

Stanisław Bień, Bartłomiej Kamiński

Zakład Onkologii, Opieki i Terapii Paliatywnej
Instytutu Pielęgniarstwa i Położnictwa
Wydział Nauk o Zdrowiu Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień
Dziekan: prof. zw. dr hab. W. Dutkiewicz
Dział Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi
Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień
Dyrektor: dr n. med. S. Góźdz

ROZPOZNAWANIE I LECZENIE GRUŻLICY POZAPŁUCNEJ W OBREMBIE GŁOWY I SZYI. W 100. ROCZNICĘ NAGRODY NOBLA ZA BADANIA NAD GRUŻLICĄ DLA ROBERTA KOCHA

STRESZCZENIE

W sto lat od wykrycia przez Roberta Kocha *Mycobacterium tuberculosis*, jako czynnika etiologicznego gruźlicy, przedstawiono tło historyczne i aktualny stan wiedzy dotyczący tej choroby, ze szczególnym uwzględnieniem gruźlicy pozapłucnej. Przedstawiono opis czterech przypadków gruźlicy pozapłucnej w rejonie głowy i szyi, w tym wyjątkowo rzadki przypadek współistnienia gruźlicy ucha środkowego i gruźlicy jamy nosa, bez cech gruźlicy w obrębie płuc.

Słowa kluczowe: gruźlica krtani, gruźlica ucha środkowego, gruźlica jamy nosa, gruźlica węzłów chłonnych szyi, historia medycyny, Robert Koch.

SUMMARY

A century after Robert Koch's description of *Mycobacterium tuberculosis* as an etiological factor of tuberculosis, the historical background and actual state of this disease is discussed with a special focus on extrapulmonary tuberculosis. 4 cases of tuberculosis in the head and neck region are presented, including a very rare description of concomitant tuberculosis of middle ear and tuberculosis of nasal cavity, without pulmonary manifestation of the disease.

Key words: tuberculosis of larynx, tuberculosis of middle ear, tuberculosis of nasal cavity, tuberculosis of cervical lymph nodes, history of medicine, Robert Koch.

WSTĘP

Gruźlica stanowi nadal poważny problem zdrowotny i społeczny zarówno w Polsce, jak i na świecie. W wieku XIX i w 1. połowie XX w. gruźlica dziesiątkowała populacje, zwłaszcza w przeludnionych miastach, często niezależnie od materialne-

go statusu chorych. Dzisiaj jest to głównie choroba przeludnionych krajów Trzeciego Świata (Indie, Bangladesz) oraz ludzi ze społecznego marginesu i chorych z AIDS, u których dochodzi do znacznego obniżenia immunologicznej odporności [1]. Według raportów WHO gruźlica w skali świata jest nadal chorobą zakaźną, która powoduje największą ilość zgonów, szacowaną na ponad 3 mln w roku [1, 2]. W Polsce, po II wojnie światowej, zwiększenie zachorowań na gruźlicę zostało opanowane, dzięki lekom tuberkulostatycznym, jakie wtedy weszły do powszechnego użycia, ale też w wyniku ogromnego wysiłku organizacyjnego społecznej służby zdrowia. Od lat 60. liczba rejestrowanych zachorowań na gruźlicę szybko malała, co spowodowało, że dzisiaj problem gruźlicy jest często niedoceniany [3]. W odniesieniu do rzadziej występujących form gruźlicy pozapłucnej brak jest często wiedzy o obrazie klinicznym tej choroby nawet wśród lekarzy. Mimo aktualnie ustabilizowanej liczbie zachorowań na postać płucną gruźlicy, coraz częściej w praktyce klinicznej otolaryngologii – chirurgii głowy i szyi – spotykamy się z przypadkami gruźlicy pozapłucnej, które z reguły stwarzają duże trudności diagnostyczne. Składa się na to wiele czynników: brak wyróżniających, charakterystycznych objawów klinicznych, osłabienie czujności diagnostycznej oraz często skrajnie nietypowy obraz, po wstępnym nieswoistym leczeniu przeciwwzapalnym. U ludzi w podeszłym wieku, z wcześniej zaleczoną gruźlicą płuc, osłabienie funkcji układu odpornościowego skutkować może uaktywnieniem się starych ognisk, bez wyraźnych objawów chorobowych, często z obecnością lekoopornych form prądka gruźlicy [3, 4]. Szczególnie podatną grupę potencjalnych chorych na gruźlicę stanowią osoby zakażone wirusem HIV [3].

