

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Ε. ΜΠΟΥΤΑΤΗ

ΙΣΤΟΡΙΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

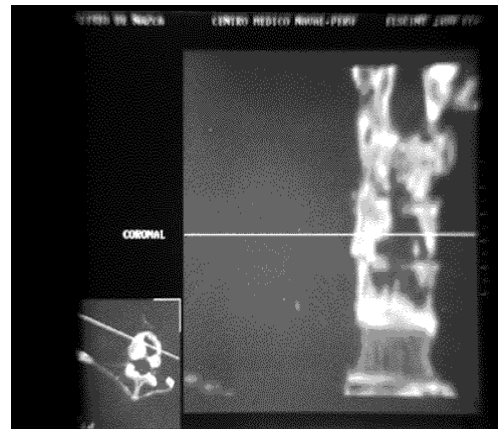
Φυματίωση Ιστορία

Φυματίωση: μάστιγα επί χιλιετίες

- ✓ παλαιοπαθολογικά ευρήματα σε σκελετούς λίθινης εποχής και μούμιες της Αιγύπτου



Adult male (~50 yrs old), southern Perú, about 900 A.D.
120 nucleotides from the *M. tuberculosis complex* DNA marker IS6110 were sequenced from a pleuro-pulmonary lesion, using nested PCR



CT: osteolytic lesion involving T10-T12

Φυματίωση Ιστορία

- ✓ **Φθίσις** (phthisis): Ιπποκράτης (περιγράφει και συμπτωματολογία: βήχας + πυρετός + ιδρώτες + αιμόπτυση



- ✓ Αριστοτέλης (384-322 π.Χ.)

Αναγνωρίζει πρώτος την **μεταδοτικότητα** της νόσου

«Πρόσωπα που έρχονται σέ επαφή μέ φθισικούς κολλάνε τήν ασθένεια καί αυτό οφείλεται σέ κάποια 'ύλη' πού εκπνέεται από τό στόμα τοῦ άρρωστου καί ή οποία παράγει τήν φθίση"

Φυματίωση Ιστορία

Robert Koch (1882): Απομόνωση σε καλλιέργεια



“The Etiology of Tuberculosis”, 1882

The bacilli present in the tuberculosis lesions do not only accompany tuberculosis but rather cause it. These bacilli are the true agents of consumption.

Φυματίωση στην Ελλάδα 1929 – 1938

- Περίπου 100.000 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους λόγω φυματίωσης, τη δεκαετία 1929 – 1938



CDC's Fight Against

GLOBAL TUBERCULOSIS



2 BILLION

PEOPLE INFECTED WITH TB
(1/3 OF WORLD POPULATION)



10.4 MILLION

SICK WITH ACTIVE TB



480,000

NEW CASES OF
MULTIDRUG-RESISTANT TB
(MDR TB)



1.8 MILLION

DEATHS

EVERY YEAR

PREVENTABLE, TREATABLE, CURABLE



49 MILLION

LIVES **SAVED** (2000-2015)

(Source: WHO, 2016)



Φυματίωση – Σήμερα

Σήμερα

- ❑ 1/3 παγκόσμιου πληθυσμού (~2.000.000.000) με λοίμωξη από *M. tuberculosis*
- ❑ 8.000.000 νέα κρούσματα ετησίως
- ❑ 3.000.000 θάνατοι ετησίως

Παιδιά

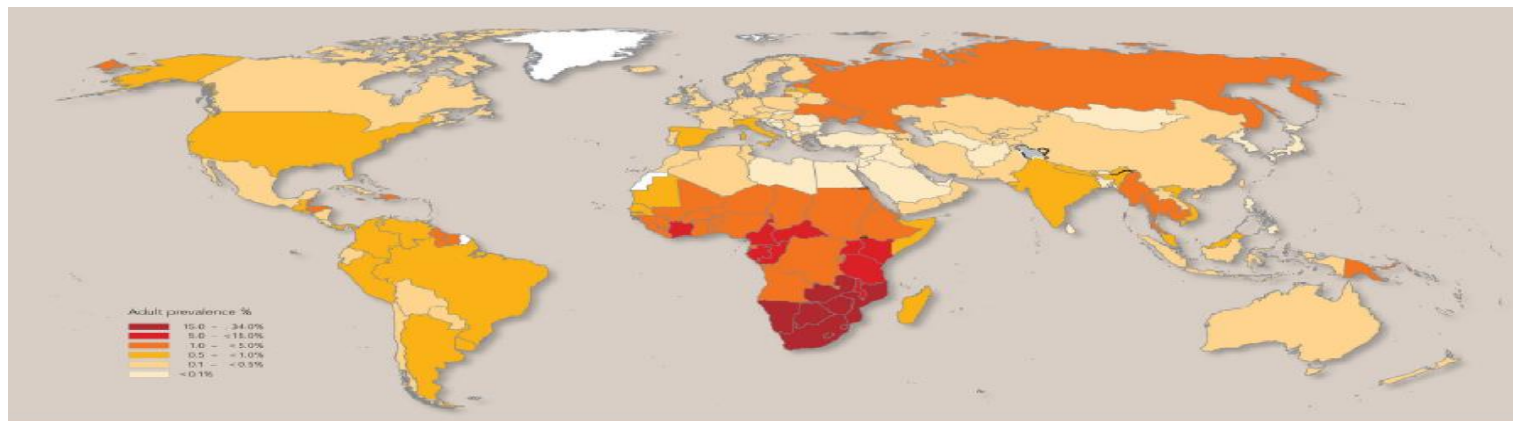
- 1.300.000 νέα κρούσματα ετησίως
- 450.000 θάνατοι ετησίως

Φυματίωση – Σήμερα Επιστροφή– Γιατί ;

HIV

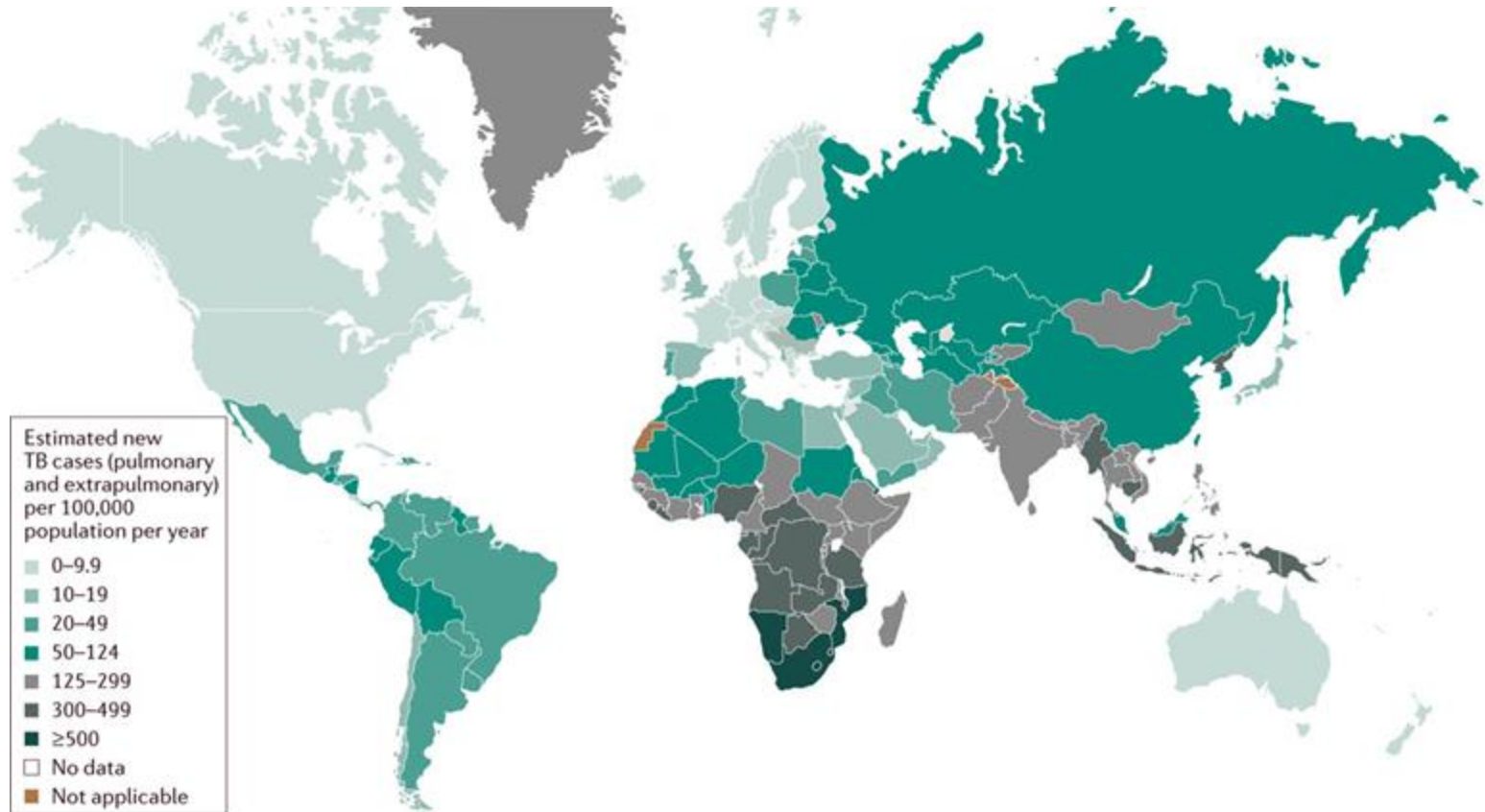
- ✓ συνάντηση του παλιού *M. tuberculosis* με το νέο HIV: έκρηξη νοσηρότητας
- ✓ 95% κρουσμάτων παγκοσμίως: σε χώρες μεγάλης επίπτωσης HIV/AIDS

A global view of HIV infection, 2005.
39 million people living with HIV



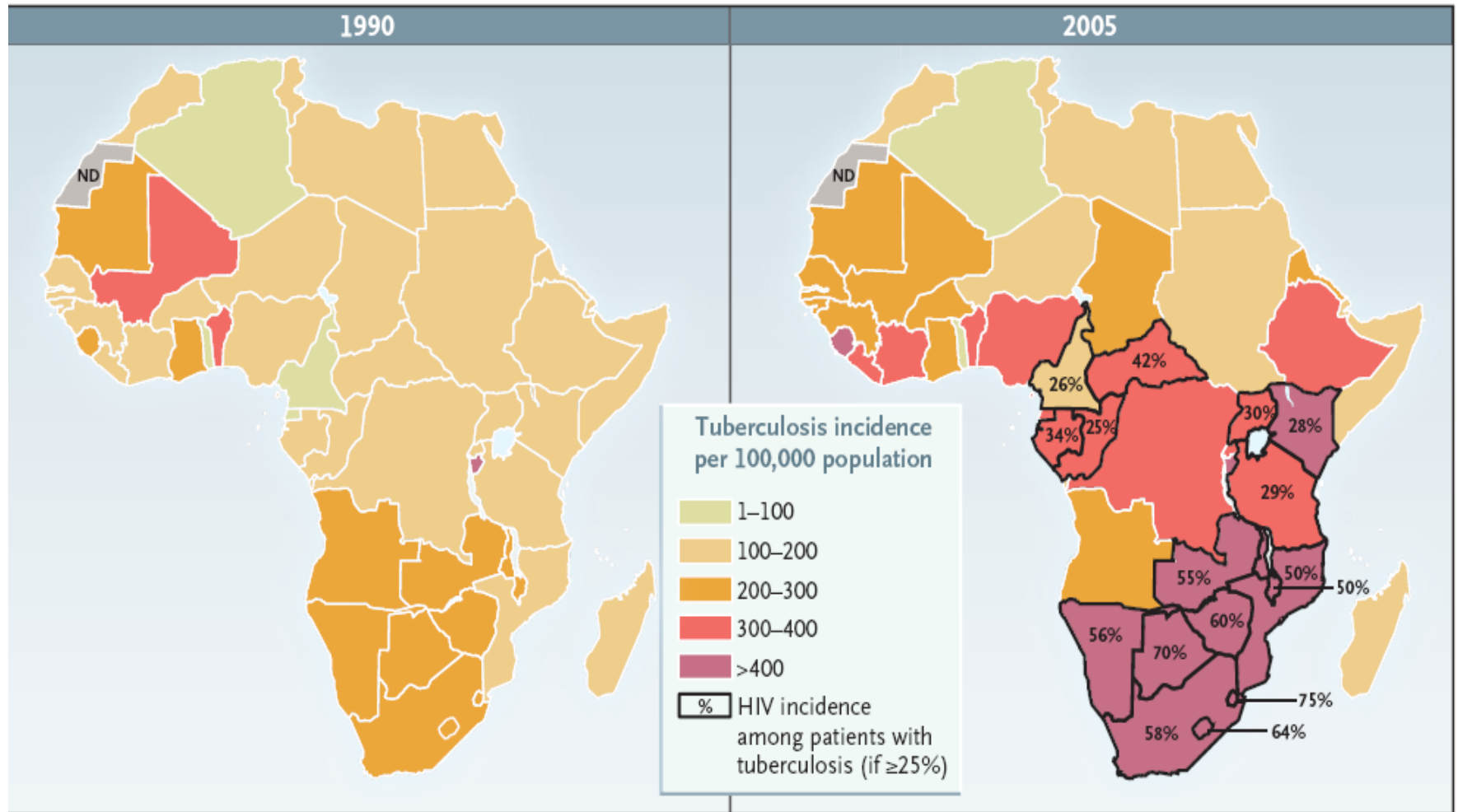
Global incidence of active TB disease (pulmonary and extrapulmonary)

Global Tuberculosis Report 2015, 20th edition, World Health Organization



>250 φορές μεγαλύτερη επίπτωση στη Ν. Αφρική (834 περιπτώσεις/ 100.000 ετησίως) έναντι των ΗΠΑ (3 περιπτώσεις/ 100.000 ετησίως)

Estimated Incidence of TB per 100.000 Population in African Countries



Τι γίνεται στην Ελλάδα σήμερα ;

