

Tuberkuloosne spondüliit.

Haigusjuhu kirjeldus

Väino Sinisalu¹, Ott Kiens², Jüri Hirno³, Mafred Danilovits², Lea Pehme²

64aastane naine haigestus nimmevaluga. Ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (NSAID) oli ebaefektiivne. Kompuutertomograafilisel (KT) uuringul ilmnesid spondülostsiidi nähud, mida kinnitas ka magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring. Haige hospitaliseeriti ja 3 nädala vältel raviti teda tseftasidiimi ja tsefepiimiga. Haige seisund halvenes ja ta viidi üle ülikoolihaiglasse. 6 nädala möödudes haigestumisest tehtud MRT-uuringul ilmnes L₅ ja S₁ lüli destruktsioon. Tuberkuloosse protsessi kahtluse tõttu tehtud test, millega mõõdetakse gammainterferooni eritumist, osutus positiivseks ja haigel alustati antituberkulooset ravi. Ordineeriti 4 ravimit: isoniasiid, levofloksatsiin, etambutool ja pürasiinamiid. Kliiniliselt haige seisund paranes ning MRT-uuring, mis tehti 4 kuud pärast haigestumist, tõi esile positiivse dünaamika.

64 aasta vanune naispatsient haigestus nimmevaluga detsembris 2013. Perearst määras raviks mittesteroidsed põletikuvastased ained. Kuna määratud ravimid vaevusi ei leevendanud, suunati haige KT-uuringule nimmest.

Kompuutertomograafilisel uuringul tuvastati L₄-lüli anterolistes ja spinaal-



Foto 1. KT-uuring 18.12.2013 – sagitaalne rekonstruktsioon pehmekoe aknaga. Näha lõpp-plaatide eesosa destruktsiooni L₅-S₁ kõrgusel. Samas on luudes ka sklerootilised muutused, mis ilmselt on degeneratiivset laadi. Lülivahemikus ning L₅-lülikehas vaakumfenomen ja gaasi. Juhuleiuna kerge L₄ anterolistes.

kanali mõõdukas ahenemine L₄-L₅ vahemiku kõrgusel. L₅-S₁ lülivahemik oli kitsas, diskis vaakumfenomen ning L₅ ja S₁ lüli vastastikused lõppplaadid olid usureeritud (vt foto 1). Radioloog kahtlustas spondülostsiiti ja soovitas teha MRT-uuringu.

Umbes kuu hiljem tehtud MRT-uuringul ilmestus L₅ ja S₁ lüli vastastikuste lõppplaadide destruktsioon ja lülikehade turse (vt foto 2). Radioloogiline leid oli iseloomulik spondülostsiidile. Haige seljavalu



Foto 2. MRT-uuring sagitaaltasapinnas T2 rasvsuppressiooniga sekventsis 11.02.2014. Turse L₅ ja S₁ lülivahemikus. Lülivahemiku projektsioonis dorsaalsele epiduraalsele ulatuv vedelikukogum.

Eesti Arst 2015;
94(3):153–157

Saabunud toimetusse:
16.01.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
09.02.2015
Avaldatud internetis:
31.03.2015

¹ TÜK närvikliinik,
² TÜK kopsukliinik,
³ TÜK radioloogikliinik

Kirjavahetajaautor:
Väino Sinisalu
vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
tuberkuloos, tuberkuloosne
spondüliit, tuberkuloosi ravi

oli süvenemistendentsiga ja valu kiirus ka vasakusse jalga.

Patsient hospitaliseeriti kohaliku haiglasse. Vereanalüüsidest ilmnis leukotsüütide vasemale nihe (segmenttuumseid leukotsüüte 24%), C-reaktiivse valgusisaldus veres oli alla 5 mg/l. Alustati ravi antibiootikumiga: tseftasidiin veenisisesi 3 g päevas 18 päeva vältel, seejärel tsefepiimi 2 g 7 päeva vältel. Haige seisund aegamööda halvenes – valu süvenes seistes ja kõndides, ta hakkas kasutama keppi. Haige suunati edasiseks raviks neurokirurgia osakonda.

Osakonnas tehtud objektiivsel vaatlusel oli selgroog nimmeosas sirge, liikuvus igas suunas vaba ja valutatu. Jalgade jõud kõigis liigutustes oli hea, tundlikkusehäireid ega vaagna- ja lülihaiguste funktsiooni häireid ei olnud. Valu tõttu toetus kõndides kepile.

