

# Φυματίωση



**Μπότσα Ευανθία MD, PhD**

**Παιδίατρος - Λοιμωξιολόγος**

**Επιμελήτρια β΄**

**Α΄ Παν/κη Παιδιατρική Κλινική Παίδων Αγία Σοφία**

# GLOBAL BURDEN

TB is one of the world's top health challenges:

**MORE THAN 2 BILLION** PEOPLE, equal to a **QUARTER** of the world's population are **infected with TB**



**EACH YEAR**



**1.5 MILLION** DEATHS



**9 MILLION** NEW CASES

Despite our best efforts...



...there is an **unacceptable low rate** of decline in incidence each year

**EACH DAY**

**24,000** NEW CASES

**4,000** DEATHS

**8,000** MISSED



# REACHING ALL PEOPLE WITH TB WITH QUALITY CARE

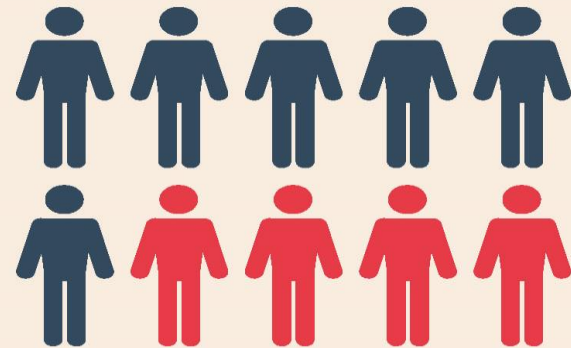


**IN 2017**

## 10 MILLION PEOPLE **FELL ILL WITH TB**

**6.4 MILLION PEOPLE WERE  
OFFICIALLY RECORDED BY  
NATIONAL REPORTING SYSTEMS**

**3.6 MILLION PEOPLE WERE  
UNDIAGNOSED, OR DETECTED  
BUT NOT REPORTED**

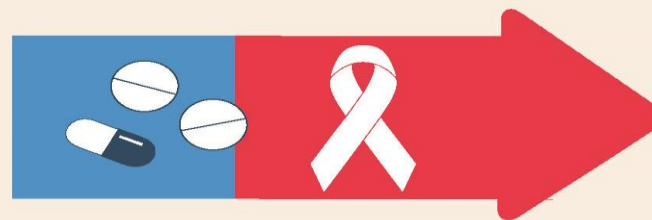


Better reporting, diagnosis and access to care will close this gap

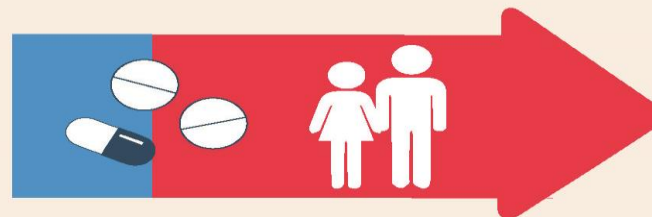
# EXPANDING ACCESS TO TB PREVENTIVE TREATMENT



ONLY **36%**  
OF PEOPLE NEWLY ENROLLED IN  
**HIV CARE** WERE STARTED ON **TB**  
**PREVENTIVE TREATMENT**



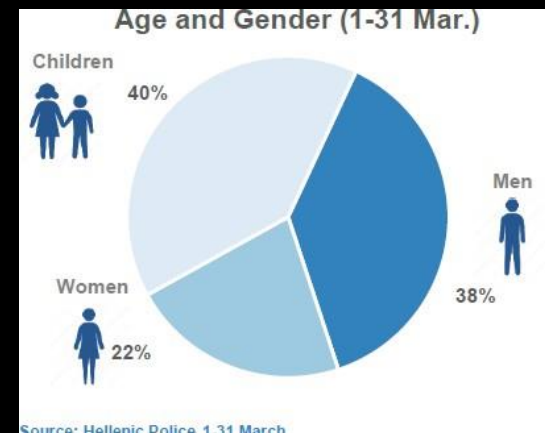
ONLY **23%**  
OF **CHILDREN** UNDER 5 YEARS,  
ESTIMATED TO BE ELIGIBLE FOR **TB**  
**PREVENTIVE TREATMENT** WERE  
**STARTED ON IT.**



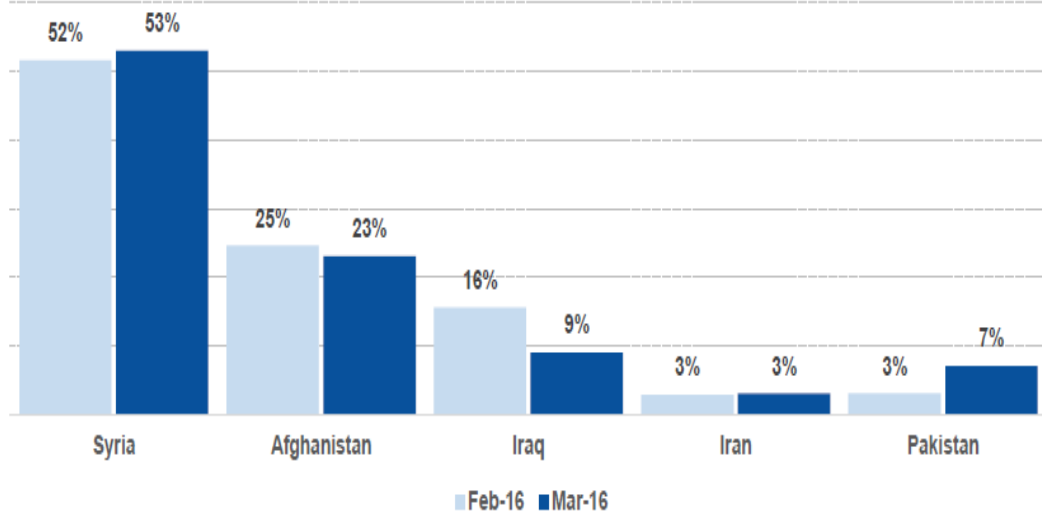
WHO recommends preventive treatment for people living with HIV and all contacts living in households with TB (including children under 5 years)