Τι γίνεται στην Ελλάδα σήμερα ;

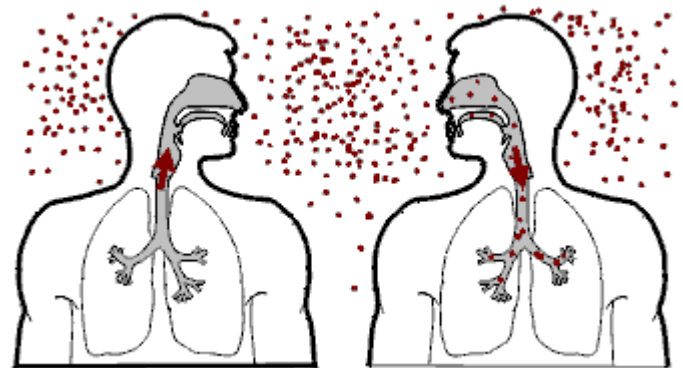
- Ετήσια επίπτωση TBC στην Ελλάδα ~ 6 νέες περιπτώσεις /100.000 κατοίκους (λόγω της ανεπαρκούς καταγραφής η πραγματική επίπτωση υπολογίζεται ότι είναι υπερδιπλάσια της αναφερθείσας)
- Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η σημαντική αύξηση των περιπτώσεων TBC στους μετανάστες και η αυξανόμενη συχνότητα και εξάπλωση πολυανθεκτικών (MDR) και υπερανθεκτικών στελεχών (XDR)

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒC

ΑΕΡΟΓΕΝΩΣ

- ❑ Η φυματίωση μεταδίδεται κυρίως με τους πυρήνες των σταγονιδίων
- ❑ Τα σταγονίδια φθάνουν στις κυψελίδες, όπου δημιουργούν περιοχές μόλυνσης. Οι πυρήνες σταγονιδίων έχουν διάμετρο 1-10 μm και παραμένουν μολυσματικοί για 8-10 ημέρες



ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒΣ ΑΛΛΟΙ ΣΠΑΝΙΟΙ ΤΡΟΠΟΙ

- ~~Με το γάλα~~ μεταδίδεται το *M. bovis*. Είσοδος από το ΓΕΣ. Σήμερα με τη γενίκευση της παστερίωσης του γάλακτος εξαφανίσθηκε σχεδόν πλήρως
- **Άμεσος ενοφθαλμισμός** δέρματος ή βλεννογόνων (πολύ σπάνια). Σε μικροβιολόγους, παθολογοανατόμους ή χειρουργούς, εφ' όσον υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος ή των βλεννογόνων

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒC ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

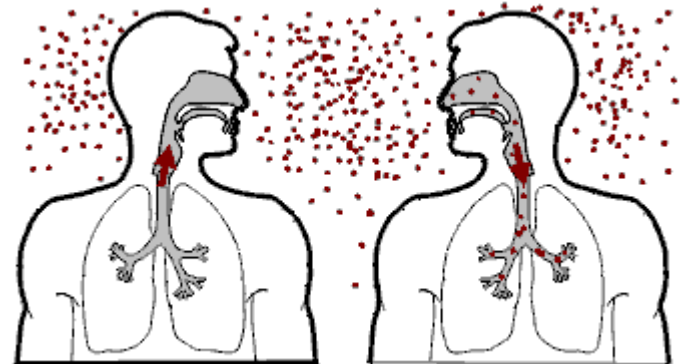
- Συνήθως, **ΜΟΝΟ** τα άτομα με **ΕΝΕΡΓΗ** ΤΒC μεταδίδουν
- Άτομο με ενεργή ΤΒC που δεν αντιμετωπίζεται μπορεί να μολύνει $\geq 10-15$ άτομα το χρόνο

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒC ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

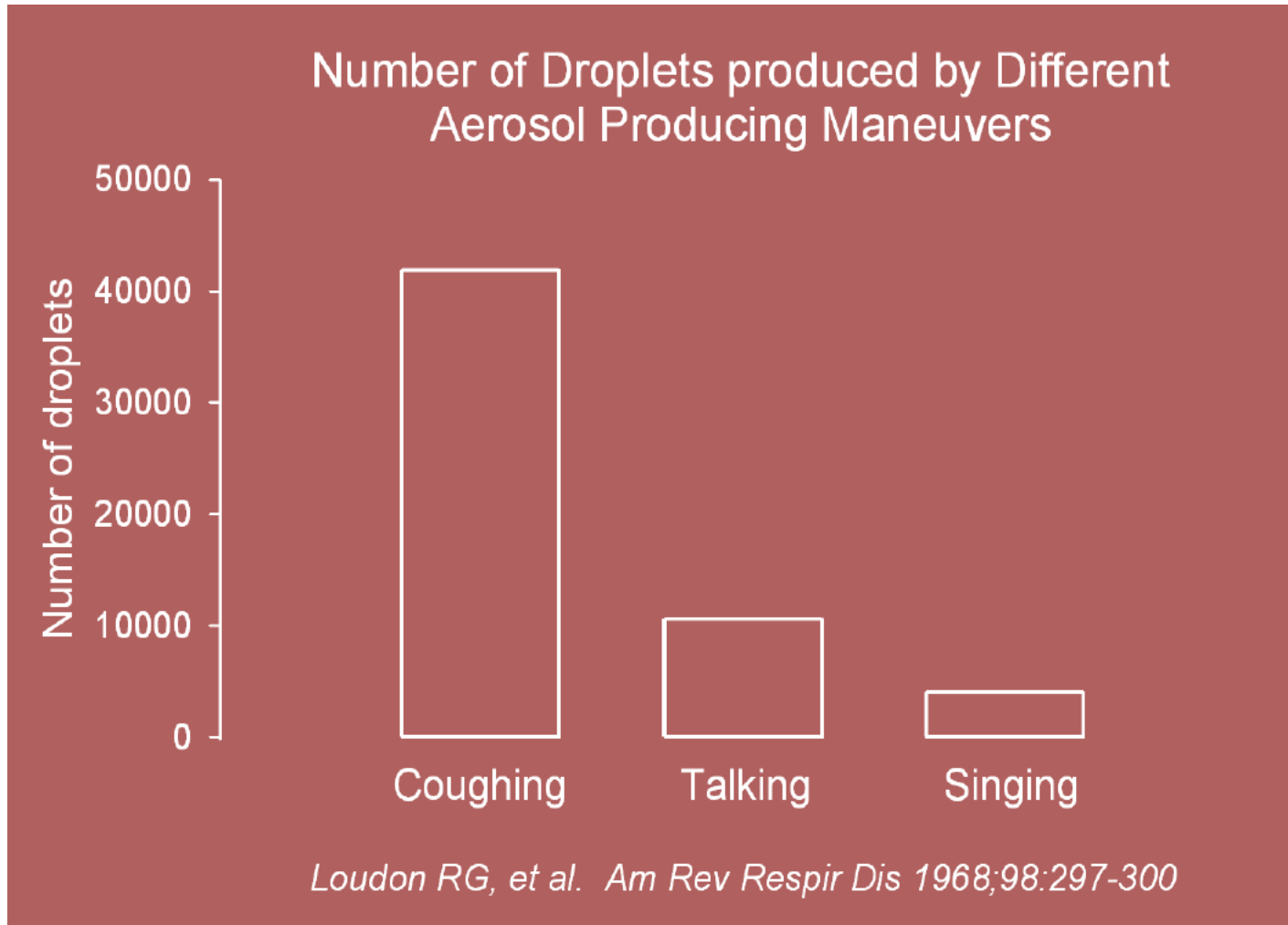
- Η πιθανότητα μετάδοσης από το ένα άτομο στο άλλο εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων:
 - Αριθμός των μολυσματικών σταγονιδίων που αποβάλλει ο φορέας
 - Αποτελεσματικότητα του εξαερισμού στο περιβάλλον του ατόμου
 - Διάρκεια της έκθεσης
 - Τοξικότητα του γένους
 - Επίπεδα ανοσίας του ατόμου που δεν έχει μολυνθεί

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒ ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

- ❑ Ένα φτέρνισμα μπορεί ν' απελευθερώσει μέχρι 40.000 σταγονίδια
- ❑ Κάθε σταγονίδιο μπορεί να μεταδώσει την ασθένεια, καθώς η μολυσματική δόση της φυματίωσης είναι πολύ χαμηλή (Ένα άτομο που εισπνέει λιγότερα από 10 βακτήρια μπορεί να μολυνθεί)
- ❑ Σε παρατεταμένη, συχνή ή στενή επαφή με ενεργό ΤΒ υψηλός κίνδυνος μόλυνσεως, της τάξεως του 22%



ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒΣ ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

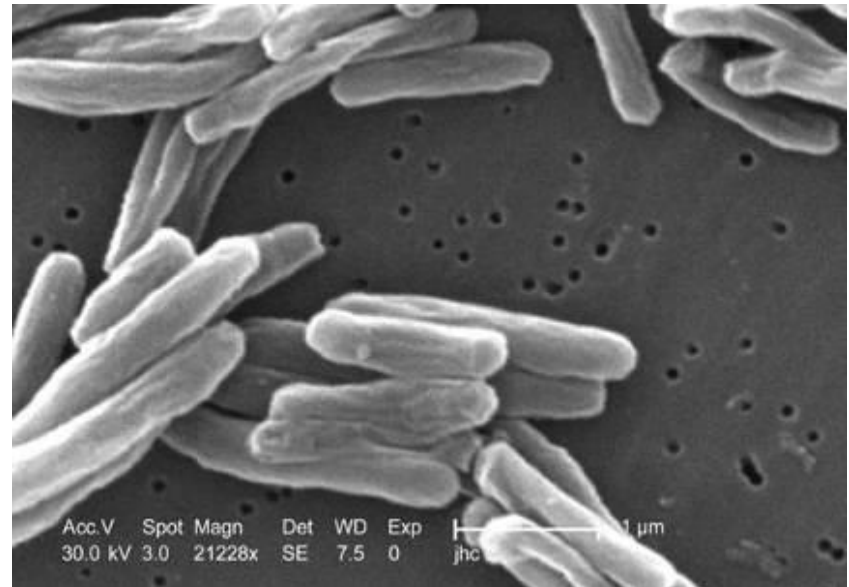


ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΒ ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

- Αν κάποιος μολυνθεί, συνήθως απαιτούνται 3-4 εβδομάδες για να μπορεί να μεταδώσει την ασθένεια σε άλλους
- Απαιτούνται περίπου 2 εβδομάδες αποτελεσματικής θεραπείας για να αποφευχθεί η μετάδοση από άτομο με ενεργή ΤΒ σε άλλους



ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ/ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



ΓΕΝΟΣ: ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

➤ *Mycobacterium tuberculosis complex*

- *M tuberculosis* Κύρια αιτία της φυματίωσης στον άνθρωπο
- *M bovis*
- *M africanum*
- *M microtii*
- *M canettii, M. pinnipedii*

➤ *Mycobacterium leprae*

➤ **Nontuberculous species**

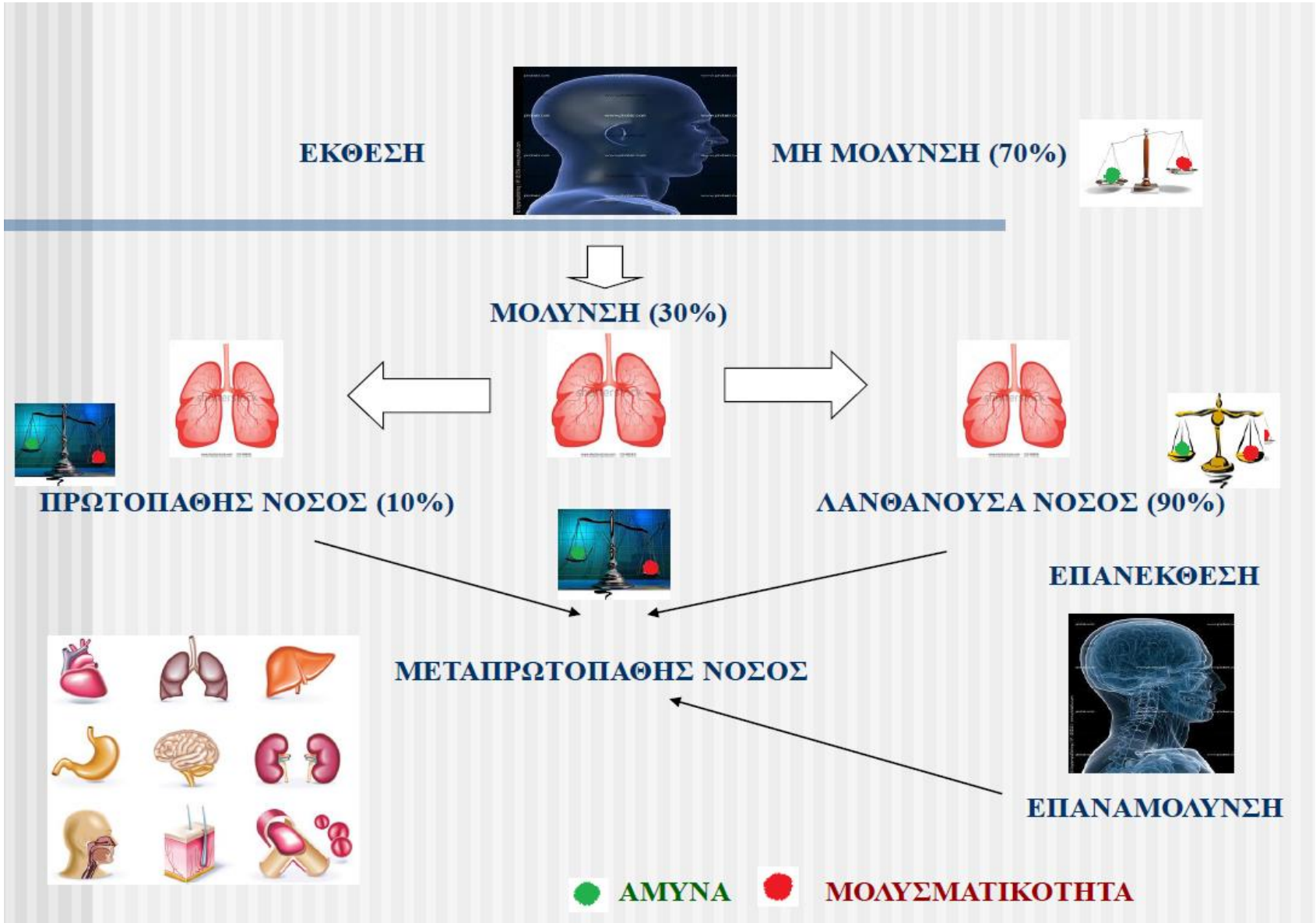
- *Mycobacterium avium complex (MAC)*

- *Mycobacterium avium*
- *Mycobacterium intracellulare*

Προκαλούν νόσο που μοιάζει με την TB, ειδικά σε ανοσοκαταστολή.