Vereanalüüsidest põletiktunnused puudusid (SR 8 mm/t, leukotsüüte $7,71 \times 10^9/l$ leukotsüütide valem oli normi piires). MRT-uuringul oli võrreldes eelmise uuringuga lülikehade destruktsioon süvenenud (vt foto 3). Haigusprotsessi olemuse selgitamiseks korraldatud ehkardiograafilisel uuringul ja kopsude röntgenograafilisel uuringul haiguslikke muutusi ei leitud.

Tuberkuloosse põletiku kahtluse tõttu tehti Mantoux' test ja gammainterferooni eraldumist mõõtev test IGRA (*interferon*

gamma releasing assay), mis osutusid positiivseks.

Uuringute alusel septilise protsessi diagnoos kinnitust ei leidnud, haiguse kliiniline kulgu, dünaamika ja tehtud uuringud kinnitasid tuberkuloosse spondüliidi hüpoteesi. Haige suunati edasiseks raviks kopsukliiniku statsionaari.

Kopsutuberkuloosi osakonnas kinnitati tuberkuloosse spondüliidi diagnoos, võttes aluseks järgmised asjaolud:

- 1) radioloogiline leid sobis tuberkuloosile;
- 2) põletik lülisambas oli aeglase kuluga;
- 3) Mantoux' testi ning IGRA testi tulemused olid positiivsed – võimalik nii latentne kui ka aktiivne tuberkuloos;
- 4) põletikunäitajate sisaldus veres oli tagasihoidlik: CRV < 1 mg/l, SR 8 mm/h, leukotsüüte $7,71 \times 10^9/l$, seejuures olid ka kõik leukotsüütide fraktsioonid referentsvahemike piires;
- 5) põletik ei allunud mittespetsiifilisele antibakteriaalsele ravile;
- 6) anamneesis oli kokkupuude tuberkuloosiga (TB) 1970. aastatel. Kopsude KT-uuringul leiti parema kopsu ülasingaral 2 paarimillimeetrist fibrooskollet, mis näitavad kopsutuberkuloosi võimalikku läbipõdemist. Aktiivsele kopsu-TB-le iseloomulikke leide ei täheldatud (vt foto 4).

Tuberkuloosi ravi alustati esimese valiku ravimitega 22.04.2014. Raviskeemi kuulusid suu kaudu manustatavad ravimid: isoniasiid

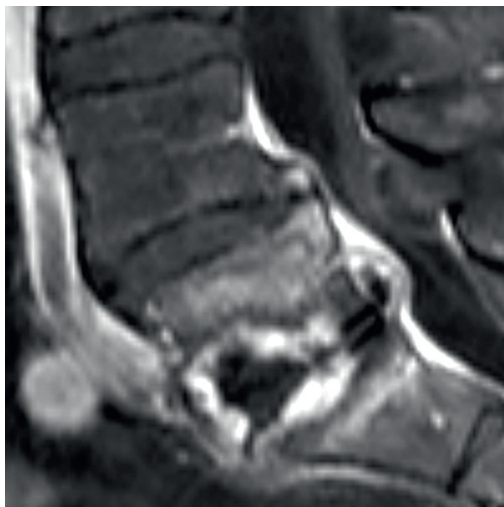


Foto 3. MRT-uuringu sagitaaltasapinnast T1 rasvsupressiooniga sekventsist 14.04.2014. Intensiivne kontrasteerumine L₅ ja S₁ lülikehades. Protsess süvenenud, intensiivselt kontrasteeruva kapsliga kogum lülivahemikus – abstsess. Lülikehade destruktsioon laienenud.

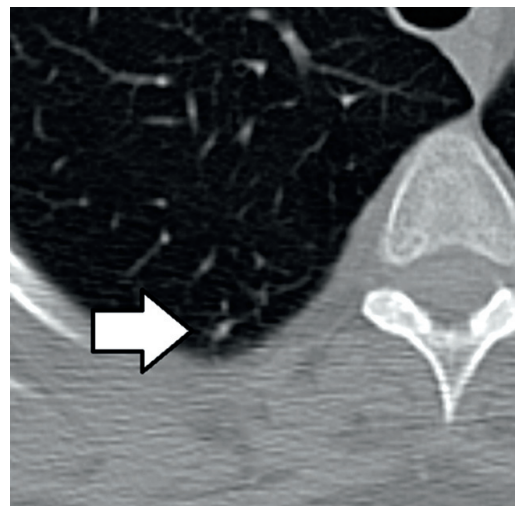


Foto 4. Kopsude aksiaaltasapinnast pilt 29.04.2014. Noolega on tähistatud paarimillimeetrine fibrooskollet parema kopsu ülasingaral perifeersel.