# Πρόσφατο μεταναστευτικό κύμα >1.000.000



## Top nationalities of arrivals in Greece



Source: Hellenic Police, Hellenic Coast Guard

Επίπτωση στις χώρες προέλευσης:

Συρία 17/100.000

Ιράκ 43/100.000

Αφγανιστάν 189/100.000

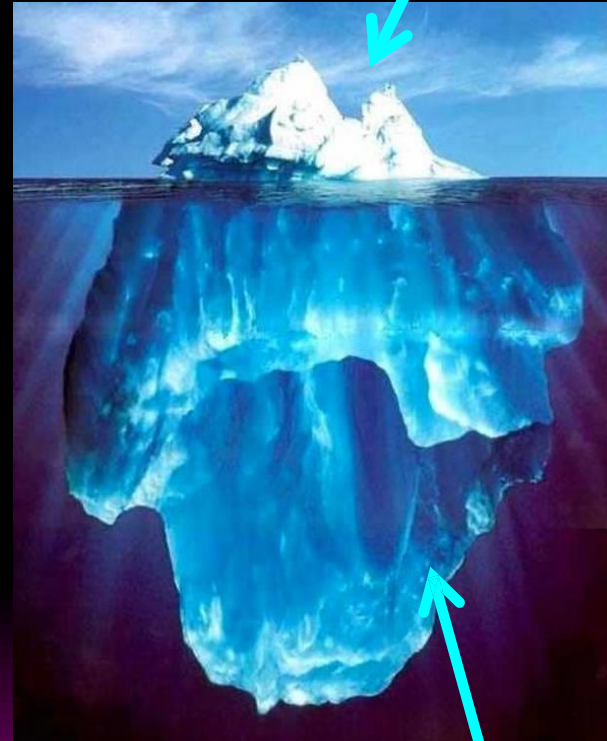
# Μετανάστευση και φυματίωση

- ✓ Η ΤΒ στις ανεπτυγμένες χώρες εκδηλώνεται κυρίως μεταξύ μεταναστών
- ✓ Συνήθως η λοίμωξη έχει μεταδοθεί στην χώρα προέλευσης
- ✓ Συνήθως ενεργοποίηση παλαιάς λοίμωξης τα πρώτα 5 χρόνια μετά την άφιξη στην χώρα προορισμού
- ✓ Γονοτυπικές μελέτες δείχνουν ότι η μετάδοση της ΤΒ ακόμα και μεταξύ μεταναστών είναι περιορισμένη στις ανεπτυγμένες χώρες
- ✓ Η ανίχνευση των περιπτώσεων ενεργού νόσου και μόνο δεν αρκεί
- ✓ Ο προσυμπτωματικός έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση σημαντικός

# Η σημασία της λανθάνουσας φυματίωσης

Ενεργός TB:  $9 \times 10^6$  περιπτώσεις

- Δεξαμενή ανάπτυξης νέων περιπτώσεων ενεργού νόσου
- Η διάγνωση και η αντιμετώπιση της λανθάνουσας TB είναι σημαντική για το μελλοντικό έλεγχο της νόσου