Η νόσος είναι πολύ ανθεκτική στα αντιβιοτικά.

ΠΙΘΑΝΑ ΣΕΝΑΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ *M. TUBERCULOSIS*



ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ (LTBI)

90% των ατόμων που έχουν μολυνθεί από το *μυκοβακτήριο της φυματίωσης* έχουν ασυμπτωματικές, **λανθάνουσες** φυματικές λοιμώξεις (**LTBI**)

- 10% πιθανότητα στη ζωή τους να γίνει η λανθάνουσα λοίμωξη, εμφανής, ενεργή φυματίωση
- Σε άτομα με HIV:
 - Ο κίνδυνος για εμφάνιση ενεργής φυματίωσης αυξάνεται και φτάνει σχεδόν 10% ανά έτος

ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΤΒ (LTBI)

- **Μόλυνση** από *M.tuberculosis* (ανιχνεύσιμος αντιγονικός ερεθισμός)
- **Απουσία** κλινικών, ακτινολογικών και μικροβιολογικών ευρημάτων συμβατών με ενεργό νόσο
- **Μη** μεταδοτικός ασθενής

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

- Παραδοσιακά η πρωτογενής μορφή αποτελεί νόσο της παιδικής ηλικίας και η μεταπρωτογενής μορφή, νόσο των ενηλίκων
- Όμως σήμερα στις δυτικές χώρες η πρωτοπαθής φυματίωση αποτελεί το 23 – 34% των περιστατικών ΤΒ σε ενήλικες

ΣΕΝΑΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

1. ΠΛΗΡΗΣ ΙΑΣΗ

2. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΣ ΜΕ ΜΟΡΦΗ ΜΙΚΡΟΥ ΤΥΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥ ΦΥΜΑΤΙΟΥ

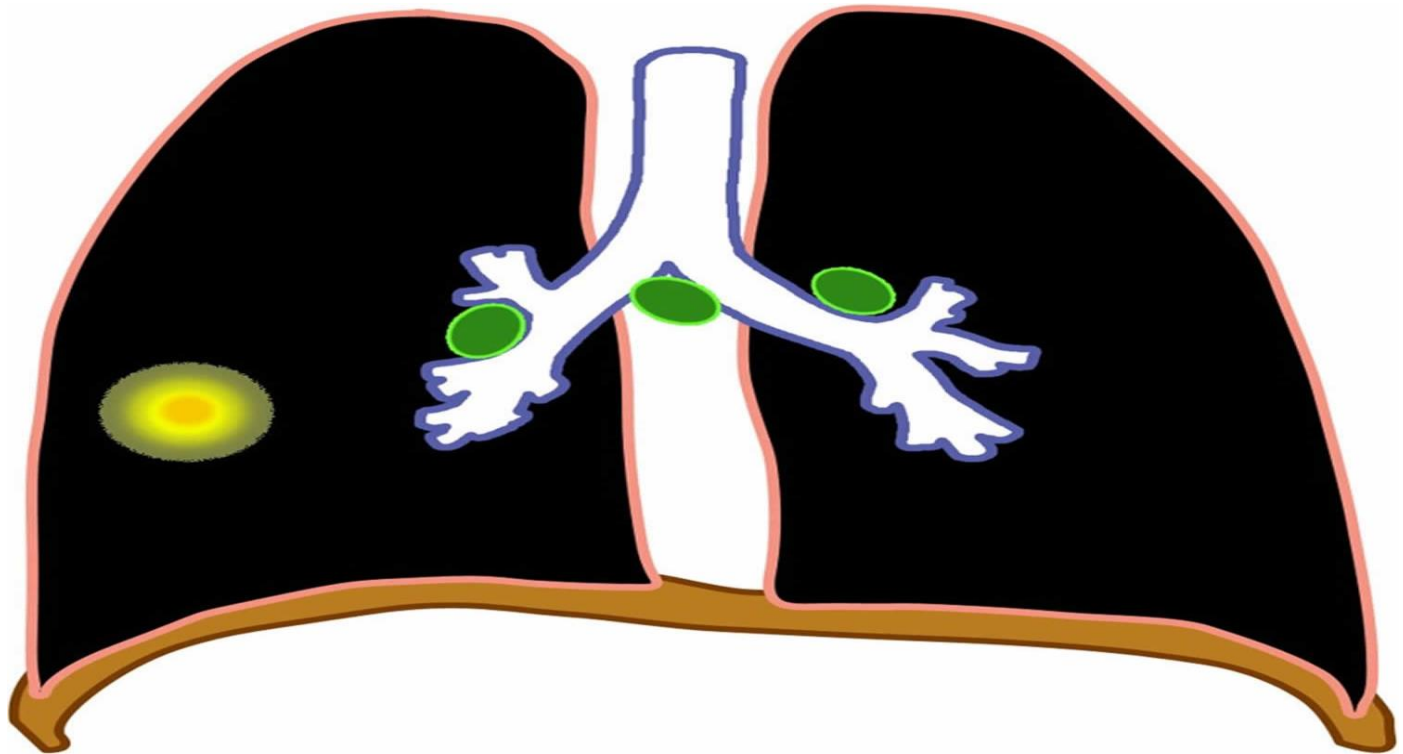
- Αδρανές **φυμάτιο**, αλλά και εγκατάσταση διαφυγόντων μυκοβακτηριδίων πριν να αναπτυχθεί κυτταρική ανοσία σε ορισμένα όργανα (κορυφές πνευμόνων, λεμφαδένες, φλοιώδη μοίρα νεφρών, σπονδυλικά σώματα, επιφύσεις μακρών οστών, μήνιγγες)

3. ΠΡΟΟΔΕΥΤΙΚΗ ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ (παιδιά, υπερήλικες, AIDS)

- Επέκταση-κεντρική τήξη και δημιουργία **σπηλαίου**-βρογχογενής επέκταση

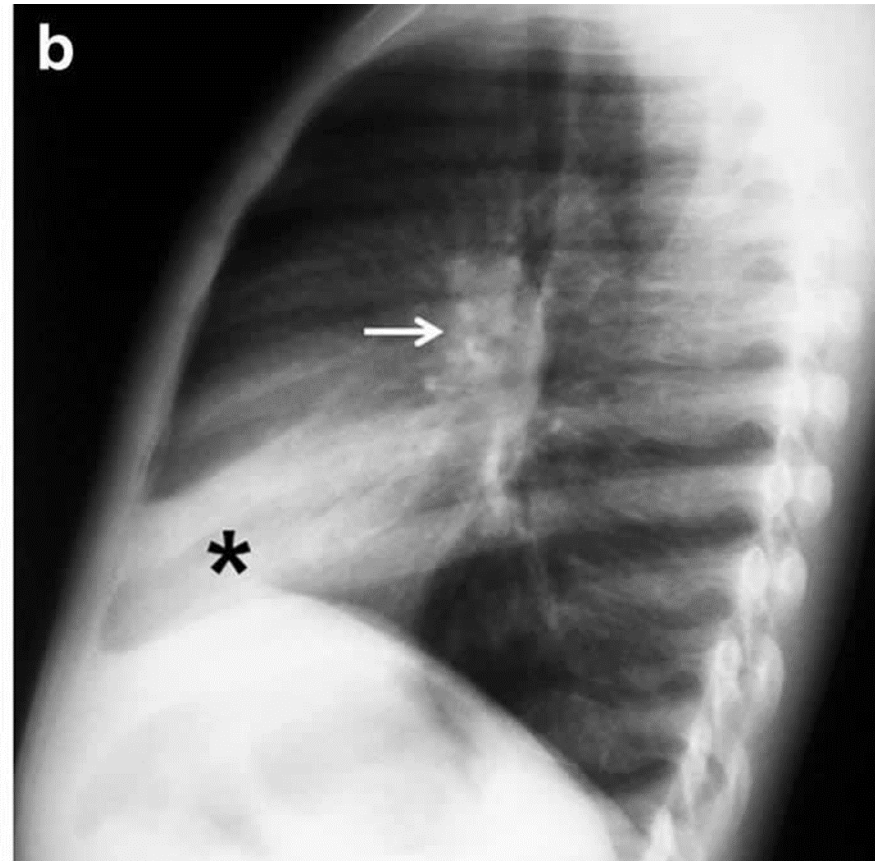
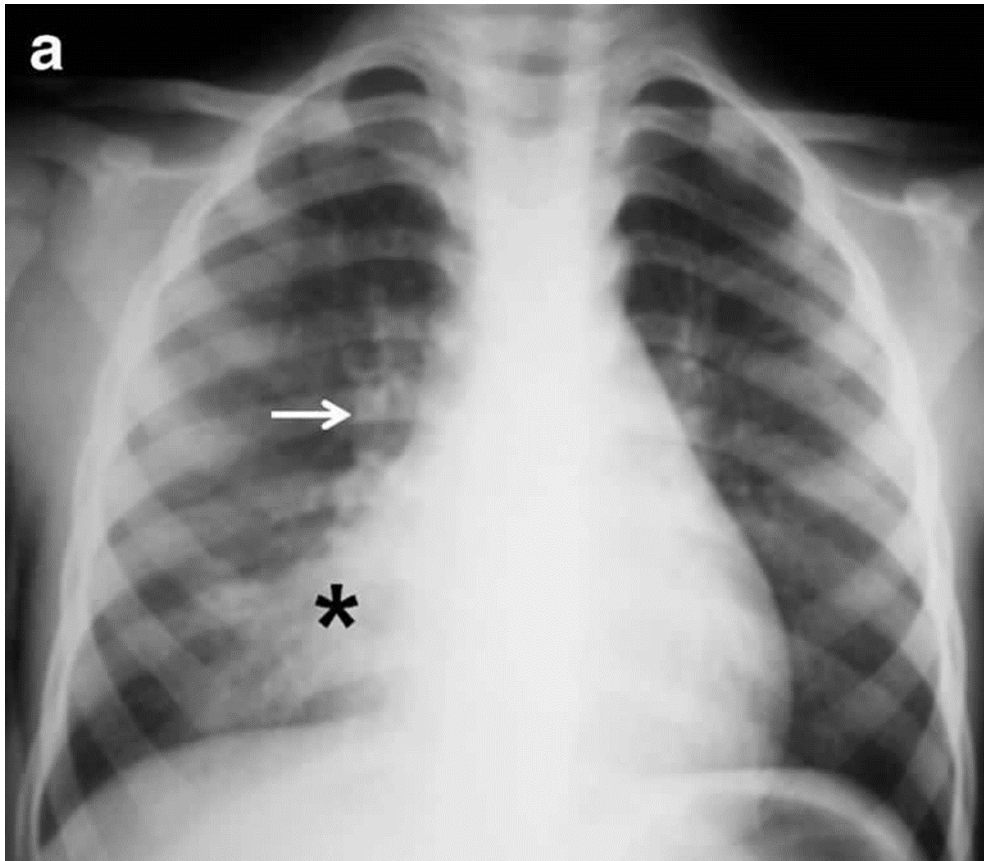
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

- Α/α θώρακος: διόγκωση πνευμονικών πυλών, πλευριτική συλλογή, πνευμονικά διηθήματα (μέσα-κάτω πνευμονικά πεδία)
- «Σύμπλεγμα» του Ghon: πρωτογενής πνευμονική βλάβη + πυλαίοι λεμφαδένες => επούλωση βλάβης (ίνωση)



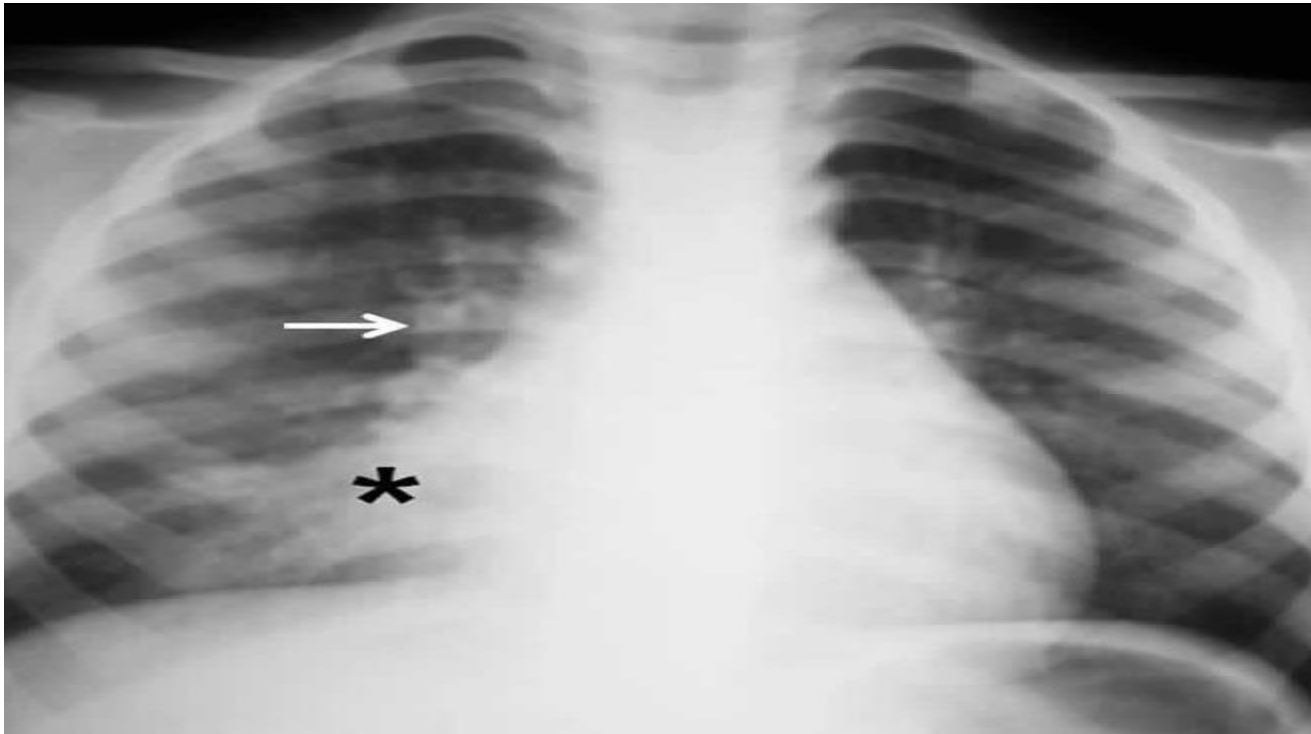
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

Σύμπλεγμα» του Ghon: πρωτογενής πνευμονική βλάβη + πυλαίοι
λεμφαδένες



ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

«ΣΥΜΠΛΕΓΜΑ» ΤΟΥ GHON



ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Πυρετός, ξηρός βήχας, θωρακικό άλγος, εύκολη κόπωση, βήχας, αρθραλγίες, οζώδες ερύθημα
- Συχνά ασυμπτωματική...