300 mg x 1, rifampitsiin 600 mg x 1, etambutool 1600 mg x 1, pürasiinamiid 1500 mg x 1. Ravimite kõrvaltoimena tekkis profuusne oksendamine ning pärast korduvaid katseid loobuti rifampitsiinist ja raviskeemi lisati levofloksatsiin 750 mg x 1.

Lisaks tuberkuloosiravimitele jätkus valuravi tramadooli ja NSAIDidega, anti-hüpertensiivne ravi ning II tüüpi diabeedi tabletravi. Seljavalu leevendamiseks ja lülisamba paremaks toestamiseks telliti patsiendile korsett.

Tuberkuloosiosakonnas seljavalu vähenes ning juunis 2014 suunati haige otseselt kontrollitavale ravile (OKR) kohaliku haigla tuberkuloosikabinetti.

Ambulatoorses tuberkuloosikabinetis käimine osutus patsiendile seljavalude tõttu liiga suureks koormuseks. Seetõttu hospitaliseeriti patsient 2014. a juunis elukohajärgse haigla tuberkuloosiosakonda. Korduva MRT-uuringu leid 05.08.2014 oli positiivse dünaamikaga, lülikehade kontrasteerumine oli oluliselt vähenenud, lülikollapsit ei olnud kujunenud (vt foto 5). Haige seljavalu oli taandunud ja tema liikumisvõime paranenud. Korduv MRT-uuring 10.10.2014 olulist dünaamikat esile ei toonud. Ravi isoniasiidid, levofloksatsiini ja etambutooliga jätkatakse kuni aprilli lõpuni 2015. Ravimite kõrvaltoimetest on ilmnenud vereanalüüsides kusihappe sisalduse suurenemine, mis põhjustab patsiendile öla- ning põlveliigeste valusid. Kusihappe

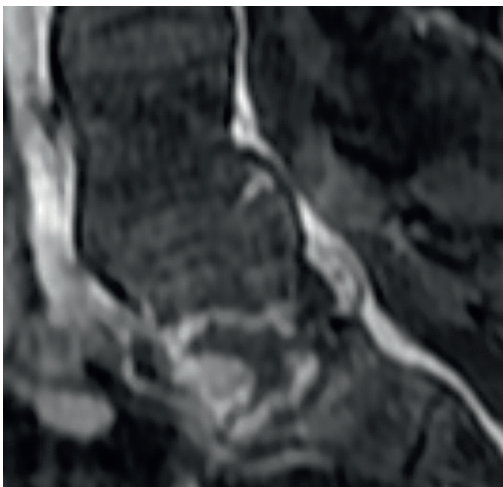


Foto 5. MRT-uuring sagitaaltasapinnas T1 ravisupressiooniga sekventsist 05.08.2014. Lülikehade kontrasteerumine on oluliselt vähenenud, lüliabstsses on mahult peaaegu endine.

sisalduse vähendamiseks saab patsient ravi allopurinooliga.

ARUTELU

Tuberkuloos (TB) on nakkushaigus, mida põhjustab *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* levib piisktuumadena peamiselt õhu kaudu. Esmene nakatumine toimub siis, kui piisktuumad jõuavad alveoolidesse ning levivad sealtskaudu lümf- ja vereringesse (1).

Üldjuhul jääb TB inaktiivseks ehk latentseks, sest pärast nakatumist suudavad immuunsüsteemi kaitsereaktsioonid piirata tuberkuloosibakterite edasise paljunemise.

Latentse tuberkuloosi (LTBI) korral jääb osa bakteritest organismi püsima ja need on elujõulised veel aastakümneid (1). LTBI-sse on kokku nakatunud ligikaudu 1/3 maailma rahvastikust. Eluaegne risk tuberkuloosi reaktivatsiooniks LTBI korral on ca 5–10%, seejuures tekib reaktivatsioon enamikul esimese 5 aasta jooksul pärast nakatumist (2).