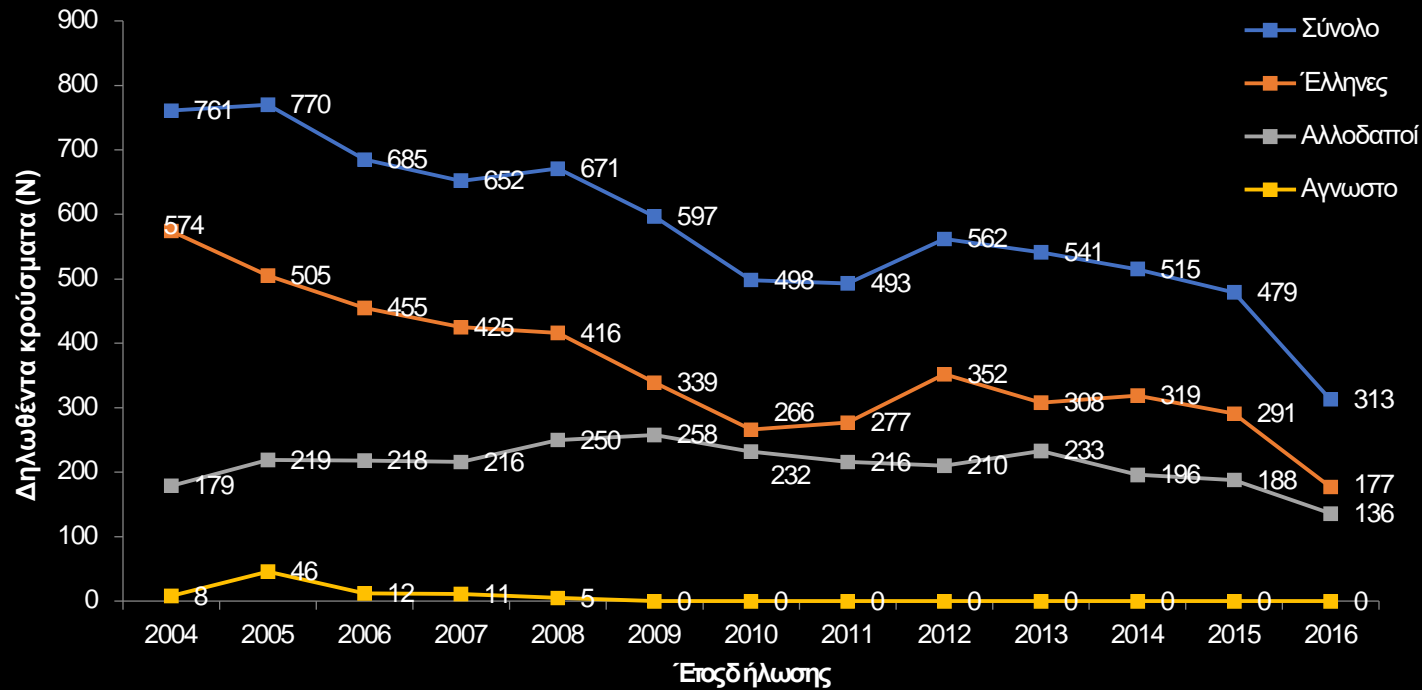


Λανθάνουσα φυματίωση  
1/3 του πληθυσμού της γης



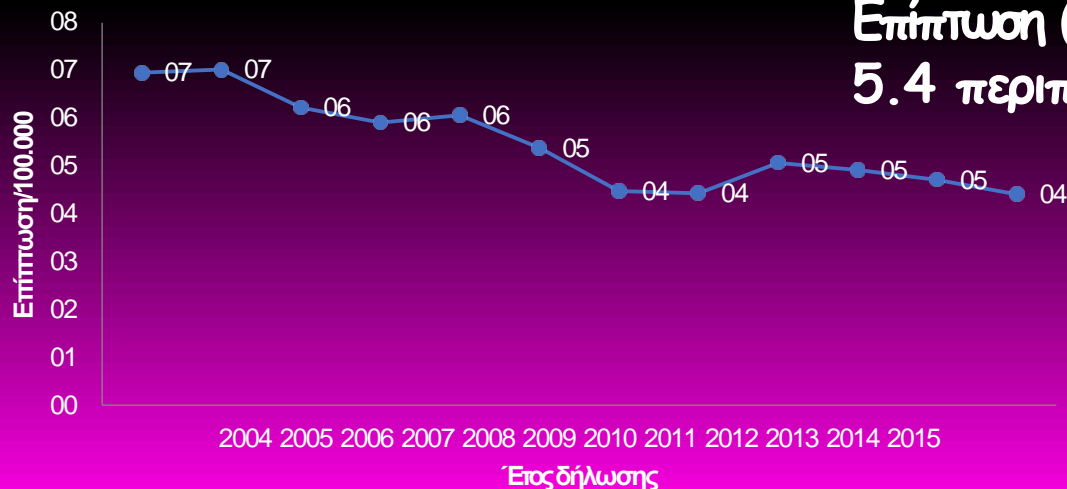


# Επιδημιολογία της φυματίωσης στην Ελλάδα



Επίπτωση (2000-2009):

5.4 περιπτώσεις/ 100.000 παιδιά < 14γ



# Επιδημιολογία της φυματίωσης στα παιδιά

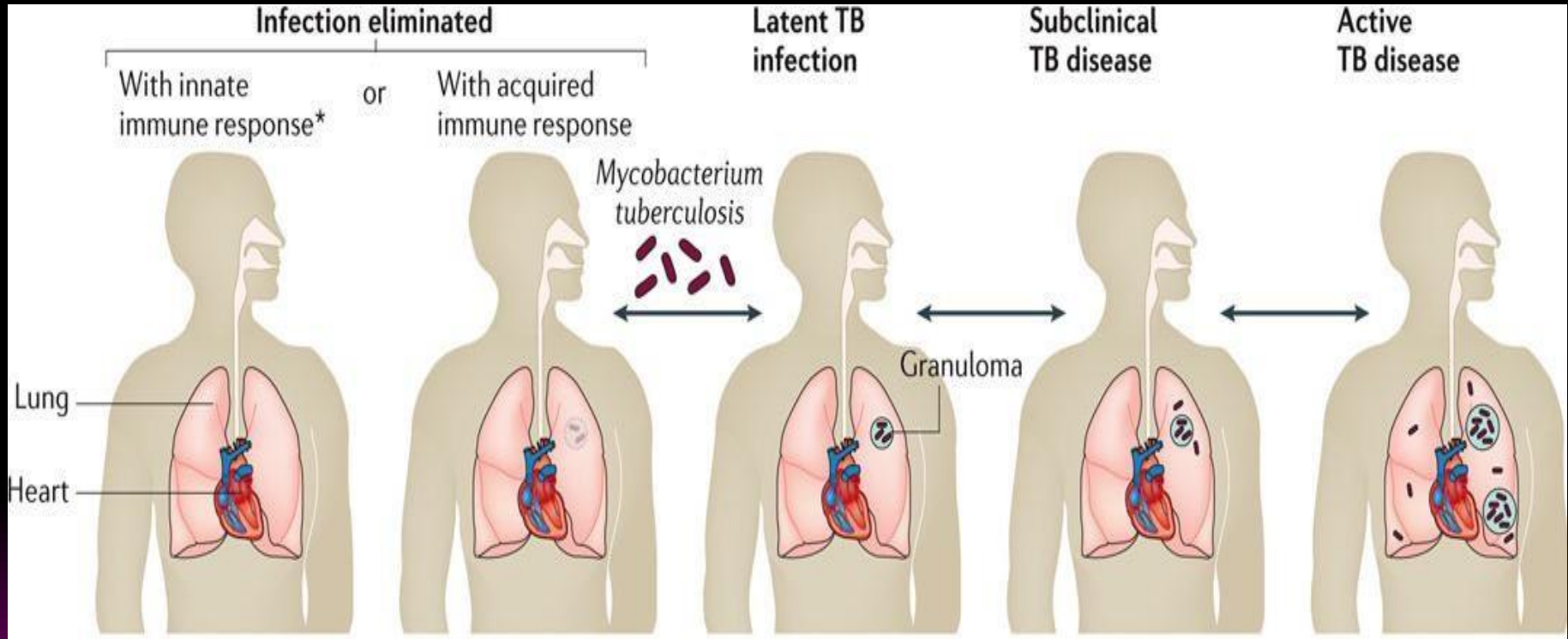
- 6% του συνόλου της νόσου παγκόσμια (<5% σε ανεπτυγμένες περιοχές 15 έως 20% σε ενδημικές περιοχές)
- Μέχρι πρόσφατα η νόσος είχε υποεκτιμηθεί.
- Η επιδημιολογική επιτήρηση εστιάζοταν σε ενήλικους με άμεσο επίχρισμα πτυέλων (+)
- Παιδιά HIV(+) έχουν × 20 φορές κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο και υψηλότερο κίνδυνο θανάτου
- Συνέπειες φυματίωσης πολύ σοβαρές στα παιδιά