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΤΒ

ΕΞΕΛΙΞΗ

- Από διόγκωση λεμφαδένων (μεσοθωρακικών+επιχώριων) → πίεση μεγάλων βρόγχων
- Κίνδυνος αιματογενούς διασποράς→ Κεγχροειδής νόσος και μηνιγγίτις
- Δημιουργία σπηλαίων και παροχέτευση στους βρόγχους
- Στην πλειονότητα >4 ετών, η νόσος διακόπτεται με ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας. Μπορεί όμως αργότερα να εξελιχθεί με μεταστατικές εστίες, εντός ή εκτός πνευμόνων

ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ

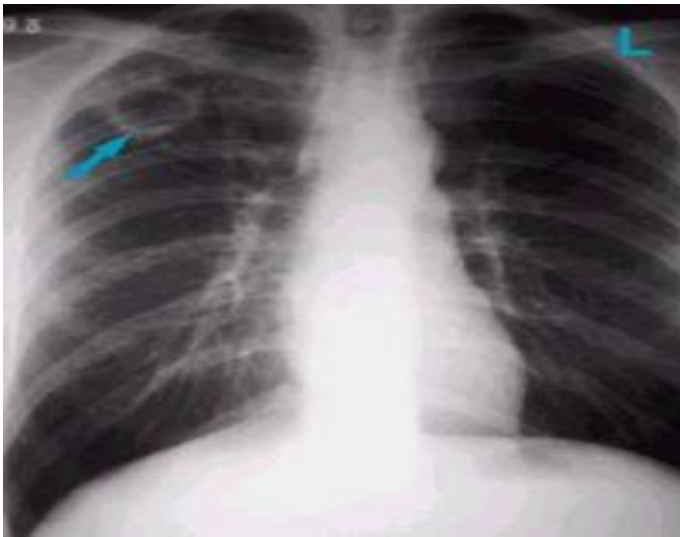
ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ (ΜΕΤΑΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ) ΤΒ

- ❑ Επανενεργοποίηση σε 10-15% ατόμων, στους μισούς τα 2 πρώτα έτη μετά αρχική νόσο
- ❑ Εντοπίζεται συνήθως στις κορυφές και οπίσθια τμήματα των ανώτερων λοβών και στα ανώτερα τμήματα των κατώτερων λοβών

ΑΝΑΖΩΠΥΡΩΣΗ

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ (ΜΕΤΑΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ) ΤΒ

- ❑ Συχνότερα σε άνδρες, ηλικία 30-50 ετών
- ❑ Προοδευτική επιδείνωση συμπτωματολογίας
- ❑ Αιμόπτυση ή πλευριτικός πόνος →σοβαρή νόσος
- ❑ Κοιλότητες στις κορυφές πνευμόνων (λορδωτική α/α θώρ), CT



ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ

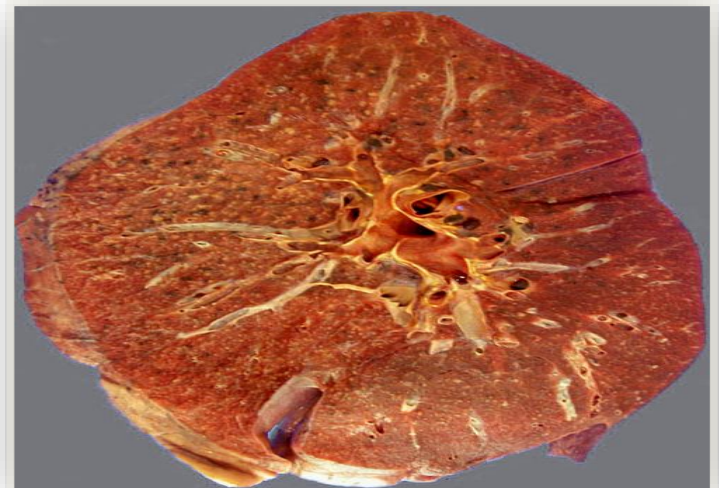
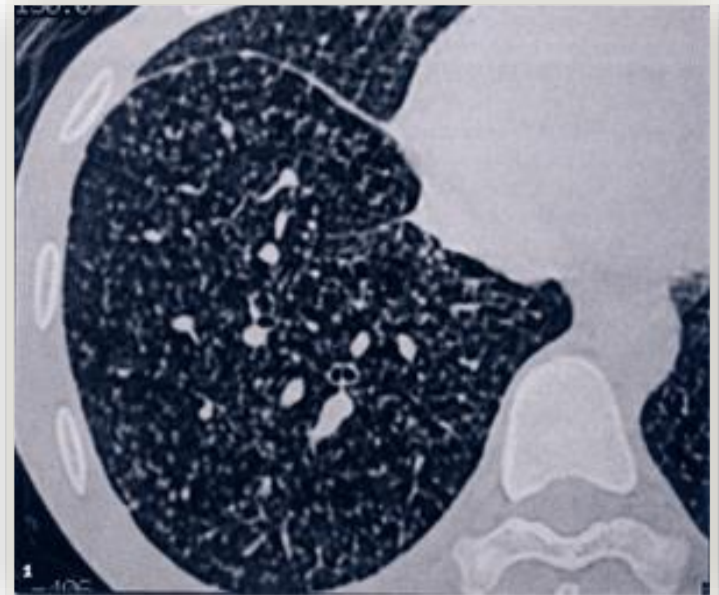
«Παρουσία αναρίθμητων, διάσπαρτων, μικρών φυματικών βλαβών (2-5mm) στους πνεύμονες και άλλα όργανα»

Το μεγαλύτερο ποσοστό (>70%) προέρχεται από αναζωπύρωση εξωπνευμονικών εστιών ΤΒ

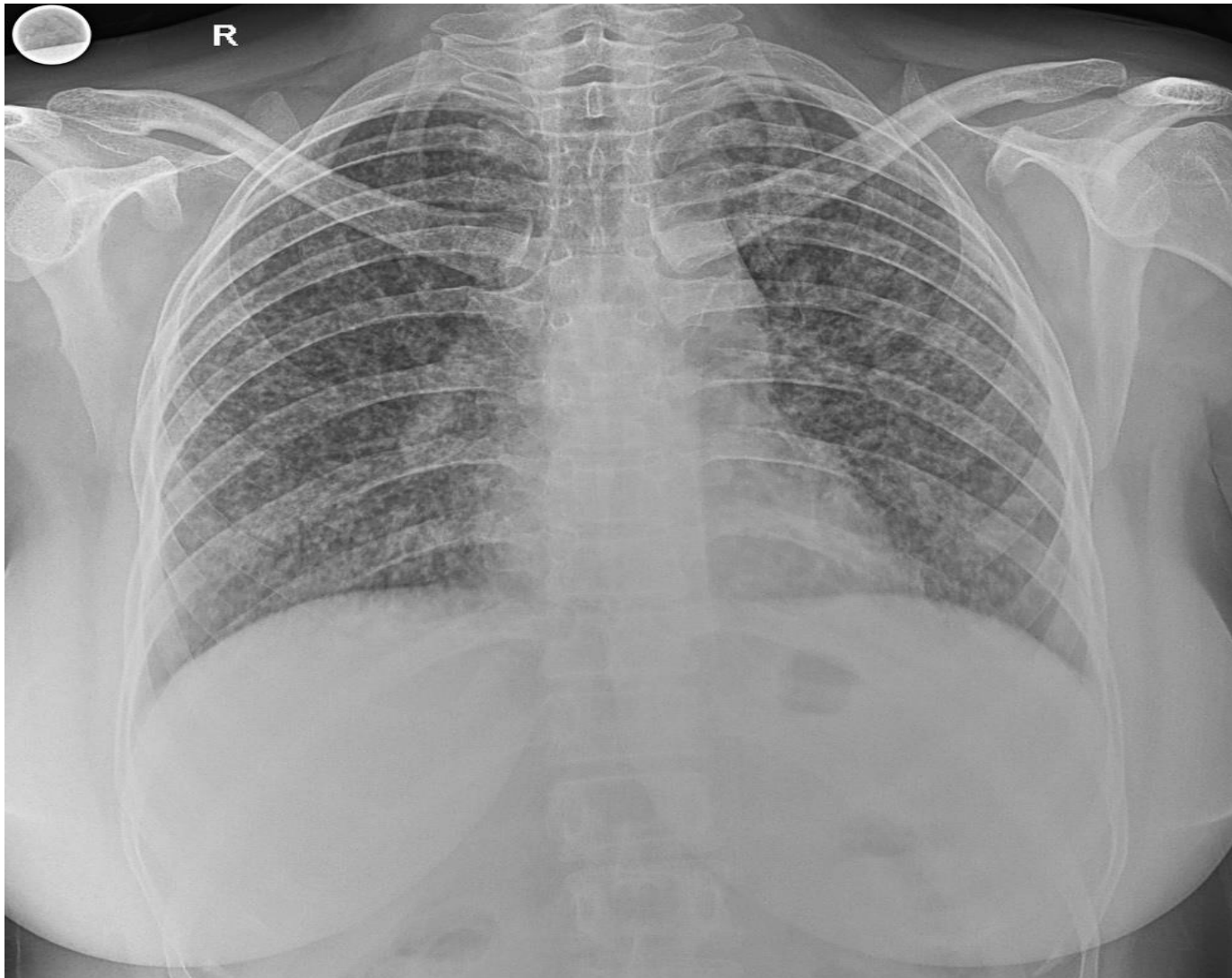
ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ

- Σε ακραίες ηλικίες, HIV, αλκοολισμό, νοσήματα συνδετικού ιστού, ΧΝΑ, κύηση
- Φυμάτια στο χοριοειδή ανευρίσκονται σε 50% των περιπτώσεων

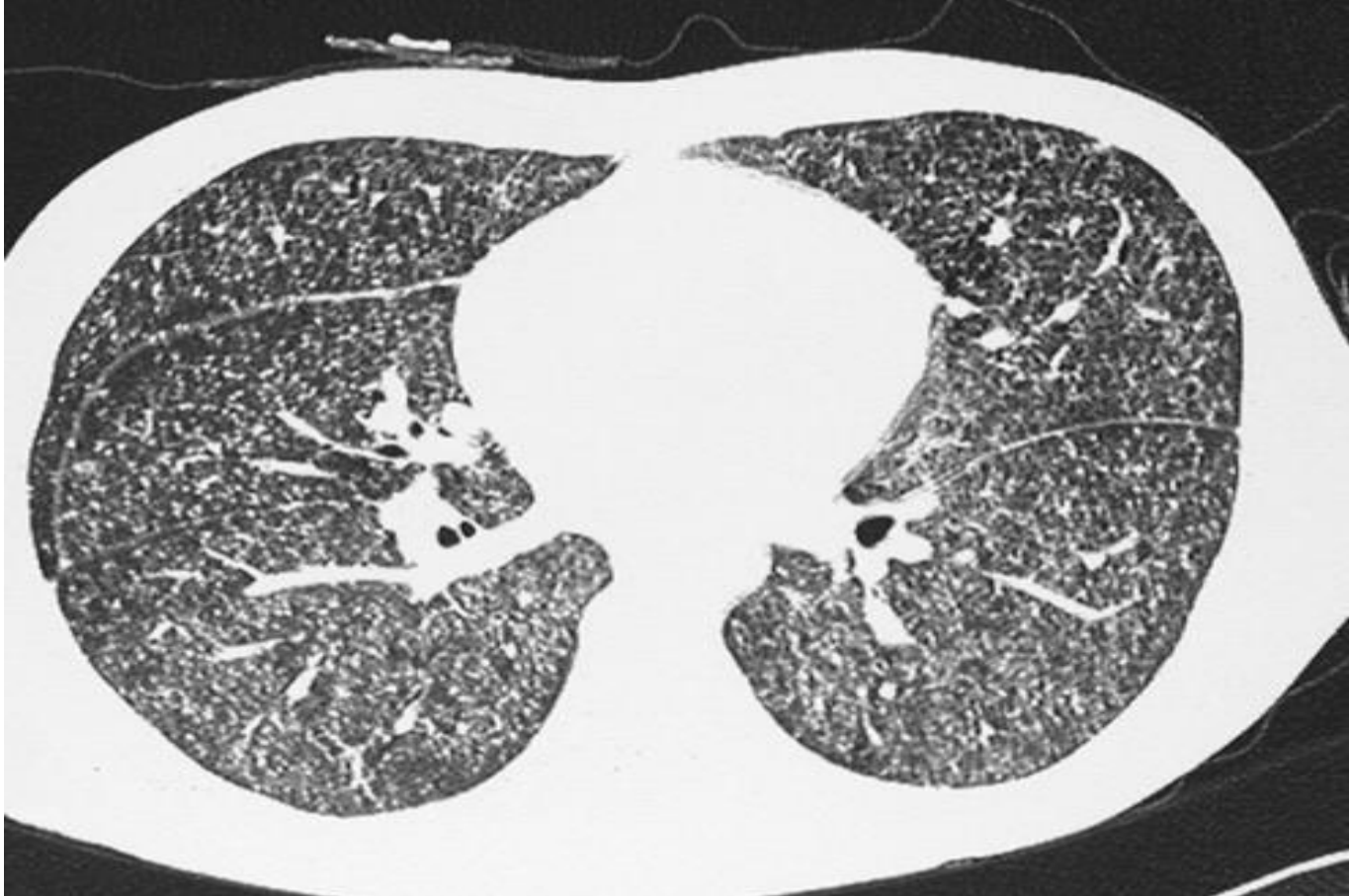
ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ



ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ



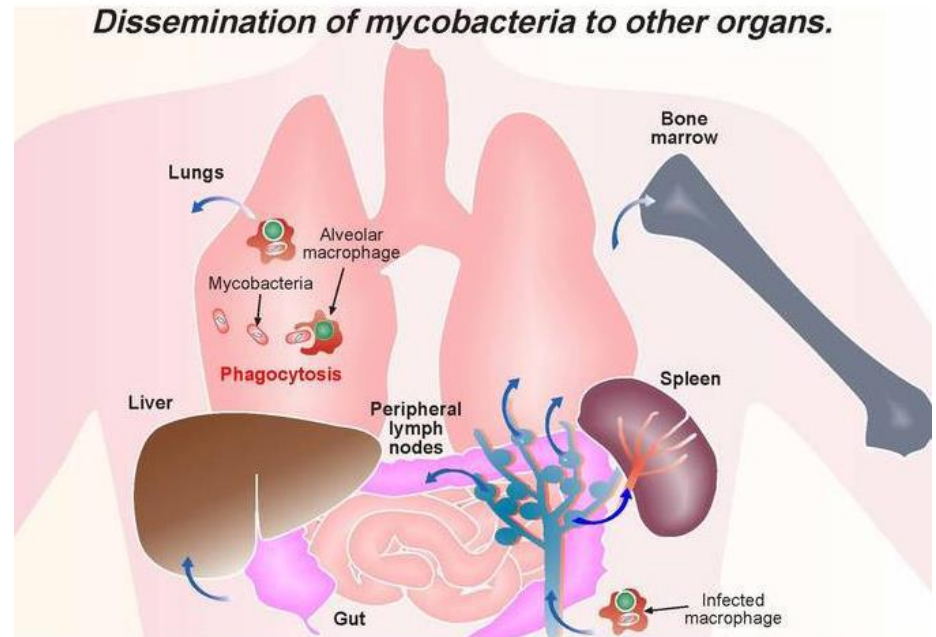
ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ



ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΒ

ΟΡΙΣΜΟΣ:

*Η λοίμωξη από *M. tuberculosis* που μπορεί να προσβάλει κάθε ιστό και όργανο του ανθρώπινου σώματος, πλην του πνευμονικού παρεγχύματος*

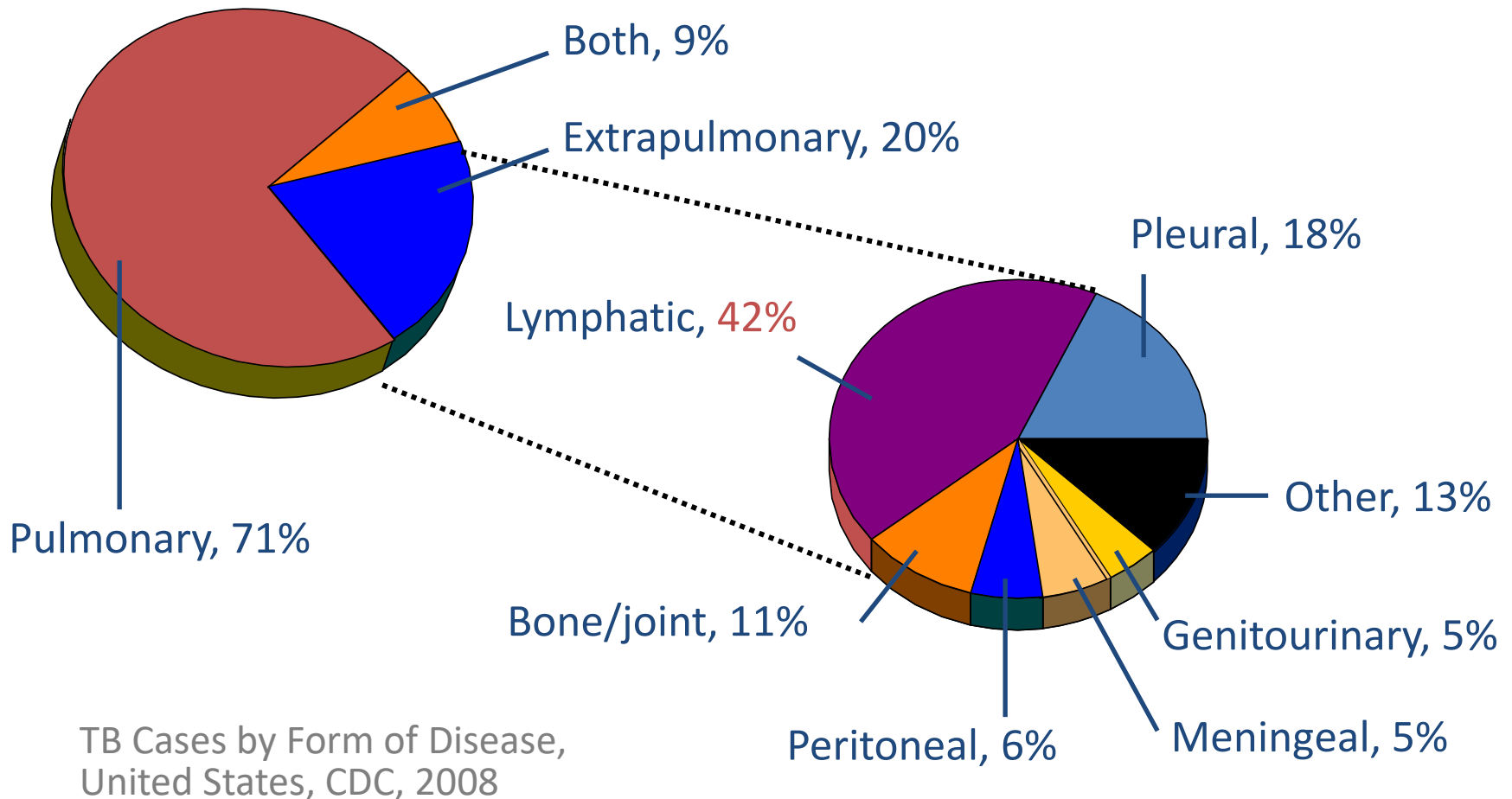


ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΒ

1. Τοπική διασπορά
2. Λεμφική διασπορά
3. Αιματογενής διασπορά
4. Διασπορά σε ορογόνες κοιλότητες (π.χ. πλευρίτιδα)
5. Επιθηλιακή διασπορά
 - Ενδοβρογχική διασπορά (πνεύμονα-λάρυγγα-στομ. κοιλότητα)
 - ΤΒ Νεφρού → ουρητήρες → ουροδόχος κύστη

ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΒ

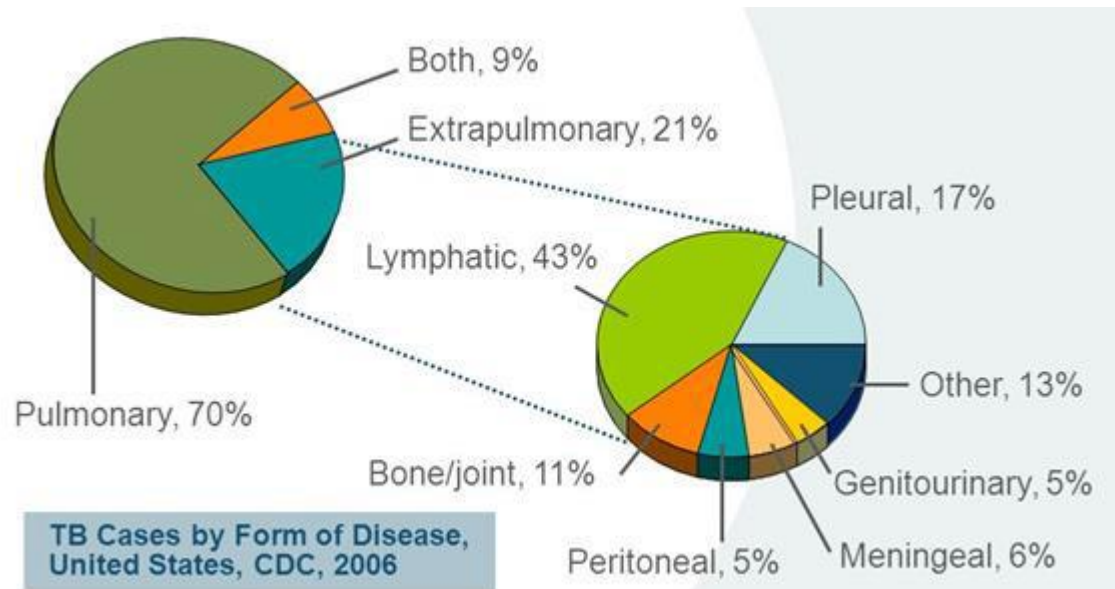
- Η επίπτωση/εντόπιση ποικίλλουν
- Η ΤΒ μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε όργανο
- Συνηθέστερες σε συνύπαρξη ΤΒ με HIV



ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΒ

ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΕΣΤΙΕΣ εξωπνευμονικής φυματίωσης

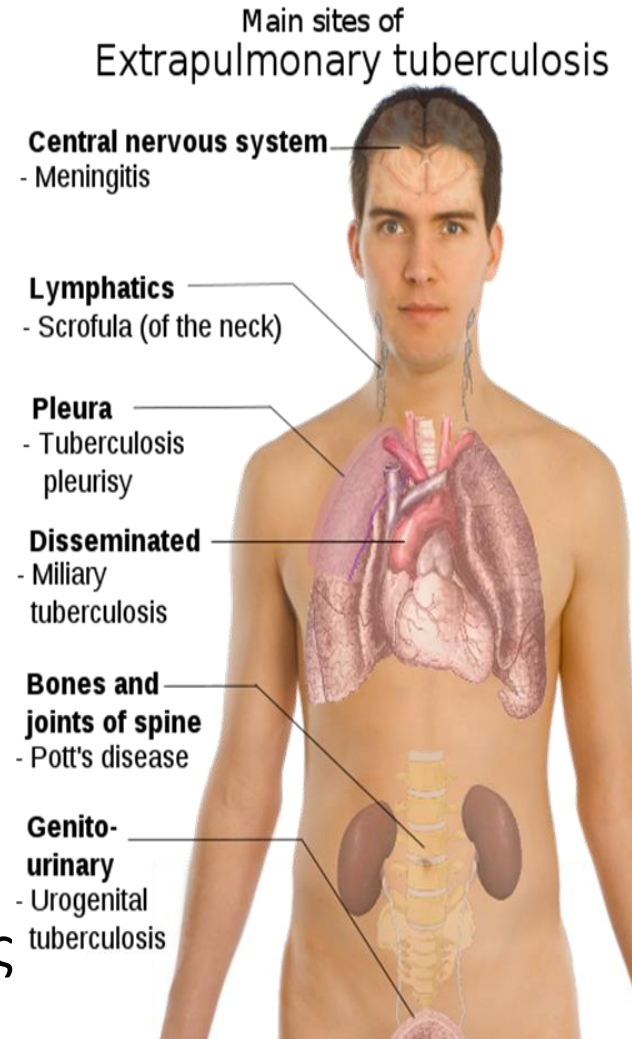
- Λεμφαδένες (~50%)
- Υπεζωκότας
- Ουρογεννητικό
- Οστά-Αρθρώσεις
- Μήνιγγες
- Περιτόναιο
- Περικάρδιο



ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑΚΗ Η ΚΑΤ' ΕΠΕΚΤΑΣΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ

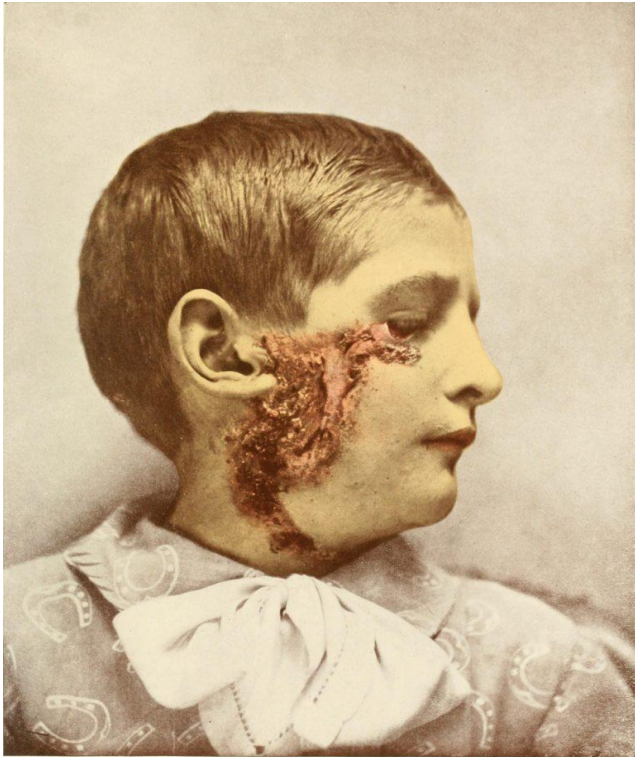
- Λεμφαδενίτιδα
- Πλευρίτιδα
- Περικαρδίτιδα
- Κεχροειδής TB
- TB ΚΝΣ
- Οστική TB
- TB Γαστρεντερικού
- TB Ουροποιογεννητικού
- TB δέρματος
- Άλλα : λαρυγγίτιδα, εξω-ενδοκρινείς αδένες (Addison), ωτίτιδα, TB οφθαλμού



ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

- Αποτελεί το 30%-40% των περιπτώσεων εξωπνευμονικής φυματίωσης
- Συχνότερα: παιδιά, νέοι ενήλικες
- Πρωτοπαθής νόσος ή αναζωπύρωση
- Τραχηλικοί, υπερκλείδιοι, μασχαλιαίοι, θωρακικοί και κοιλιακοί
 - Εξέλκωση, δημιουργία συριγγίου και χοιράδωση

ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΤΙΔΑ





ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΟΣΤΕΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- Αφορά περίπου το 11% των περιπτώσεων εξωπνευμονικής TB
- Δυνητικά προσβάλλει κάθε οστό
- 50%: Σπονδυλίτιδα ή Pott's disease
- 30% : Μονοαρθρίτιδα
- 20%: Πολυαρθρίτιδα

ΣΠΟΝΔΥΛΙΤΙΔΑ Η ROTT'S DISEASE

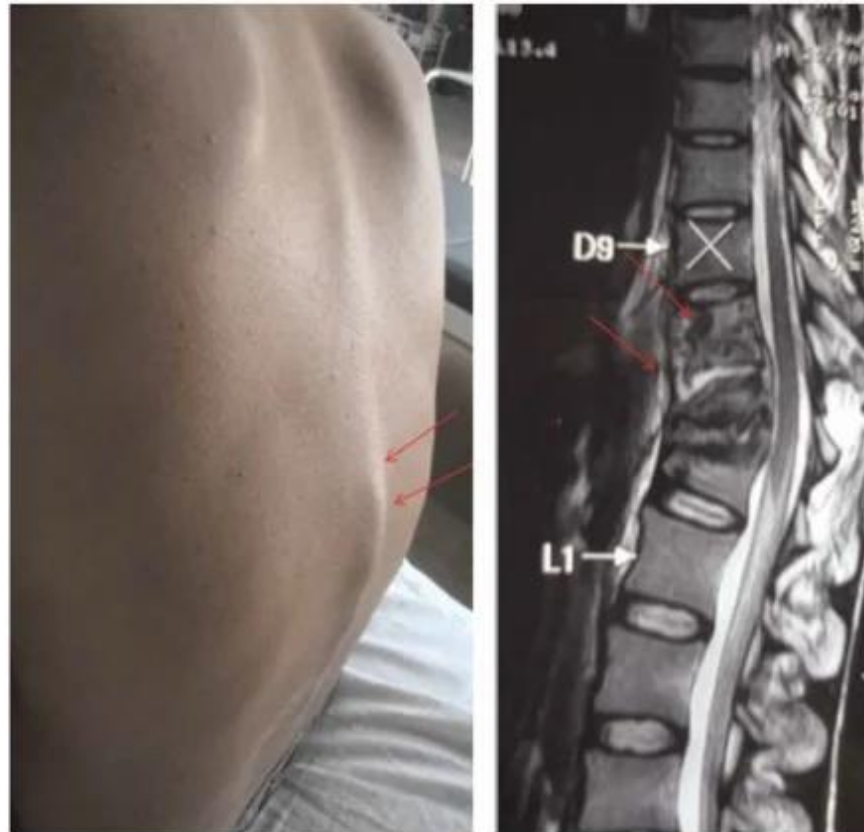


Figure 1 'Gibbus formation' in the thoraco-lumbar region of a patient with spinal tuberculosis (left). The magnetic resonance shows spinal tuberculosis at T10–T12. Spinal tuberculosis causes the destruction, collapse of vertebrae, and angulation of vertebral column (right).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΟ ΤΒΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Table 158-1 Risk Factors for Active Tuberculosis among Persons Who Have Been Infected with Tubercle Bacilli

Factor	Relative Risk/Odds^a
Recent infection (<1 year)	12.9
Fibrotic lesions (spontaneously healed)	2–20
Comorbidity	
HIV infection	100
Silicosis	30
Chronic renal failure/hemodialysis	10–25
Diabetes	2–4
Intravenous drug use	10–30
Immunosuppressive treatment	10
Gastrectomy	2–5
Jejunioileal bypass	30–60
Posttransplantation period (renal, cardiac)	20–70
Malnutrition and severe underweight	2

^aOld infection = 1.

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΟ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

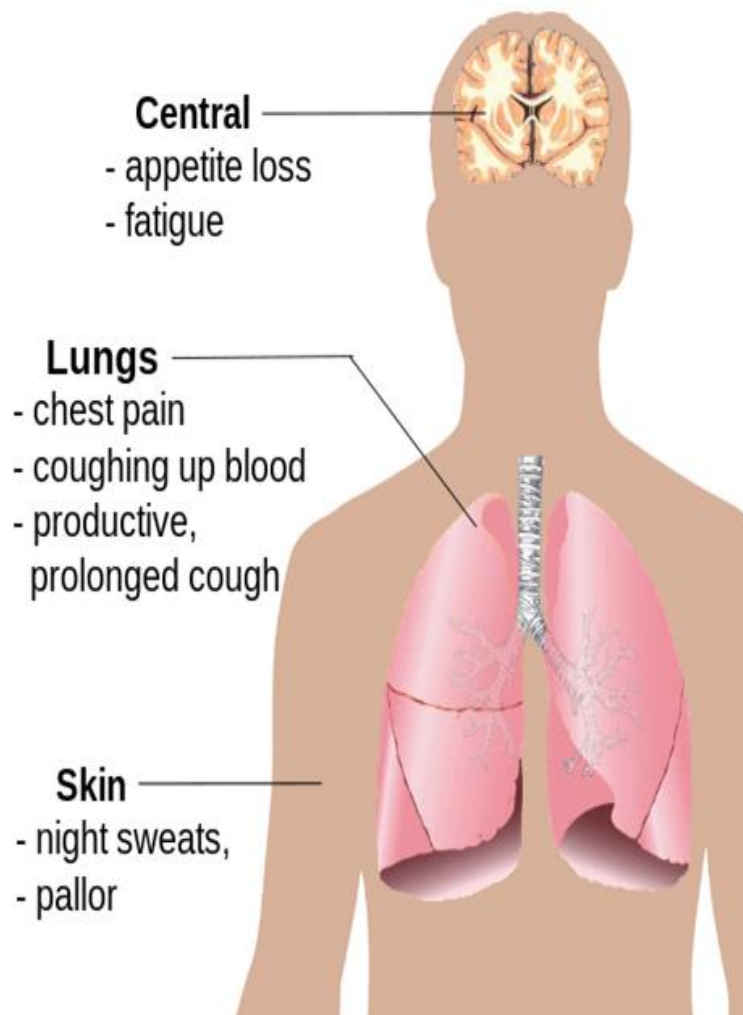
Σχετικός κίνδυνος ενεργού φυματίωσης σε ειδικά νοσήματα

Νόσος	RR
HIV λοίμωξη	9,9
Παλαιά TBC	5,2
Χρ. Νεφρική ανεπάρκεια	2,4
Infiximab	2,0
Αρρυθμιστος διαβήτης	1,7
Πυριτίαση	1.7
Γαστρεκτομή	1,3

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΤΒ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

- **Πυρετός (50%):** Από δέκατα έως πολύ υψηλός, χωρίς ρίγος, συχνότερα τις απογευματινές ώρες.
- **Καταβολή δυνάμεων (43%):** υποξεία εισβολή
- **Κόπωση, κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους (36%)**
- **Νυκτερινοί ιδρώτες (1%):** Κλασικό σύμπτωμα, όχι παθογνωμονικό.
- **Οζώδες ερύθημα: Επώδυνο**



ΕΙΔΙΚΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

- **Βήχας (76%)**
- **Αμιγής αιμόπτυση (27%):** Κλασικό σύμπτωμα. Σπάνια αποβαίνει μοιραία, πλην της περίπτωσης τρώσης της βρογχικής αρτηρίας
- **Θωρακικό άλγος (16%)** ως αποτέλεσμα επέκτασης της φλεγμονής περιφερικά προς τον υπεζωκότα
- **Δύσπνοια (3%)** σε εκτεταμένη πνευμονική προσβολή, συνήθως όμως μαζί με άλλα συμπτώματα. Αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί στην περίπτωση της κεγχροειδούς TB
- **Εντοπισμένος συριγμός** στην περίπτωση προσβολής μεγάλου βρόγχου με τοπική εξέλκωση και στένωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΤΥΠΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ α/α ΘΩΡΑΚΑ ΣΤΗ ΤΒ ΣΕ ΑΝΟΣΟΕΠΑΡΚΕΙΣ

ΘΕΣΗ: Στο 90% Διηθήματα στα κορυφαία & οπίσθια τμήματα ΑΝΩ ΛΟΒΩΝ ή στον κορυφαίο του ΚΑΤΩ ΛΩΒΟΥ

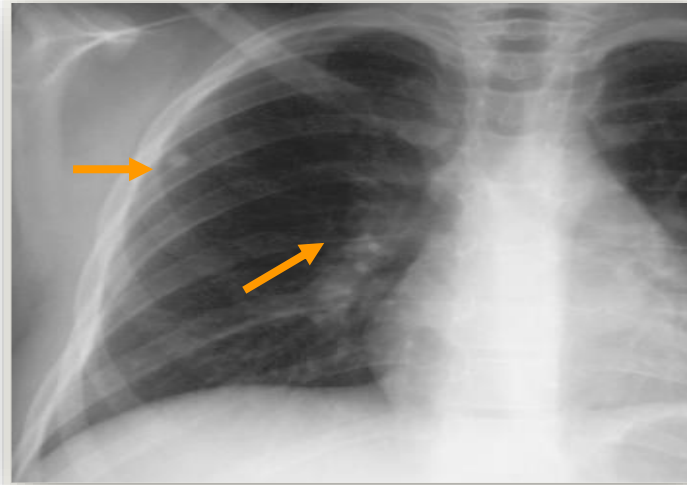
ΑΠΩΛΕΙΑ ΟΓΚΟΥ: Χαρακτηριστικό εύρημα λόγω καταστροφής και ίνωσης του πνευμονικού παρεγχύματος

ΚΟΙΛΟΤΗΤΑ: Σε προχωρημένα στάδια

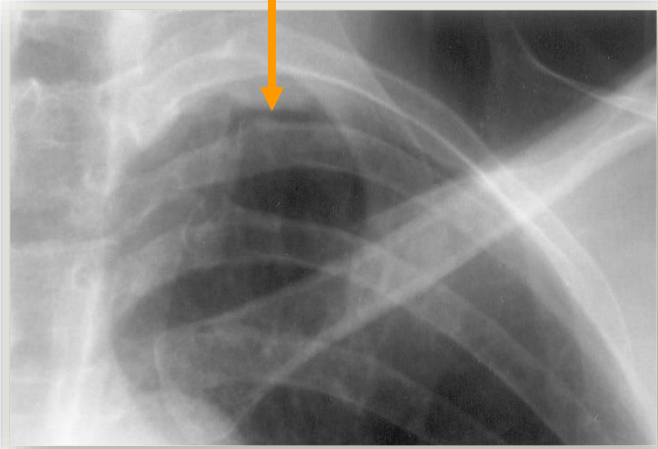
ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΔΗΛΩΤΙΚΑ ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑΣ ΤΒ

Προσοχή: η ενεργότητα της νόσου δεν μπορεί να προσδιοριστεί μόνο με ακτινολογική εικόνα

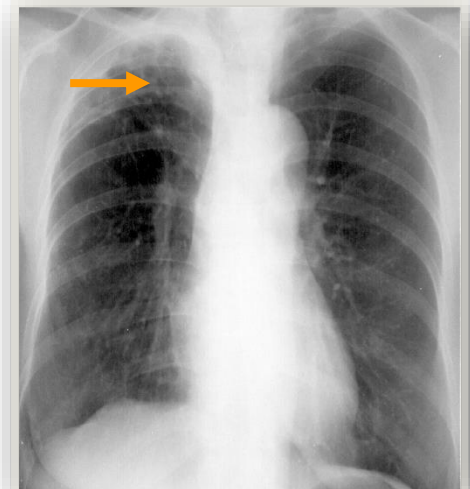
Κοκκίωμα και ασβεστοποίηση
πυλαίων λεμφαδένων– σύμπλεγμα
Ranke