TB paikmetest enim esineb kopsu-tuberkuloosi: ligi 71% uutest juhtudest. 20% uutest haigusjuhtumitest moodustavad kopsuvälise tuberkuloosi (KVTB) juhud ning 8%-l juhtudest esineb nii pulmonaarne kui ka kopsuväline TB (3). Kokku moodustab lülisamba-TB alla 1% kõikidest TB-juhtumitest, olles sealjuures enim levinud luutuberkuloosi vormiks (5).

Arvatakse, et enamiku osteoartikulaarse TB juhtumite põhjuseks on esialgselt bakteri-eemiast jäänud luusiseste infektsioonikollete endogeenne reaktivatsioon. Üheks võimalikuks spinaalse TB tekkepõhjuseks on pakutud ka tuberkuloosibakterite levikut paravertebraalsetest lümfisõlmedest (3).

Kõige tavalisem lülisamba-TB sümptom on valu haigusprotsessi piirkonnas, närvi-elementide haaratus esineb 10–61%-l patsientidest. Sümptomite väljendusaste on erinev: tagasihoidlikust, aastaid kestvast valust kuni kiiresti kulgeva ägeda protsessini, mis võib viia raskete neuroloogiliste ärajäämanähtudeni (parapleegia). Lisaks võivad esineda üldsümptomid, näiteks palavik, nõrkus, jõuetus, kaalulangus (5).

Diagnoosimise kuldstandardiks on TB tekitajate isoleerimine mikroskoopiaal või külvi meetodil kas rögest või biopsiamaterjalist (luubiopsia). Lisaks kinnitab diagnoosi PCR-meetodil *M. tuberculosis*'e DNA isoleerimine rögest või biopsiamaterjalist.

Tuberkuloosiga infitseerumise (kas latentse või aktiivse) hindamiseks kasutatakse ka immunoloogilisi teste (6).

Immunoloogilistest testidest on kasutusel tuberkuliini nahatest ja gammainterferooni eritumist mõõtev IGRA. Immunoloogilised testid muutuvad positiivseks 2–12 nädala jooksul pärast esmast nakatumist.

Tuberkuliini nahatest ehk Mantoux' test põhineb *M. tuberculosis*'e antigeenide segu intrakutaansel süstimisel ning edasise immuunreaktsiooni hindamisel. Testi puuduseks on eelkõige kasutatava antigeenide segu mittespetsiifilisus. Seetõttu võivad positiivse testitulemuse põhjuseks lisaks aktiivsele ja latentsele tuberkuloosile olla ka eelnevad tuberkuloosivastased vaksineerimised ja kokkupuuted mittetuberkuloossete mükobakteritega (6).

IGRA testi teostatakse *in vitro*. Eestis kasutatakse testi *Quantiferon TB GOLD*. Selle puhul hinnatakse perifeerses veres leiduvate inimese immuunsüsteemi rakkude võimet toota gammainterferooni vastuseks stimulatsioonile *M. tuberculosis*'e antigeenidega. Erinevalt tuberkuliinitestist annab see uuring positiivse vastuse ainult latentse ja aktiivse tuberkuloosi korral ning eelnevad vaksineerimised ega infitseerumised mittetuberkuloossete mükobakteritega ei põhjusta valepositiivseid tulemusi.

Tuberkuliinitest ega IGRA ei võimalda eristada latentset ja aktiivset TBd. Negatiivne tulemus ei välista aktiivse TB võimalust (6).

Kopsuvälise TB, sealhulgas luu-TB kahtluse korral on alati näidustatud patsiendi uurimine võimaliku kopsu-TB suhtes (röntgeniülevõtte ja KT). Nii aktiivse kui ka mitteaktiivse kopsu-TB (jääknähud, fibroos) leid toetavad kopsuvälise TB diagnoosi vastavate kliiniliste nähtude olemasolu korral.

Tuberkuloosse spondüliidi diagnoosimisel, protsessi ulatuse ja ravi efekti hindamisel on hädavajalikud radioloogilised uuringud, üldjuhul ei ole neil ilmnevad muutused spetsiifilised tuberkuloosile.

Haiguse algstaadiumis on spondülograafiline leid tagasihoidlik või puudub. Protsessi süvenedes, kui lülide kaltsiumisisaldus on vähenenud vähemalt 30%, võib röntgenograafiliselt diagnoosida osteolüüsi. Spondülogrammidel nähtav lüliskehade kollaps ja lüliskehade deformatsioonid viitavad kaugelearenenud protsessidele (7).