Κίνδυνος MDR TB στα παιδιά υπολογίσθηκε ίσος με τον αντίστοιχο των ενηλίκων που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία ( 3,5%)

# Η φυματίωση των παιδιών διαφέρει από τη νόσο των ενηλίκων

- Παιδιά με λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη αναπτύσσουν **συχνότερα** νόσο
- Διαφορετική μορφή πνευμονικής νόσου (**σπάνια σπήλαια**): αποτέλεσμα πρωτολοίμωξης
- **Μεγαλύτερη πιθανότητα εξωπνευμονικής διασποράς**
- **Νόσος με μικρότερο μικροβιακό φορτίο**
- **Δυσκολότερη η διάγνωση**: ασαφή σημεία και συμπτώματα, δυσκολία λήψης επαρκών δειγμάτων
- **Οι καλλιέργειες σπανιότερα θετικές**

Το κλινικό εύρος της φυματίωσης:  
Από τη λοίμωξη με το *Mycobacterium tuberculosis* μέχρι την ενεργό νόσο



# Παράγοντες κινδύνου για ΤΒ νόσο

α. Πρόσφατη επαφή

β. Ηλικία

	Διάχυτη φυματίωση/ μηνιγγίτιδα	Πνευμονική ΤΒ	Νόσος (-)
< 1 έτους	10% - 20%	30% - 40%	50%
1- 2 ετών	2% - 5%	10% - 20%	75% - 80%
> 2 - 5 ετών	0.5%	5%	95%
> 5 – 10ετών	< 0.5%	2%	98%
> 10 ετών	<0.5%	10% - 20%	80% - 90%

γ. Δυστροφία

*Marais BJ et al. AJRCCM2006;173:1078*

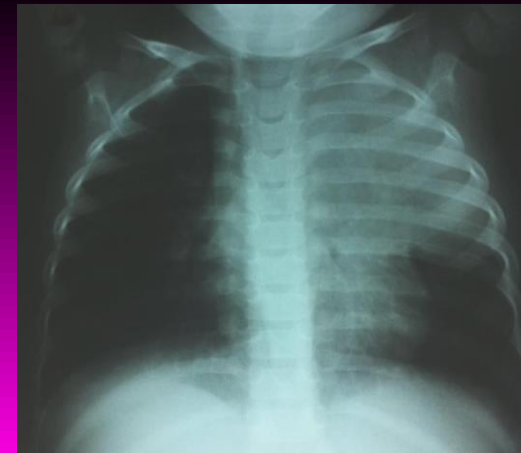
δ. Ανοσιακή ανεπάρκεια -

- HIV λοίμωξη × 20 φορές υψηλότερος κίνδυνος έως 10% των HIV (+) με λανθάνουσα ΤΒ αναπτύσσουν νόσο κάθε χρόνο
- Ανοσοκαταστολή: χημειοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, αντι- TNF factors

ε. Χρόνια νόσος κακοήθεια, νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτης

# Πνευμονική φυματίωση

- Συνήθως ασυμπτωματικοί οι ασθενείς
- Βήχας, εκπνευστικός συριγμός, ↓ όρεξη, κόπωση
- Απώλεια βάρους, νυκτερινοί ιδρώτες (σπάνια)
- Απεικονιστικά
  - **πυλαία αδενίτιδα**
  - **Παρεγχυματική βλάβη**
    - Τμηματική ατελεκτασία ή υπεραερισμός
    - Κυψελιδική πύκνωση
    - Διάμεσες διηθήσεις
    - Βρογχεκτασίες



# Εξωπνευμονική φυματίωση (9% - 23%)

- ❖ Επιφανειακή λεμφαδενίτιδα
- ❖ Πλευριτική
- ❖ Μηνιγγική
- ❖ Οστεοαρθρική
- ❖ Κεχροειδής