Πάχυνση κορυφής υπεζωκότα

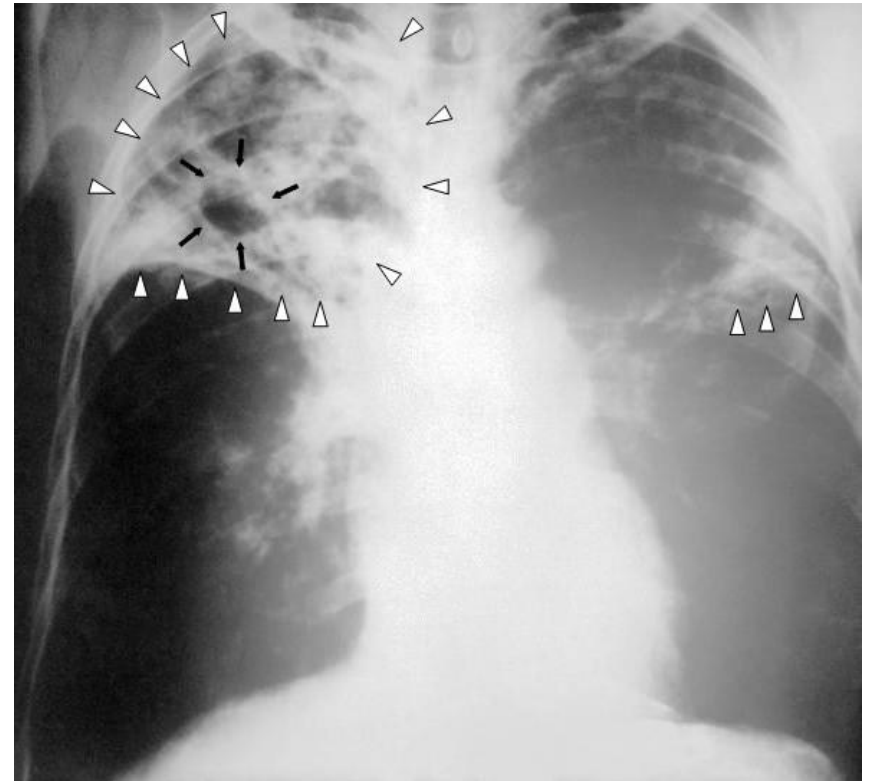


Ίνωση κορυφής
με απώλεια
πνευμονικού
όγκου



ΤΥΠΙΚΑ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΒ

- Εντόπιση στα άνω πνευμονικά πεδία
- Σχηματισμός κοιλοτήτων

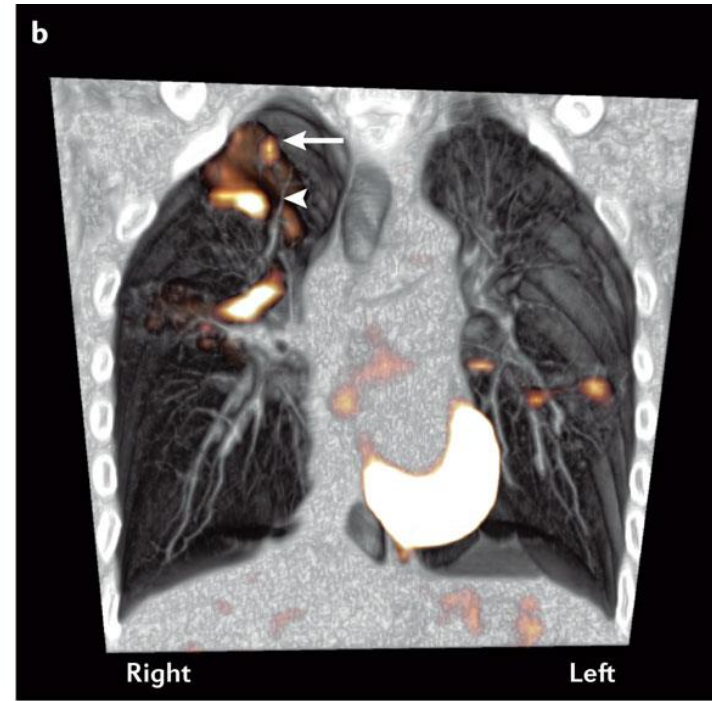
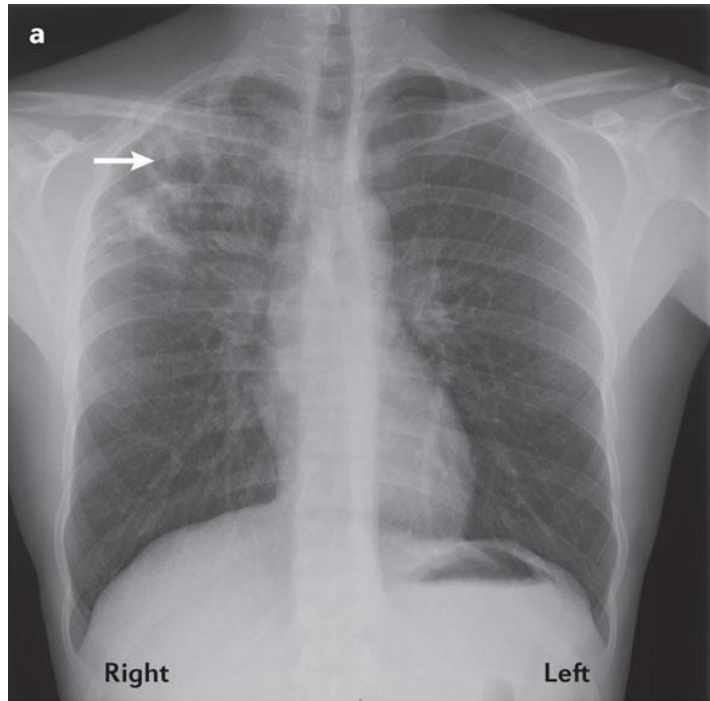


Ακτινολογικά Ευρήματα σε HIV + Φυματίωση

Ακτινολογικά Ευρήματα	%
Διόγκωση λεμφαδένων μεσοθωρακίου	40
Πλευριτική συλλογή	40
Κεγχροειδής εικόνα	30
Κοιλότητα	3
Διάμεσα στοιχεία	9
Φυσιολογική Rο θώρακος	10

**Τα ακτινολογικά ευρήματα στην πνευμονική TB καθορίζονται
από την ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή
και όχι από το εάν
είναι πρωτοπαθής TB ή ενεργοποίηση παλαιάς λοίμωξης**

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ «ΕΡΓΑΛΕΙΑ» ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΟ ΤΒ



Nature Reviews | [Disease Primers](#)

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

Όλα τα άτομα με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με ΤΒ θα πρέπει να δίδουν **ΠΤΥΕΛΑ** για μικροβιολογική εξέταση



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΒ

Κλινική

- **Λήψη κατάλληλου κλινικού δείγματος**
 - Παράδειγμα: 3 πρωινά δείγματα πτυέλων (τουλάχιστον)
 - 3 δείγματα γαστρικού υγρού
 - 3 δείγματα ούρων
 - μεγάλος όγκος ΕΝΥ, ΒΑΛ και άλλων υγρών
 - ακατάλληλο δείγμα: περιφερικό αίμα
- • **Άμεση μεταφορά στο Εργαστήριο**
- • **Παροχή κλινικών πληροφοριών**

Εργαστήριο

- • **Υπαρξη βιοασφάλειας**
- • **Ειδική επεξεργασία του δείγματος**

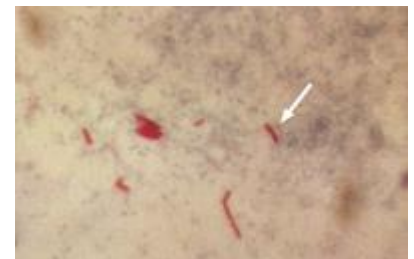
ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

- Άμεση ανίχνευση του μικροοργανισμού στο κλινικό δείγμα (ZN, μοριακή μέθοδος)
- Καλλιέργεια
- Έλεγχος ευαισθησίας σε αντιφυματικά

Διάγνωση πνευμονικής TB

ΧΡΩΣΗ ΠΤΥΕΛΩΝ ΖΙΕΗΛ-NIELSEN (60% ευαισθησία)

- Για θετικό αποτέλεσμα απαιτούνται τουλάχιστον 10^3 - 10^4 βάκιλοι/ml δείγματος, με την πιθανότητα να αυξάνεται, όσο αυξάνεται ο αριθμός των βακίλων
- Είναι η ταχύτερη και φθηνότερη μέθοδος ανίχνευσης
- Στα βιολογικά υγρά, μειωμένη ευαισθησία σε σύγκριση με τα πτύελα
- Το θετικό αποτέλεσμα επιβεβαιώνει την κλινική εικόνα, ενώ το αρνητικό δεν αποκλείει τη νόσο
- Η μικροσκοπική εξέταση είναι μη ειδική και δεν ξεχωρίζει το *M. tuberculosis* από τα άτυπα μυκοβακτηρίδια



Διάγνωση πνευμονικής TB

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΣΕ ΕΙΔΙΚΑ ΚΑΛΛΙΕΡΓΗΤΙΚΑ ΥΛΙΚΑ: ΣΤΕΡΕΑ ΚΑΙ ΥΓΡΑ

Καλλιέργεια σε **ΣΤΕΡΕΑ** θρεπτικά υλικά

- Το *M.tuberculosis* αναπτύσσεται βραδέως (4-6 εβδ) σε Middlebrook ή **σωληνάκια** Löwenstein-Jensen παρουσία 10% CO₂



Καλλιέργεια σε **ΥΓΡΑ** θρεπτικά υλικά (ζωμός)

- Ημι- εως και πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα
- BACTEC 460 (Becton Dickinson), **MGIT** και **MGIT 960** (BD), κά

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

- Μέσος χρόνος ανίχνευσης (+) καλλιεργειών : 9-14 ημέρες
- Αυξημένο ποσοστό απομόνωσης σε σύγκριση με στερεά



ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΕΛΕΧΟΥΣ (TB or not TB ??)

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΕΜΠΟΡΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ

- Εφαρμογή σε: Εργαστήρια «ρουτίνας»
- Αντικατάσταση της φαινοτυπικής ταυτοποίησης
- Μεθοδολογία: υβριδισμός νουκλεϊκών οξέων ή PCR/υβριδισμός
- Ταχύτητα – ευκολία – μικρότερος κίνδυνος
- Άριστη Ευαισθησία και Ειδικότητα

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΤΑΧΕΙΑΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

- PCR (Amplacor)-DNA
- AMTD (Amplification Molecular Tuberculosis Direct)-rRNA
- Xpert MTB/RIF – DNA + RIF resistance
- LPA (MTBDR plus) – DNA + RIF & INH resistance

Χρήσεις

- Ταχεία διάγνωση TB *
- Επιβεβαίωση MTB σε AFB+ δείγματα
- Ταχύς έλεγχος ανθεκτικότητας LPA (MTBDR plus) – DNA + RIF & INH resistance

** Αρνητική εξέταση δεν αποκλείει την διάγνωση*



TUBERCULOSIS DIAGNOSTICS

AUTOMATED REAL-TIME DNA AMPLIFICATION TEST FOR RAPID AND SIMULTANEOUS DETECTION OF TB AND RIFAMPICIN RESISTANCE

XPERT[®] MTB/RIF ASSAY

The 2010 WHO policy recommendations on Xpert MTB/RIF were updated in 2013 to expand its use as **the initial diagnostic test in all persons (adults and children) with signs and symptoms of TB;**

BENEFITS OF THE XPERT MTB/RIF ASSAY

- The Xpert MTB/RIF assay simultaneously detects *Mycobacterium tuberculosis* and rifampicin resistance in less than two hours;
- The sensitivity of the Xpert MTB/RIF assay for detecting TB is superior to that of microscopy and comparable to that of solid culture, along with high specificity;

ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ για TBC

- Βήχας >2-3 εβδομάδες που δεν δύναται να αποδοθεί σε άλλη αιτία
- Γενική συμπτωματολογία που περιλαμβάνει πυρετό, κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους, νυκτερινούς ιδρώτες, θωρακικό άλγος ή δύσπνοια
- Παρατεινόμενο εμπύρετο
- Επαφή με ανοικτή φυματίωση

ΜΕΘΟΔΟΙ SCREENING για TBC

ΜΕΘΟΔΟΙ SCREENING

Φυματινοαντίδραση (Charles Mantoux, 1908)

Δοκιμασία Φυματίνης (PPD= Protein Purified Derivative test)

- Εξέταση ελέγχου επιβραδυνόμενης υπερευαισθησίας στα αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου φυματίωσης



Purified Protein Derivative (PPD)

- Αδρό εκχύλισμα πρωτεϊνών του *M. tuberculosis* (>από 200 πρωτεΐνες)
- Πολλές από αυτές ανιχνεύονται και στο *M. bovis* (BCG)
- Μερικές ανιχνεύονται και σε άλλα (άτυπα) είδη



ΕΡΩΤΗΜΑ που θα απαντηθεί με τη Mantoux

«Έχει δει» ποτέ το ανοσολογικό σύστημα το *M. tuberculosis*;

Δηλαδή, έχει μολυνθεί ο ξενιστής από το *M. tuberculosis* ;

- Χορήγηση αντιγόνων του *M. tuberculosis* στο άτομο
 - Εάν το «έχει δει» \Rightarrow θα το αναγνωρίσει \Rightarrow θα αντιδράσει \Rightarrow **θετική Mantoux** \Rightarrow ο εξεταζόμενος έχει έρθει σε επαφή με το παθογόνο
 - Εάν «δεν το έχει δει» \Rightarrow καμία αντίδραση \Rightarrow **αρνητική Mantoux** \Rightarrow ο εξεταζόμενος δεν έχει έρθει ποτέ σε επαφή με το παθογόνο

ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ

- 5 έως 10 mm θετική σε:
 - Στενή επαφή με ενεργό TB
 - HIV (+) ή με παράγοντες κινδύνου για HIV
 - Α/α θώρακα συμβατή με επουλωθείσα TB
- 10 έως 15 mm θετική σε άτομα υψηλού κινδύνου
- >15 mm θετική σε όλους και χωρίς παράγοντες κινδύνου



ΑΙΤΙΑ ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

- Ιογενείς (HIV, ιλαρά, ανεμευλογιά, γρίπη)
- Πρώιμη TB (<12 εβδ)
- Σοβαρή TB νόσος (κεγχροειδής, μηνιγγίτις, πλευριτική)

ΕΜΒΟΛΙΑ (ιλαράς, polio-)

ΧΡΟΝΙΟ ΝΟΣΗΜΑ (ΧΝΑ, Λέμφωμα, Σαρκοείδωση) – **ΥΠΟΘΡΕΨΙΑ**

ΦΑΡΜΑΚΑ

- Κορτικοειδή
- Ανοσοκατασταλτικά

ΤΕΧΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Τεχνική ένεσης, κακή συντήρηση, ανεπαρκής δόση, λανθασμένη ερμηνεία

