самом трупу, при чему је прогноза озбиљнија уколико му је инфективно жариште ближе;

3. узраст болесника, уз знатно озбиљнију прогнозу код старијих особа и

4. правовременост и адекватност спроведених терапијских мера и поступака.

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Reported tuberculosis in the United States, 1995. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1996:5-6.
- Goodman PC. Tuberculosis and AIDS. *Radiol Clin North Am* 1995; 33:707-17.
- Meurer A, Eysel P et al. Ergebnisse der operativen Behandlung der Spondylitis tuberculosa. *Z. Orthop* 1995; 133:227-238.
- Muller I. Mistakes in the Diagnosis and Treatment of Tuberculous Spondylitis. A Case Study, *Scripta Medica (Brno)* - 73 (3): 157-160, September 2000
- Ravinglione ML, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis: morbidity and mortality of a world wide epidemic. *JAMA* 1995;273:220-6.
- Shah BA, Splain S. Multifocal osteoarticular tuberculosis. *Orthopedics* 2005;28: 329.
- Small PM, Schecter GF, Goodman PC, et al. Treatment of tuberculosis in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:289-94.
- Tuberculosis [fact sheet no 104]. Geneva: World Health Organization; 2000. Available: www.who.int/inf-fs/en/fact104.html.
- Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bone and joints. *J Bone Joint Surg [Am]* 1996;78-A:288-98.
- Wilcox WD, Laufer S. Tuberculosis in adolescents. A case commentary. *Clin Pediatr*, 1994; 59:258-61.