W latach 1869-1880 młody niemiecki lekarz Robert Koch – pracował początkowo w Rakoniewicach, a następnie w Wolsztynie w Poznańskim, korzystając z uprzejmości polskiego aptekarza Józefa Knechtela, pierwszego cichego współpracownika, oraz z pomocą żony Emmy, od której na 28. urodziny dostał w prezencie mikroskop – prowadził badania nad etiologią wąglika [2, 5]. Ten 33-letni prowincjonalny lekarz wystąpił z wynikami swoich badań nad wąglikiem na posiedzeniu Niemieckiego Towarzystwa Medycznego we Wrocławiu w 1876 r. Jeszcze w tym samym roku wyniki te opublikowane zostały w prestiżowym czasopiśmie naukowym („Die Aetiologie der Milzbrand-Krankheit, begründet auf die Entwicklungsgeschichte des Bacillus Antracis”. *Beitrage zur Biologie der Pflanzen* 1876; 2: 277), a sam Robert Koch, popierany przez znanych niemieckich profesorów Ferdynanda Kohna i Juliusza Cohnheima, w 1880 r. uzyskał posadę i warunki do swobodnej pracy w Cesarskim Instytucie Zdrowia w Berlinie. Jeszcze przed przeniesieniem się do Berlina opracował – kluczową dla izolacji kolonii bakteryjnych – technikę hodowli na pożywkach stałych oraz metodę barwienia bakterii związkami anilinowymi [2, 6].

Wielkim wkładem w rozwój bakteriologii i epidemiologii chorób zakaźnych było wprowadzenie, przez drobiazgowo pracującego Roberta Kocha, jednoznacznych kryteriów dla udokumentowania zakaźnego charakteru choroby, do dzisiaj respektowanych jako tzw. trzy postulaty Kocha. Po pierwsze, w każdym przypadku zarazek winien być wyizolowany z organizmu chorego; po drugie, wyizolowany czynnik chorobotwór-

czy winien być wyhodowany na sztucznym podłożu i po trzeciej, zarazek wprowadzony ponownie do organizmu zwierzęcia doświadczalnego winien wywołać typowy obraz choroby [6, 7]. Zaledwie potrzebne były trzy lata, aby 24 marca 1882 r. mógł Robert Koch wygłosić przełomowy wykład w Berlińskim Towarzystwie Fizjologicznym, w którym określił etiologię gruźlicy i obwieścił publicznie odkrycie bakterii *Mycobacterium tuberculosis*, spełniającej wszystkie wymienione wyżej kryteria, uznając ją za czynnik etiologiczny gruźlicy. W dwa lata później Robert Koch opisał w podobny sposób przecinkowca cholery.

Światowy rozgłos tych badań przyciągnął do pracowni Kocha, a potem do Instytutu, niejako dla niego wybudowanego, wielu uczonych, którzy tworzyli nowoczesną bakteriologię i medycynę tamtych czasów. Pierwszym laureatem Nagrody Nobla z dziedziny medycyny był uczeń, a potem zażarty wróg osobisty Roberta Kocha, Emil von Behring (otrzymał ją w 1901 r. za wykrycie i wprowadzenie do leczenia surowicy przeciwbłoniczej). Z kręgu badaczy związanych z Kochem wymienić można Fryderyka Löfflera (odkrywcę pałeczki błonicy), Shibasaburo Kitasato (współodkrywcę pałeczki dżumy), Klemensa von Puirqueta (prowadził badania nad gruźlicą u dzieci) czy Augusta Wassermanna (odkrywcę odczynu wiązania dopełniacza w kile) [7].