# Φυματιώδης μηνιγγίτιδα (2%)

## Υποξεία εισβολή (1-4 εβδομάδες)

### Συμπτώματα

- Υψηλός πυρετός
- Έμετοι
- Λήθαργος
- Κεφαλαγία, σπασμοί

### Φυσική εξέταση

- Αυχενική δυσκαμψία
- παρέσεις κρανιακών νεύρων
- Υδροκέφαλος
- Ημιπάρεση

## Στάδια

- I (πυρετός, ανησυχία, υπνηλία, όχι εστιακά νευρολογικά)
- II (μη ειδικά συμπτώματα με νευρολογικά ευρήματα)
- III (↓↓ επίπεδο συνείδησης και εστιακά νευρολογικά)

## Πρόγνωση

Θνητότητα 10% - Σοβαρές επιπλοκές 70%



# Κεχροειδής φυματίωση

- Υποξεία εισβολή
- Συμπτώματα: πυρετός, βήχας, ανορεξία, απώλεια βάρους,κακουχία
- Φυσική εξέταση:
  - Ηπατοσπληνομεγαλία
  - Γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια
  - αναπν. δυσχέρεια, διάσπαρτοι υγροί ρόγχοι, συριγμός
- α/α Θώρακος: διάχυτες μικροοζώδεις βλάβες

# Άλλες μορφές εξωπνευμονικής φυματίωσης

- Οστεοαρθρική φυματίωση (1.4%)
  - 6-18 μήνες μετά πρωτολοίμωξη
  - διάμεση ηλικία 6 ετών
  - Σπόνδυλοι, γόνατα, ισχία, αγκώνες

- Άλλες

Γαστρεντερικό

Οφθαλμοί

Ουροποιητικό

Περικάρδιο

Δέρμα

Μέσον ους

# Συγγενής φυματίωση

- Αιματογενώς (πλακούντας) (πνεύμονες, ήπαρ)
- Εισρόφηση αμνιακού υγρού (πνεύμονες, γαστρ/κό)
- Διάγνωση (≥1 από τα παρακάτω)
  - Βλάβες την πρώτη εβδομάδα της ζωής
  - Πρωτοπαθές σύμπλεγμα ή κοκκιώματα στο ήπαρ
  - ΤΒ λοίμωξη γεννητικού συστήματος μητέρας ή του πλακούντα
- Κλινική εικόνα (δδ από άλλες συγγενείς λοιμώξεις)
  - Ηπατοσπληνομεγαλία, πυρετός, αναπν/κή δυσχέρεια λεμφαδενοπάθεια
  - α/α θώρακος: κεγχροειδής λεμφαδενοπάθεια, παρεγχυματικές διηθήσεις

# Έλεγχος της φυματίωσης

## Έγκαιρη διάγνωση/θεραπεία ενεργού φυματίωσης

- Μείωση νοσηρότητας και θνησιμότητας
- Μείωση μετάδοσης του *Mtb*

## Διάγνωση και θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης

- Προστασία ατομικής υγείας
- Μείωση της δεξαμενής των ενηλίκων πασχόντων από πνευμονική ΤΒ στο μέλλον

## Πρόληψη

- Εμβολιασμός
- Μέτρα πρόληψης κατά μετάδοσης της λοίμωξης
- Πρόληψη πνευμονικής ΤΒ ενηλίκου και μείωση της μετάδοσης της νόσου

# Η διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά μπορεί να καθυστερήσει

## Συχνά μη τυπική κλινική εικόνα

Απαιτείται:

- υψηλός δείκτης υποψίας
- γνώση των κλινικών μορφών της νόσου
- αναζήτηση παραγόντων κινδύνου

(χώρα προέλευσης, ενήλικος με ύποπτα συμπτώματα  
χρόνιο βήχα, απώλεια βάρους)

# Δύσκολη η διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά

- Κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα: μη ειδικά
- Διάγνωση με βάση κλινικό score: χαμηλή αξιοπιστία
- Συχνά συνυπάρχει HIV λοίμωξη
- Η λήψη επαρκών δειγμάτων δυσχερής
- Νόσος με χαμηλό μυκοβακτηριδιακό φορτίο
  - Επίχρισμα (+) στο 10-15%
  - Καλλιέργεια (+) σε < 40%

# Διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά

- Η βακτηριολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης συχνά δεν είναι δυνατή
- Σε μη-ενδημικές περιοχές η διάγνωση συχνά βασίζεται σε:
  - Ιστορικό στενής επαφής με πάσχοντα ενήλικο
  - Θετική Mantoux /IGRA
  - Απεικονιστικά ευρήματα
- Σε ενδημικές περιοχές η διάγνωση βασίζεται στα συμπτώματα (μέθοδοι υπολογισμού κλινικού core):
  - Πνευμονική φυματίωση
  - Επίμονος βήχας ή συριγμός > 2 εβδομάδες
  - Δυστροφία ή απώλεια βάρους
  - Κόπωση ή μειωμένη δραστηριότητα

Ευαισθησία 63%

Ειδικότητα 90%

Θετική προσδ αξία 90%

*Marais BJPediatrics 2006*

# Μέθοδοι διάγνωσης φυματίωσης

## Ανοσοδιαγνωστικές

Θετικές σε ενεργό  
λανθάνουσα TB

- Mantoux TST
- IGRAs  
(Interferon gamma  
release assays)
- Ορολογικές

## Μικροβιολογικές

Διάγνωση  
ενεργού TB

- Μικροσκοπική  
εξέταση επιχρίσματος
- Καλλιέργεια
- Μοριακές μέθοδοι
- Άλλες υπό μελέτη