ΑΙΤΙΑ ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ

ΕΜΒΟΛΙΟ BCG

ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΟΛΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ (+) Mantoux

ΠΡΩΙΜΗ ΤΒ (<12 εβδ)

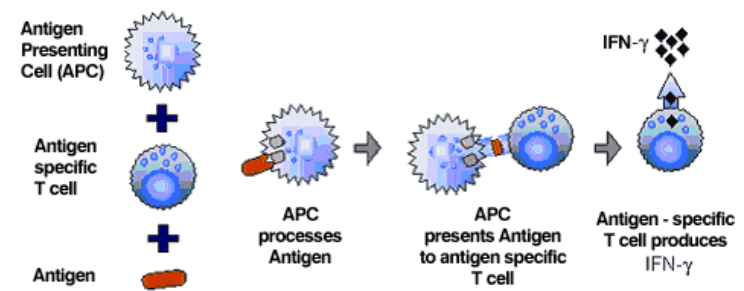
ΣΟΒΑΡΗ ΤΒ (κεγχροειδής, μηνιγγίτις, πλευριτική)

ΤΕΧΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Λάθος χορήγηση, λάθος ερμηνεία

ΜΕΘΟΔΟΙ SCREENING

IGRAs (Interferon- γ Release Assays)



- Μέτρηση IFN- γ που εκλύεται από τα T-κύτταρα αίματος μετά από διέγερση με αντιγόνα *Mycobacterium tuberculosis*
- Θετικές δοκιμασίες σε LTBI & ενεργό νόσο

Βασισμένες σε ELISA

✓ Quantiferon-TB Gold Test (QFT-G)

- Αντιγόνα: **2** συνθετικά πεπτίδια (ESAT-6, CFP-10) (τα οποία είναι απόντα σε *Mycobacterium bovis* (BCG) - *Mycobacterium avium*)

✓ Quantiferon-TB Gold in-Tube: **3** αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10, TB 7.7)

Βασισμένες σε τεχνική Elispot

Ευαισθησία = φυματινοαντίδρασης

Ειδικότητα > φυματινοαντίδρασης

Ενδείξεις: = φυματινοαντίδρασης

Φυματίωση - ΔΙΑΓΝΩΣΗ

IGRA interferon- γ release assays

Υπέρ

- ✓ Ταχύτητα (16-24 ώρες)-1 επίσκεψη
- ✓ Διακρίνει λοίμωξη *M tb* από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG (Bacille Calmette-Guérin)
- ✓ Όχι boost φαινόμενα
- ✓ Αντικειμενική (?) ερμηνεία

Κατά

- ✓ Μικρή εμπειρία σε παιδιά και ανοσοκατασταλμένους
- ✓ Μικρή εμπειρία σε πολύ πρόσφατη επαφή με το *M tb*
- ✓ Τα δείγματα πρέπει να επεξεργασθούν εντός 12 ωρών

Όλες (Mantoux, Quantiferon, Elispot):
αδυναμία διάκρισης σε (+) αποτέλεσμα μεταξύ
νόσου? ή λανθάνουσας λοίμωξης?

Φυματίωση

Διάγνωση - PCR κλπ

PCR

- ✓ *υπέρ:* ταχύτητα διάγνωσης
- *κατά:* κόστος, ψευδώς (+), (ψευδώς (-)), αδυναμία αντιβιογράμματος

Προκλητά πτύελα (induced sputum) πτύελα μετά πρόκληση με νεφελοποιημένο υπέρτονο διάλυμα NaCl

- ✓ *υπέρ:* μικρή ταλαιπωρία, πολλές λήψεις σε 1 ημέρα
- *κατά:* κίνδυνος βρογχόσπασμου, μικρή εμπειρία

Ρινικό έκπλυμα: εξέταση δειγμάτων ρινοφαρυγγικής αναρρόφησης

(+) χρώση 8,5%, (+) καλλιέργεια 24% (όσο και με προκλητά πτύελα)

PCR ρινοφαρυγγικού: ευαισθησία 62%, ειδικότητα 98%

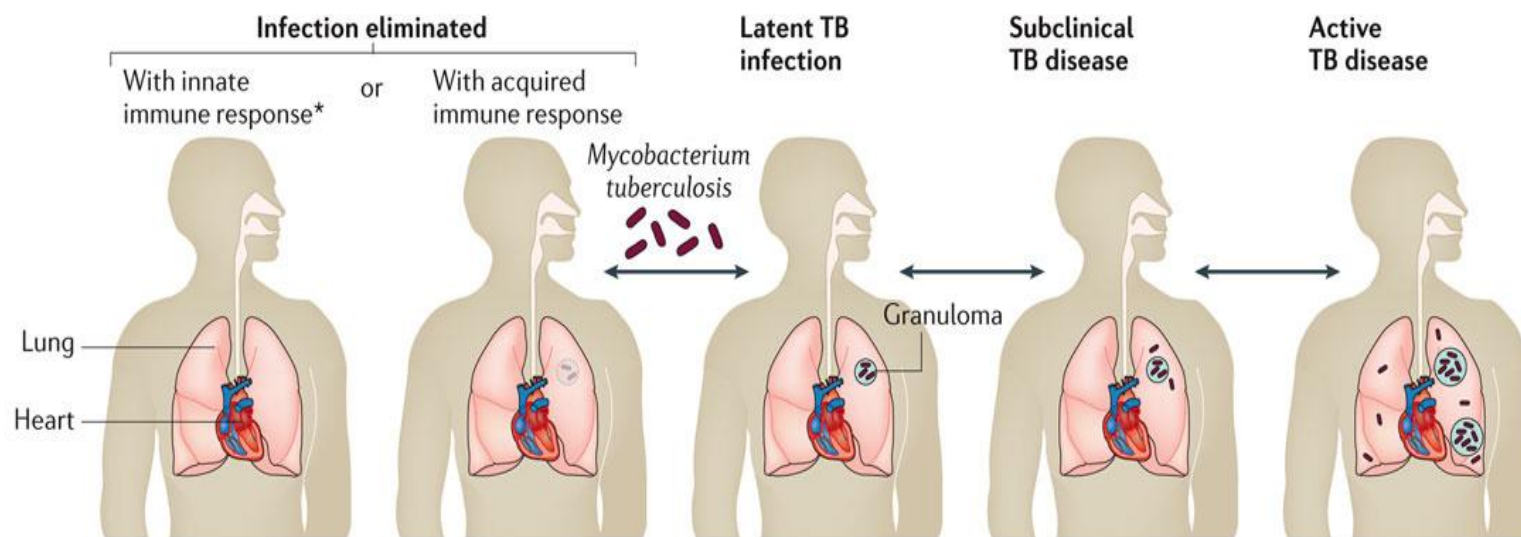
- ✓ *υπέρ:* ελάχιστη ταλαιπωρία, πολλές λήψεις
- *κατά:* μικρή βιβλιογραφική τεκμηρίωση, μικρή εμπειρία

ΣΥΝΟΨΗ

ΤΒ ΛΟΙΜΩΞΗ έναντι ΤΒ ΝΟΣΟΥ

ΛΟΙΜΩΞΗ	ΝΟΣΟΣ (Πνευμονική)
Βάκιλλοι της φυματίωσης στο σώμα	
Δερματική δοκιμασία φυματίνης συνήθως θετική	
Α/α θώρακα συνήθως φυσιολ.	Α/α θώρακα συνήθως παθολογική
Επιχρίσματα πτυέλων και καλ/ες Αρνητικές	Επιχρίσματα πτυέλων και καλ/ες Θετικές
Όχι συμπτωματολογία	Συμπτώματα (βήχας, πυρετός, απώλεια βάρους)
Δεν μεταδίδει	Συχνά μεταδοτική προ της θεραπείας
Όχι περίπτωση ΤΒ	Περίπτωση ΤΒ

The spectrum of TB — from *Mycobacterium tuberculosis* infection to active (pulmonary) TB disease



	Infection eliminated With innate immune response*	Infection eliminated With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative	Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative	Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No	No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None	None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

BACK UP SLIDES

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ

BOX 2. FACTORS DETERMINING TRANSMISSION OF *M. TUBERCULOSIS*

Characteristics of the source-case

- Concentration of organisms in sputum
- Presence of cavitary disease on chest radiograph
- Frequency and strength of cough

Characteristics of the exposed person

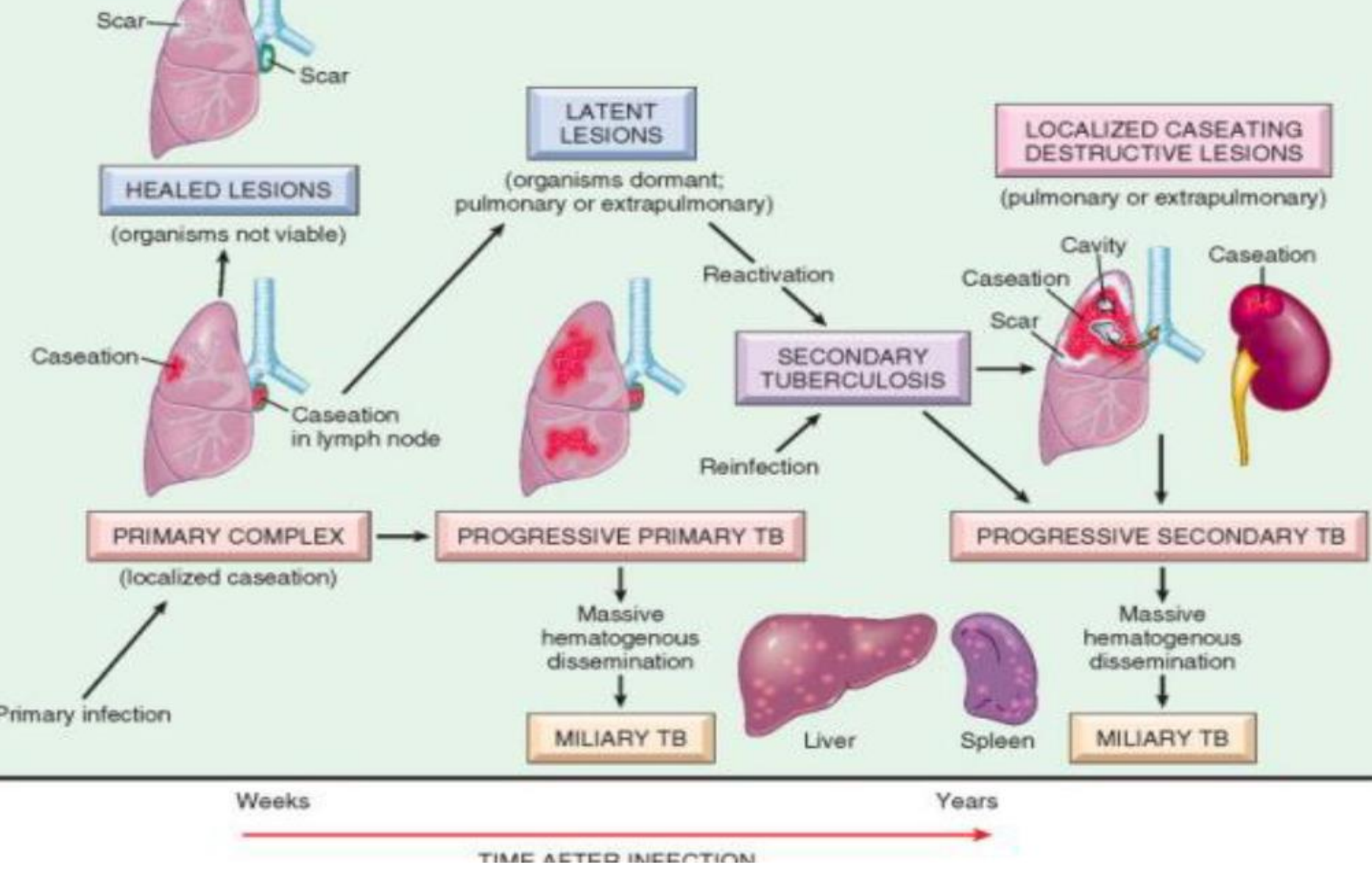
- Previous *M. tuberculosis* infection
- Innate resistance to *M. tuberculosis* infection
- Genetic susceptibility to *M. tuberculosis* infection or disease or both

Characteristics of the exposure

- Frequency and duration of exposure
- Dilution effect (i.e., the volume of air containing infectious droplet nuclei)
- Ventilation (i.e., the turnover of air in a space)
- Exposure to ultraviolet light, including sunlight

Virulence of the infecting strain of *M. tuberculosis*

ΠΙΘΑΝΑ ΣΕΝΑΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ *M. TUBERCULOSIS*



EPMHNEIA Mantoux

GUIDELINES FOR DETERMINING A POSITIVE TUBERCULIN SKIN TEST REACTION

Induration \geq 5 mm	Induration \geq 10 mm	Induration \geq 15 mm
HIV-positive persons	Recent arrivals (< 5 yr) from high-prevalence countries	Persons with no risk factors for TB
Recent contacts of TB case	Injection drug users Residents and employees* of high-risk congregate settings: prisons and jails nursing homes and other health care facilities, residential facilities for AIDS patients, and homeless shelters Mycobacteriology laboratory personnel	
Fibrotic changes on chest radiograph consistent with old TB	Persons with clinical conditions that make them high-risk: silicosis diabetes mellitus, chronic renal failure, some hematologic disorders (e.g., leukemias and lymphomas), other specific malignancies (e.g., carcinoma of the head or neck and lung), weight loss of > 10% of ideal body weight, gastrectomy, jejunioileal bypass	
Patients with organ transplants and other immunosuppressed patients (receiving the equivalent of > 15 mg/d Prednisone for > 1 mo)	Children < 4 yr of age or infants, children, and adolescents exposed to adults in high-risk categories	

* For persons who are otherwise at low risk and are tested at entry into employment, a reaction of > 15 mm induration is considered positive.