Działania naukowe Roberta Kocha, równoległe w czasie z odkryciami Ludwika Pasteura, stały się niestety polem tyłecz naukowej, co nacjonalistycznej rywalizacji wrogich sobie państw – Francji i Prus [2, 6]. Znana nienawiść obu badaczy była tego przykładem. Odkrycie przez Roberta Kocha tuberkuliny i przedwczesne zaproponowanie jej jako środka leczniczego w gruźlicy (w znacznej mierze pod wpływem nacisków politycznych, w źle pojętej propagandowej rywalizacji), w efekcie przyspieszyło śmierć wielu tysięcy gruźlików i nadszarpięło światowy autorytet Roberta Kocha. Niemniej, ukoronowaniem jego badań nad gruźlicą była przyznana mu w 1905 r. Nagroda Nobla [2, 5, 7]. Przy okazji warto też wspomnieć, że Towarzystwo Przyjaciół Nauk w Poznaniu, szczególnie wyczulone i wrażliwe na wszelkie przejawy antypolskości i zapędy germanizacyjne, 7 listopada 1890 r. z okazji 25-lecia Wydziału Lekarskiego, nadało Prusakowi – Robertowi Kochowi członkostwo honorowe Towarzystwa, wznosząc się ponad ciasno pojęte nacjonalistyczne kryteria i podziały [5].

Setna rocznica nadania Robertowi Kochowi Nagrody Nobla skłoniła nas do przypomnienia tego ważnego odkrycia, jego kontekstów w dziejach medycyny i do przedstawienia 4 przypadków kazuistycznej dzisiaj gruźlicy w obrębie głowy i szyi.

MATERIAŁ

W latach 2001-2004 w Dziale Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach, na ogólną liczbę 5248 leczonych chorych, gruźlicę w obrębie głowy i szyi rozpoznaliśmy u 11 pacjentów (8 M + 3 K; przedział wieku 13-73 lat; średnia wieku 42,4). Najliczniejszą grupę stanowiło 6 chorych z gruźlicą krtani, u 4 chorych stwierdziliśmy gruźlicę węzłów chłonnych, a u 1 pacjentki

współistniejącą gruźlicę ucha i jamy nosowej. W badanej grupie u 5 chorych wykryto czynną gruźlicę płuc, a u 2 przebyłą gruźlicę płuc w wywiadzie.

OPIS WYBRANYCH PRZYPADKÓW

Przypadek 1: Chory J. G., lat 40, nr onkol. 163 938, przyjęty do Działu z powodu trudności w połykaniu z podejrzeniem nacieku nowotworowego w obrębie krtani i języka. Dolegliwości te pojawiły się przed kilkoma miesiącami i stopniowo narastały. W badaniu ORL – naciek na powierzchni krtaniowej i językowej nagłośni przechodzący do dołków zajęzycznych oraz na nasadę języka. Mimo to nasada języka przy badaniu palpacyjnym była miękka. Na szyi, po stronie prawej, w II regionie węzłowym wyczuwalny węzeł chłonny śr. ok. 2 cm. W RTG klatki piersiowej – liczne rozsiane zmiany śródmiąższowe i pęcherzykowe w obu polach płucnych. Nie można wykluczyć zmian typu lymphangitis carcinomatosa. Pobrano wycinki z krtani i nasady języka w direktoskopii oraz skierowano pacjenta na BAC węzłów chłonnych szyi. Wynik badania hist.-pat. z krtani i nasady języka – Laryngitis granulomatosa. W podścielisku błony śluzowej widoczne gruzełki utworzone z komórek nabłonkowych otaczające komórki olbrzymie wielojądrowe Langhansa. Konieczne bakteriologiczne potwierdzenie etiologii gruźliczej. BAC węzłów – elementy morfotyczne węzła chłonnego. Pacjenta skierowano do Poradni Pulmunologicznej, gdzie potwierdzono gruźlicę płuc oraz włączono leczenie przeciwprątkowe. Po leczeniu tuberkulostatycznym opisany naciek w obrębie krtani i gardła dolnego wycofał się w całości.