# Η δερμοαντίδραση Mantoux

- **Πλεονεκτήματα**

- Χαμηλό κόστος
- Δεν απαιτείται εργαστήριο

- **Μειονεκτήματα**

- Απαιτείται 2<sup>η</sup> επίσκεψη
- Διαφοροποίηση ερμηνείας ανάλογα με τον εξεταστή
- Ψευδώς θετικά μετά BCG, λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Μειωμένη ευαισθησία σε μικρής ηλικίας ή ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς



# IGRAS

- Ανίχνευση ιντερφερόνης  $\gamma$  μετά από διέγερση των λεμφοκυττάρων του ασθενούς με ειδικά αντιγόνα
- Απροσδιόριστο αποτέλεσμα οφείλεται συνήθως σε μη επαρκή απάντηση στο μιτογόνο
- Αίτια απροσδιόριστου αποτελέσματος:
  - μικρή ή πολύ μεγάλη ηλικίας
  - ανοσοανεπάρκεια / ανοσοκαταστολή
  - υποσιτισμός, δυστροφία
  - τεχνικοί λόγοι (μακρός χρόνος μέχρι την επεξεργασία του δείγματος, χαμηλή  $\theta$  περιβάλλοντος)

# Ποιος ο ρόλος των IGRAs στη διάγνωση της φυματίωσης στα παιδιά

- Μικρά (<5 ετ) ή ανοσοκατεσταλμένα παιδιά, υψηλή υποψία λοίμωξης ή νόσου: σε συνδυασμό με τη Μαντουχ ώστε να αυξηθεί η ευαισθησία
  - Μεγαλύτερα, ανοσοεπαρκή, ιδιαίτερα εάν BCG(+), χαμηλού κινδύνου για TB :αντί της Μαντουχ - αύξηση της ειδικότητας της διάγνωσης
- ✓ Οι IGRAs δεν έχουν θέση στη μικροβιολογικά επιβεβαιωμένη νόσο
- ✓ Το αρνητικό αποτέλεσμα IGRA δεν αποκλείει ενεργό ή λανθάνουσα TB
- ✓ Οι IGRAs δεν μπορούν να κάνουν διάκριση μεταξύ ενεργού και λανθάνουσας TB

Δεν συστήνονται από τον Π.Ο.Υ σε χαμηλού/μέσου εισοδήματος χώρες

# Μικροβιολογική διάγνωση: τι δείγματα μπορούν να εξεταστούν;

Προκλητά πτύελα

ENY

Ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις (αναρρόφηση)

Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)

Μυελός των οστών

Συλλογή γαστρικού υγρού

Αίμα

Ούρα

Fine needle aspirate (FNA)

κόπρανα

# Σύγχρονες μικροβιολογικές μέθοδοι στη διάγνωση της ΤΒ: υγρά καλλιεργητικά υλικά

Τα υγρά καλλιεργητικά υλικά υπερτερούν των στερεών (Lowenstein-Jensen):

- βραχύτερος χρόνος θετικοποίησης 13ημ vs 26ημ
- υψηλότερη ευαισθησία 88% vs 76%

Αυτοματοποιημένα συστήματα με υγρά θρεπτικά υλικά :

**Bactec MGIT 960 BD (fluorescence)\*\***

Bactec 460 (Radiometric)

BacT/ALERT 3D Bionerieux (colorimetric)

VersaTREK (manometric)

*Gruciani M JCM 2004; Perez Porcuna TM PIDJ 2013; Brittle W J Clin Microbiol 2009*



# Μοριακές δοκιμασίες: Xpert



- Αυτοματοποιημένη real-time PCR: ταχεία ταυτοποίηση M.tb και αντοχής στη RIF
- Ελάχιστοι χειρισμοί στο δείγμα
- Ενισχύει το γονίδιο rpoB (αντοχή στη RIF)
- Αποτέλεσμα εντός 1h + 45'

## Αξιοπιστία σε ενηλίκους

## Ευαισθησία Ειδικότητα

Χpert ως αρχικό test αντί της μικροσκόπησης

88%

98%

TB με επίχρισμα (+), καλλιέργεια (+)

98%

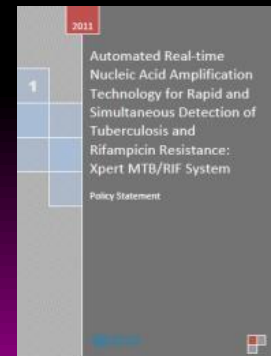
NA

TB με επίχρισμα (-), καλλιέργεια (+)

68%

98%

*Steingart KR et al Cochrane Database Syst Rev. 2013*



# Βασικές αρχές αντι-φυματικής αγωγής

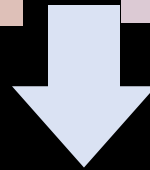
Φάρμακα δραστικά κατά  
ενεργά  
πολλαπλασιαζόμενων  
μυκοβακτηριδίων  
(βακτηριοκτόνα)

- Isoniazid (I)
- Rifampicin (R)

+

Φάρμακα κατά βραδέως  
πολλαπλασιαζόμενων  
μυκοβακτηριδίων  
(αποστείρωση)

- Rifampicin (R)
- Pyrazinamide (P)
- Ethambutol (E)