KT-uuringul ilmestub lüli deformatsioon haiguse varajasemas faasis. Nähtavad on ka

pehmete kudede muutused – paraspinnaalsed abstsessid (8).

MRT-uuring on parim ja tundlikem meetod tuberkuloosse spondüliidi leviku ja raskusastme hindamisel. Haiguse algfaasis on võimalik hinnata luuüdi signaali muutust ja lülide lõpp-plaatide ja diskide degeneratsiooni. Uuringul on hästi nähtavad lüli abstsessi- ja granulatsioonikolded, pehmete kudede ja seljaaju haaratus (9).

Ravi viiakse läbi *M. tuberculosis*'e vastu suunatud antibakteriaalse farmakoteraapiaga. Kopsuvälise TB raviskeem koosneb samadest ravimitest kui kopsu-TB raviskeem. Tuberkuloosibakteri ravimitundliku tüve korral tähendab see ravi vähemalt nelja ravimiga: tavaliselt isoniasiid, rifampitsiin, pürasiinamiid ja etambutool. Mõnikord lisatakse sellele raviskeemile viienda ravimina süstitav aminoglükosiid (streptomütsiin, amikatsiin, kapreomütsiin või kanamütsiin). Ravi kogupikkus on minimaalselt 6 kuud. Mõnede ekspertide arvates peab luutuberkuloosi puhul ravi kestma minimaalselt 9 kuud ning aeglase kliinilis-radioloogilise vastuse korral kuni 12 kuud, sest ravi efekti on raske hinnata. Efekt tekib sageli aeglaselt kuudepikkuse antituberkuloosse ravi tulemusel (7).

Kirurgiline sekkumine tuleb kõne alla tavaliselt juhtudel, kui diagnoosi kinnitamiseks on vajalik biopsia või kui neuroloogiline leid progresseerub vaatamata farmakoteraapiale (5).

SUMMARY

Spinal tuberculosis. A case report

Väino Sinisalu¹, Ott Kiens², Jüri Hirmo³, Manfred Danilovits², Lea Pehme²

A female, aged 64 years, was taken ill with low back pain in December 2013. Treatment with NSAID proved ineffective. A CT scan revealed signs of spondylodiscitis. An MRT supported the hypothesis. The patient was admitted to hospital and three-week antibacterial treatment with ceftazidime and cefepime was prescribed. Clinically, the status of the patient became worse and she was referred to the university hospital. The MRT performed six months after ictus showed destruction in L5 – S1 vertebrae. The interferon gamma releasing assay (IGRA) test was positive and antituberculosis treatment

¹ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Lung Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Väino Sinisalu
vaino.sinisalu@kliinikum.ee

Keywords:
tuberculosis,
tuberculous spondylitis,
antituberculosis treatment

was started with isoniazid, levofloxacin, etambutol and pyrazinamide. An MRT four months after the initiation of treatment revealed positive signs: bone oedema had diminished. Clinically, low back pain became less intensive and the patient was able to walk without support. A treatment scheme has been planned for the next 12 months.

KIRJANDUS/REFERENCES

- Jensen PA, Lambert LA, Iademaro MF, Ridzon R, CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Health-Care Settings. MMWR Recomm Rep 2005;54:1–141.
- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: WHO Press; 2015.
- Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010.
- Zhang X, Ji J, Liu B. Management of spinal tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. J Internat Med Res 2013;41:1395–407.
- Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New-York: McGraw-Hill; 2008.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.
- Gard RK, Somvanshi DS. Spinal tuberculosis: a review. J Spinal Cord Med 2011;34:440–54.
- Perrone C, Saba J, Behloul Z. Pyogenic and tuberculosis spondylodiskitis (vertebral osteomyelitis) in 80 adult patients. Clin Infect Dis 1994;19:746–50.
- Griffith JF, Kumata SM, Leung PC, et al. Imaging of musculoskeletal tuberculosis: a new look at an old disease. Clin Orthop Relat Res 2002;398:32–9.
- WHO Treatment of tuberculosis Guidelines, 4th Edition. Geneva: WHO Press; 2010.