Przypadek 2: Chory D. L., lat 29, nr onkol. 173 760, przyjęty do Działu z powodu postępującego osłabienia, utraty apetytu, stanów podgorączkowych, silnego bólu gardła oraz powiększonych obustronnie węzłów chłonnych na szyi. W wywiadzie od 6 miesięcy kaszel, utrata masy ciała o ok. 10 kg. W badaniu ORL egzofityczny naciek z owrzodzeniem obejmujący dolny biegun prawego migdałka, boczną ścianę gardła dolnego po stronie prawej i całe wnętrze krtani do poziomu głośni – oba fałdy głosowe, powierzchnię krtaniową nagłośni oraz oba fałdy rzekome. Na szyi obustronnie wyczuwalne liczne powiększone węzły chłonne w II, III i V regionie nieprzekraczające śr. 15 mm. W Rtg klatki piersiowej – obustronne, symetryczne wzmożenie rysunku śródmiąższowego z zagęszczeniami drobnoguzkowatymi (zmiany prosowate), o największym nasileniu w polach górnych i środkowych obu płuc. Ponadto w górnych polach płuc widoczne są pasmowate zagęszczenia – zmiany włókniste? Obraz odpowiada rozsianym zmianom śródmiąższowym płuc o charakterze gruźliczym. Pobrano wycinki z gardła dolnego i krtani metodą direktoskopii i skierowano pacjenta na BAC węzłów chłonnych szyi. Materiał z migdałka przesłano do badania BAC TEC. Wynik badania hist.-pat. – Tuberculosis. Barwienie na prątki metodą Ziehl-Neelsena pozytywne. BAC węzłów chłonnych na szyi – stwierdzono komórki olbrzymie wielojądrowe. Również w preparacie bezpośrednim stwierdzono prątki kwaso-

oporne (+++). Pacjent przekazany do Oddziału Pulmunologicznego celem dalszego leczenia. Brak kontroli po badaniu.

Przypadek 3: Chora, lat 69, nr onkol. 136 623 przyjęta do Działu z podejrzeniem guza jamy nosowej i ucha środkowego. W wywiadzie przed 3 tygodniami u pacjentki wystąpił niedosłuch ucha lewego, bez dolegliwości bólowych. Niedosłuchowi towarzyszyły stopniowo narastające trudności w oddychaniu przez nos po stronie lewej. W badaniu przedmiotowym – przedsionek nosa wąski, otwierający się do jamy nosowej koncentrycznym zwężeniem. Lewa jama nosowa wypełniona kruchą ziarniną, praktycznie niedrożna. Przewód słuchowy zewnętrzny lewy wypełniony treścią śluzowo-ropną; po odessaniu na poziomie błony bębenkowej przewód słuchowy zewnętrzny w całości wypełniony łatwo krwawiącą ziarniną. Na zdjęciu Rtg zatok przynosowych – zacinienie lewej zatoki szczękowej, bez cech destrukcji kostnej. Rtg klatki piersiowej – płuca bez zmian naciekowych. W audiometrii tonalnej w uchu lewym niedosłuch przewodzeniowy na poziomie 40 dB w częstotliwościach mowy. Wykonano endoskopię jamy nosa i sinusoskopię, gdzie stwierdzono kruchą łatwo krwawiącą ziarninę, naciekającą praktycznie od przedsionka nosa przedni odcinek małżowiny nosowej dolnej i środkowej, oraz przedni odcinek przegrody nosa. W zatoce szczękowej lewej treść śluzowa-retencyjna. Pobrano wycinki do badania hist.-pat. zarówno z jamy nosa, jak i z przewodu słuchowego zewnętrznego. Wynik badania hist.-pat. z obu wycinków – Granulatio chronica specyfica. W diagnostyce różnicowej w pierwszej kolejności wykluczyć należy gruźlicę. Pacjentkę skierowano do Poradni Pulmunologicznej, gdzie na podstawie wyników hist.-pat. potwierdzono etiologię gruźliczą i włączono leczenie tuberkulostatyczne. Pełna regresja nacieków po leczeniu. Poprawa słuchu. Pacjentka przez blisko dwa lata była okresowo kontrolowana, bez dolegliwości.