Μείωση μυκοβακτηριακού φορτίου

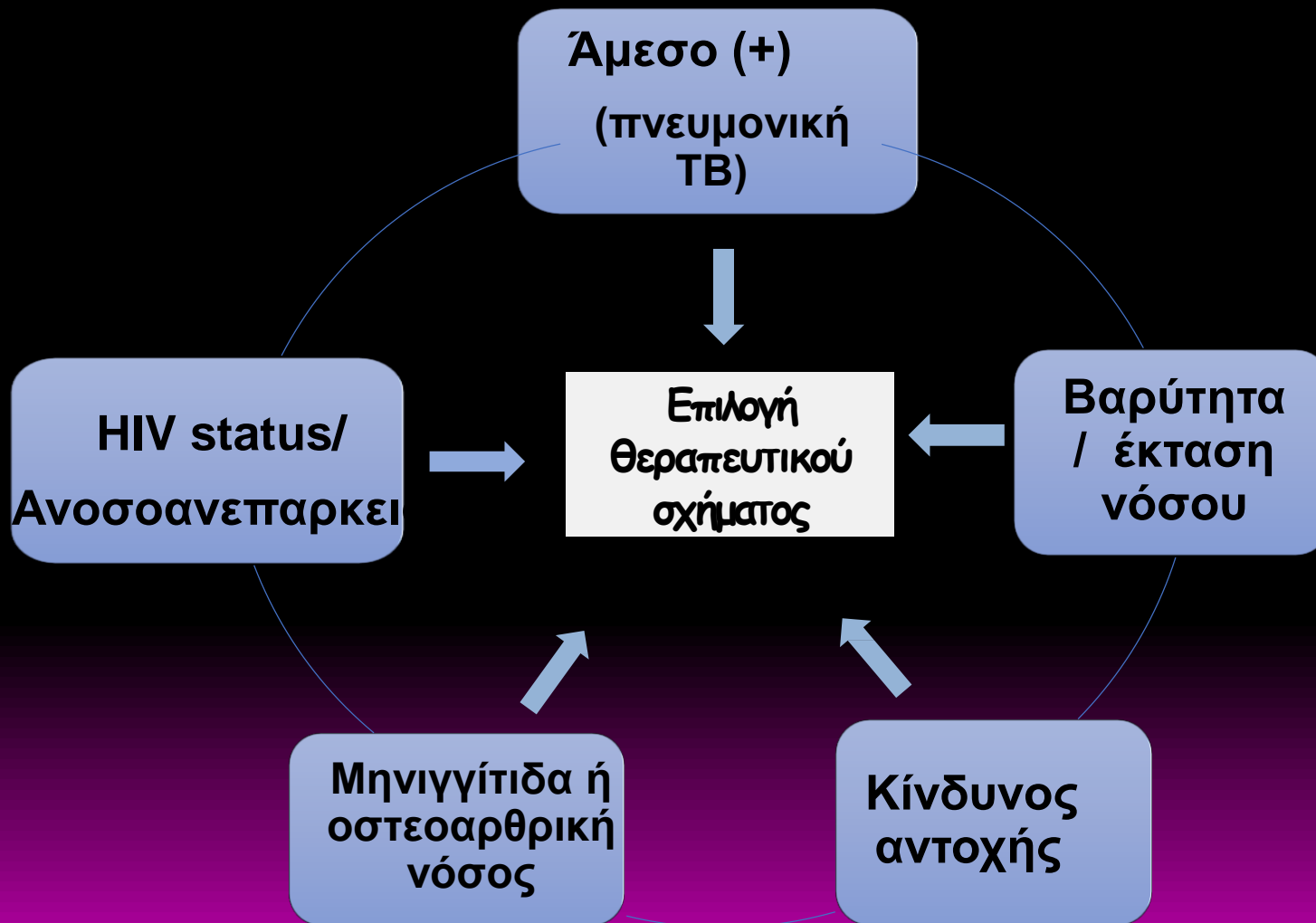
Κλινική βελτίωση

Μείωση μεταδοτικότητας

Πρόληψη υποτροπής

Πρόληψη αντοχής

# Επιλογή και διάρκεια θεραπευτικού σχήματος





# Θεραπεία φυματίωσης στα παιδιά

Διάγνωση	Εντατική φάση	Φάση συνέχισης
Πνευμονική και εξωπνευμονική φυματίωση	2 μήνες INH+RIF+PZA+EMB	4 μήνες INH+RIF
Πνευμονική φυματίωση και HIV λοίμωξη	2 μήνες INH+RIF+PZA+EMB	4 μήνες INH+RIF
TB μηνιγγίτιδα	2 μήνες INH+RIF+PZA+Αμινογλυκοσίδη ή Εθειοναμίδη	7-9 μήνες INH+RIF
Οστεοαρθρική TB	2 μήνες INH+RIF+PZA+EMB	7-9 μήνες INH+RIF

(Infectious Diseases Society of America 2016

Αμερικανική Ακαδημίας Παιδιατρικής 2015 – Red Book)

# Λανθάνουσα TB

Παραμονή της ειδικής T-κυτταρικής ανοσιακής απάντησης (Μαντουχ, IGRA) χωρίς ευρήματα στην κλινική εξέταση και στον απεικονιστικό έλεγχο