Metaanalüüsi andmed oseltamiviiri efektiivsuse kohta gripi ravis täiskasvanutel

Oseltamiviir on neuraminidaasi inhibiitorite gruppi kuuluv ravim, mis pidurdab gripiviiruse ensümaatilist aktiivsust. Seda kasutatakse nii gripi profülaktikas kui ka sesoonse või pandeemilise gripi ravis. Ravim oli laialdaselt kasutusel 2009. aasta pandeemilise gripipuhangu ajal.

Kirjanduses on ka andmeid, et oseltamiviir ei ole piisavalt mõjus gripiravim ja sellel on hulk ebasoovitavaid kõrvaltoimeid.

Ajakirjas Lancet avaldati värske metaanalüüsi andmed gripi ravimisel oseltamiviiri tõhususe ja

kõrvaltoimete kohta. Analüüsi aastatel 1997–2001 tehtud platseeboga kontrollitud uuringute andmeid. Gripi diagnoosimise kriteeriumideks oli vähemalt kahe respiratoorse sümptomi (kurgu kuivus, köha) või üldiste sümptomite (peavalu, müalgia, külmavärinad või higistamine, üldine nõrkus) olemasolu. Oseltamiviir 75 mg 2 korda päevas 5 päeva vältel ordneeriti 2402 haigele, platseeborühmas oli 1926 haiget.

Oseltamiviiriga ravitutel leevendusid sümptomid keskmiselt 97,5 tunni pärast, platseeborühmas 122,7 tunni pärast, vahe oli 21%. Hingamisteede komplikatsioone, mis vajadis antibiootilist ravi, oli oseltamiviirirühmas 4,2% ja platseeborühmas 8,7%. Ravi oseltamiviiriga vähendas hospi-

taliseerimise vajadust 63% võrra. Raskeid kardiovaskulaarse või närvisüsteemi komplikatsioone oli mõlemas grupis ühepalju. Iiveldust registreeriti 9,9%-l ja oksendamist 6,2%-l oseltamiviiriga ravitutest, platseeborühmas vastavalt 8%-l ja 3,3%-l.

Seega kiirendab oseltamiviir sümptomite taandumist, vähendab hingamisteede raskeid tüsistusi ning hospitaliseerimise vajadust. Samas registreeriti oseltamiviiriga ravitutel mõnevõrra sagedamini oksendamist ja iiveldust.

REFEREERITUD

Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1).

NSAIDI kasutamine antitrombootilise ravi ajal suurendab veritsusrisiki

Viimase aja uuringutega on näidatud, et NSAIDI kasutamine suurendab trombootiliste tüsistuste riski. Vähe on andmeid selle kohta, milline on NSAIDI ja antiagregantide või antikoagulantide koostoime.

Taanis tehtud uuringus jälgiti riiklike registrite andmeid aastatel 2002–2011 müokardiinfarkti haigestunud andmeid, kellele oli määratud ravi kas antiagregantide või antikoagulantidega, ja võrreldi ravi tulemusi haigetel, kellele oli samal ajal ordneeritud NSAID-

ravi, nendega, kes seda ravi ei saanud. Ilmnes, et 34%-le haigestest oli määratud NSAID vähemalt ühe retseptiga. Samaaegne antitrombootiline ja NSAID-ravi kahekordistas hemorraagiliste tüsistuste arvu võrreldes nendega, kes ravi ajal NSAIDI ei kasutanud. Sealjuures ei olnud oluline, millist antitrombootilise ravi viisi, kas antiagregantide või antikoagulantidega, kasutati. Samuti ei sõltunud hemorraagiliste tüsistuste esinemissagedus sellest, kas oli kasutatud COX-1 või COX-2 tüüpi NSAIDI. Vähemal määral oli antitrombootilise ja NSAID-ravi samaaegsel kasutamisel kasvanud neil haigetel ka trombootiliste tüsistuste risk (riskisuhe 1,8).

Autorid peavad vajalikuks veel täiendavate uuringute tegemist kõnealuse probleemi täpsustamiseks. Praeguste teadmiste valguses peab NSAIDI ja antitrombootilise ravi samaaegsel kasutamisel olema ettevaatlik. Arvestada tuleb ka seda, et enamik NSAIDE on apteekides vabalt kättesaadavad ja patsiendid ei ole alati piisavalt informeeritud ravimite ohtlikust koostoimest.

REFEREERITUD

Olsen Schjerning AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. Association of NSAID use with risk of bleeding and cardiovascular events in patients receiving antithrombotic therapy after myocardial infarction. JAMA 2015;313:805–14.