Przypadek 4: Chory K. K., lat 69, nr onkol. 174 857, przyjęty do Działu w celu przeprowadzenia otwartej biopsji szybko rosnącego guza szyi. Od 2 miesięcy pacjent diagnozowany z powodu powiększonych węzłów chłonnych na szyi. W tym czasie przebył 2 kursy antybiotykoterapii, wykluczono Mononukleozę, Toksoplazmozę oraz rozrost limfoproliferacyjny. W BAC – strzępki tkankowe utworzone z komórek myofibroblastopodobnych oraz liczne granulocyty wymieszane z tzw. nagimi jądrami, których morfologia podobna jest do tych opisanych w strzępkach. Całość obrazu odpowiada raczej za odczynową proliferacją niż za rozrostem nowotworowym, jednak ostateczne rozpoznanie wymaga badania materiału pobranego chirurgicznie. W związku z niediagnostycznym wynikiem biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej, w znieczuleniu ogólnym przeprowadzono zabieg operacyjny usunięcia guza szyi. Materiał przesłano do badania hist.-pat. – wynik: śródmięśniowy naciek zapalny – inflammatio chronica granulomatosa cum granulomata Tbc-formis. Barwienie Ziehl-Nielsen ujemne – konieczna dalsza diagnostyka bakteriologiczna. Pacjenta skierowano do Poradni Gruźlicy i Chorób Płuc, w chwili obecnej w trakcie leczenia tuberkulostatycznego.

OMÓWIENIE

Diagnostyka i postawienie trafnego rozpoznania gruźlicy w zakresie narządów głowy i szyi nie należy do rzeczy prostych. Badanie radiologiczne klatki piersiowej w gruźlicy pozapłucnej może dawać wyniki ujemne. W naszym materiale jedynie u połowy [8] pacjentów stwierdziliśmy obecność zmian mogących odpowiadać czynnym zmianom gruźliczym na zdjęciu Rtg klatki piersiowej. We wszystkich przypadkach dotyczyło to pacjentów z gruźlicą krtani. Współistnienie gruźlicy krtani i płuc jest dobrze udokumentowane w piśmiennictwie. Natomiast w przypadku gruźlicy w obrębie głowy i szyi, o lokalizacji innej niż krtani czy gardło dolne, znacznie rzadziej współistnieją zmiany gruźlicze w płucach [4, 8, 9]. Umieszczenie zmian gruźliczych w uchu środkowym jest rzadkością i stanowi kilka procent wszystkich przypadków gruźlicy pozapłucnej [8, 10, 11]. Nie spotkaliśmy natomiast w dostępnym nam piśmiennictwie przypadku jednoczesnego umiejscowienia zmian gruźliczych w jamie nosowej i uchu środkowym.

W związku z nietypowym obrazem klinicznym gruźlicy pozapłucnej, diagnostykę różnicową musimy rozpocząć od wykluczenia nowotworu. Dlatego zawsze u takich pacjentów należy z ziarniny, czy nacieku pobrać wycinki do badania histopatologicznego, które rozstrzyga o rozpoznaniu. Często nieswoista empiryczna antybiotykoterapia w okresie poprzedzającym prawidłową diagnostykę sprawia, że ziarnina gruźlicza traci szereg swoich cech morfologicznych i rozpoznanie staje się jeszcze trudniejsze. W diagnostyce różnicowej istotną funkcję pełnią alergiczne odczyny skórne – odczyn Pirqueta, odczyn Mantoux'a czy odczyn Wolpera. Reakcja na tuberkulinę opiera się na istnieniu nadrażliwości typu IV na elementy białkowe *Mycobacterium tuberculosis* oraz *Mycobacterium bovis* [12]. Diagnostyka bakteriologiczna polega na wykryciu pałeczek kwasoopornych w wykonanym preparacie barwionym metodą Ziehl-Nielsen'a. Nowoczesne techniki stosowane obecnie w laboratoriach pozwalają na szybką analizę materiału genetycznego prątków. Analiza DNA lub RNA prątków stała się dzisiaj niezwykle ważna w przypadku osób zakażonych wirusem HIV, nie zdradzających typowych objawów klinicznych gruźlicy [13]. Istnieją również szybkie testy do wykrywania *Mycobacterium tuberculosis*, spośród których najczęściej stosuje się: system izotopowy Bactec 460 TB, wykorzystujący podłoże Middlebrooka 7H12, zawierające kwas palmitynowy znakowany izotopem węgla C14. Czujnik aparatu wykrywa izotop węgla uwolniony w przypadku wzrostu drobnoustrojów. Z kolei system kolorymetryczny MB BacT, w którym hodowla odbywa się na podłożu Middlebrooka 7H9 – obecność CO₂ jest stwierdzana przez czujnik umieszczony w dnie każdej butli hodowlanej. Badania biochemiczne i serologiczne są rzadko wykorzystywane do wykrywania prątków. Diagnostyka biochemiczna – to testy na: redukcję tellurynu, wytwarzanie termostabilnej katalazy, niacyny, redukcję azotanów, hydroliza Tweenu 80. Metody serologiczne to poszukiwanie antygenów prątka lub przeciwciał przeciwaprątkowych w surowicy [14].

Wprowadzenie leków tuberkulostatycznych w latach 50. XX w. oraz szybki spadek zachorowań i zgonów z powodu gruźlicy stworzył nadzieję, że choroba ta, jak wiele innych chorób zakaźnych, odejdzie do historii. Aktualna sytuacja na świecie – i to nie tylko w krajach ubogich, i przeludnionych – pokazuje, że był to przedwczesny optymizm. Nadal leczenie gruźlicy jest długotrwałe i często nie jest do końca przeprowadzane, co prowadzi do selekcji szczepów opornych. To z kolei sprawia, że leczenie gruźlicy opornej na podstawowe leki staje się wielokrotnie droższe. Warto uzmysłowić sobie, że w niektórych krajach Afryki czy prowincjach Indii zakażonych gruźlicą jest ok. 30% populacji. Gruźlica na początku wieku XXI nadal jest globalnym problemem zdrowotnym.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Wills Ch.: Żółta febra, czarna bogini. Koewolucja ludzi i mikroobów. DW Rebis. Poznań 2001.
- [2] Friedman M., Friedland G. W. (ed.): *Medicine's 10 greatest discoveries*. Yale Univ. Press. New Haven 1998.
- [3] Michałowska-Mitczuk D., Kuś J.: Epidemiologia, rozpoznawanie i leczenie gruźlicy. *Postępy Nauk Medycznych* 2001/1. www.borgis.czytelnia.on-line.
- [4] Bruzgielewicz A., Wysocki J., Osuch-Wójcikiewicz E.: Gruźlica głowy i szyi – problem wciąż aktualny. *Otolaryngologia Polska* 1995; 6: 566-572.
- [5] Meissner R.: Robert Koch. Etiologia zachorowań na węglika (1876). Polski DW Ławica. Poznań-Wolsztyn 1996; 17-30.
- [6] Brzeziński T. (red.): *Historia medycyny*. PZWL. Warszawa 1988.
- [7] Szumowski W.: *Historia medycyny*. Sanmedia. Warszawa 1994.
- [8] Janczewski G.: Gruźlica krtani, jamy ustnej, gardła, gruczołów ślinowych, nosa i zatok przynosowych oraz ucha. W: Gruźlica. Podręcznik dla studentów medycyny. Krakówka P., Rowińska-Zakrzewska E. (red.). PZWL. Warszawa 1988; 203-212.
- [9] Kuś J.: Gruźlica pozapłucna. *Postępy Nauk Medycznych* 1996; 59-62.
- [10] Panek B., Chyczewska E.: Gruźlicze zapalenie ucha i skóry. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 2001; 11-12: 669-671.
- [11] Śpiewak W.: Przypadek współistnienia gruźliczego zapalenia ucha środkowego z gruźlicą płuc. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1995; 63: 436-439.
- [12] Janowiec M., Andrzejczyk Z.: Diagnostyka mikrobiologiczna gruźlicy i chorób płuc w ostatnim 30-leciu. *Pneumonologia i Alergologia Polska* 1993; 61: 806-809.
- [13] Krychniak-Soszka A.: Nowoczesne metody diagnostyki gruźlicy. *Polski Tygodnik Lekarski* 1996; 51: 347-349.
- [14] Fangrat A.: Nowoczesna diagnostyka laboratoryjna gruźlicy. *Nowa Klinika* 2000; 3: 337-341.