Θεραπεία μειώνει

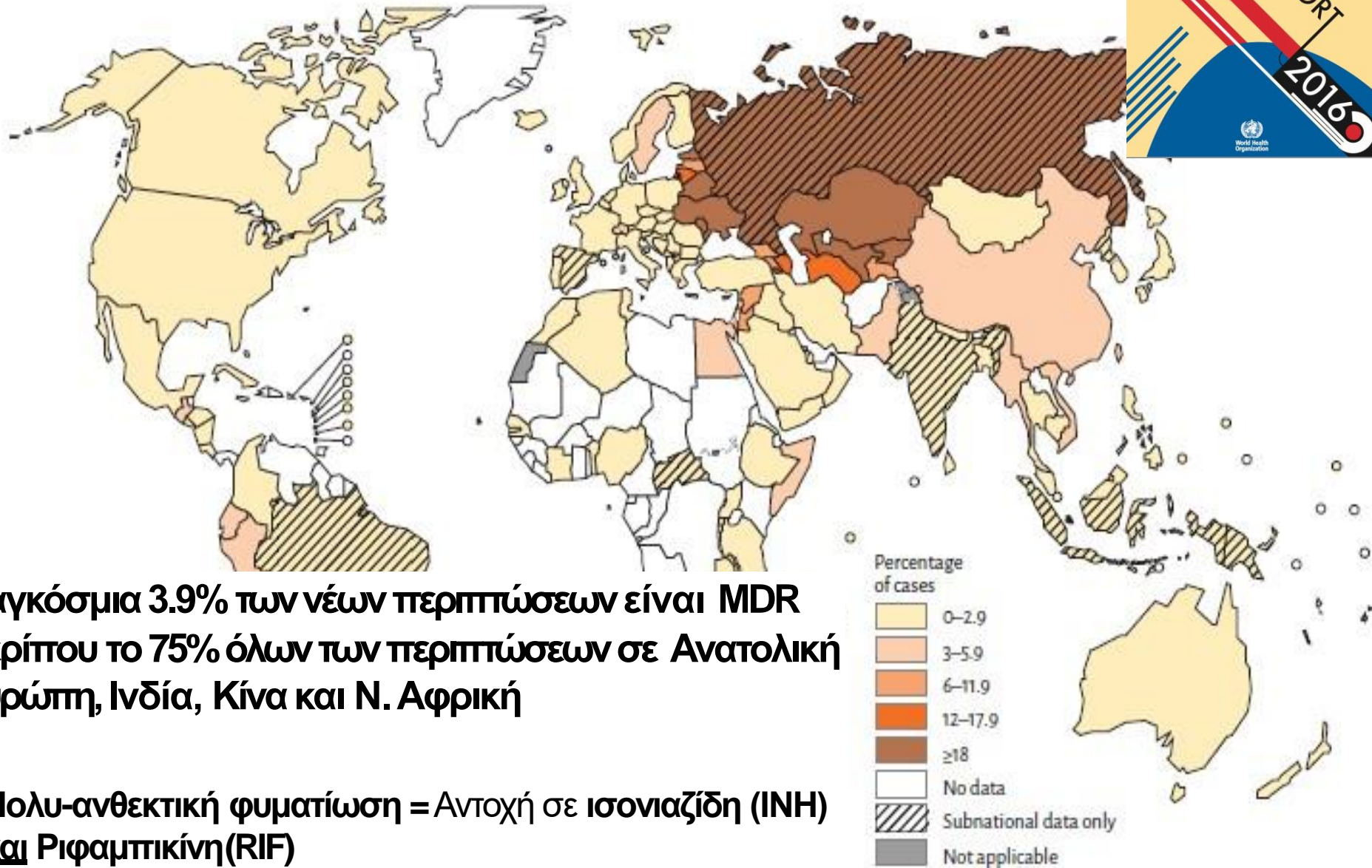
- ❖ Κίνδυνος ανάπτυξης ενεργού TB
- ❖ Μελλοντικοί ενήλικες με ενεργό TB
- ❖ Διασπορά της νόσου

Θεραπεία Λανθάνουσας TB		
INH	9 μήνες	ATS, CDC, IDSA, AAP
INH	6 μήνες	UK
INH+ RIF	3 μήνες*	UK
RIF	6 μήνες	Σε αντοχή-δυσανεξία στην INH
INH + Rifapentine	12 εβδομάδες (1 δόση/εβδομάδα)	

# Το πρόβλημα της πολυ-ανθεκτικής φυματίωσης (multi-drug resistant TB, MDR)



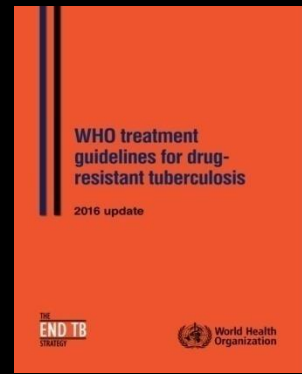
Percentage of new TB cases with MDR-TB<sup>a</sup>



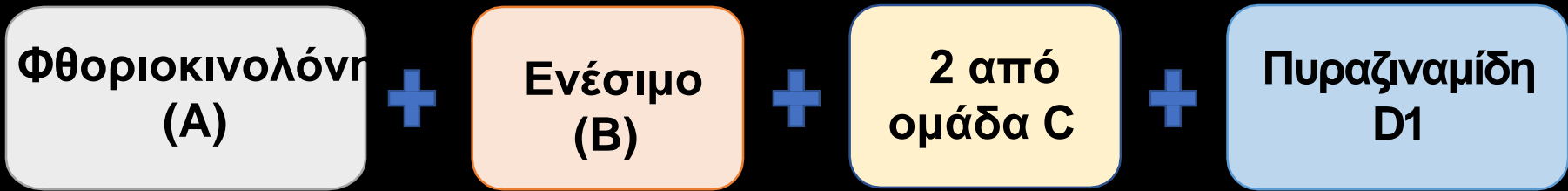
Παγκόσμια 3.9% των νέων περιπτώσεων είναι MDR  
Περίπου το 75% όλων των περιπτώσεων σε Ανατολική  
Ευρώπη, Ινδία, Κίνα και Ν. Αφρική

Πολυ-ανθεκτική φυματίωση = Αντοχή σε ισονιαζίδη (INH)  
και Ριφαμπικίνη (RIF)

# Αναθεωρημένες συστάσεις αντιμετώπισης της ανθεκτικής φυματίωσης - 2016



A. MDR-TB ή αντοχή στη RIF: τουλάχιστον 5 φάρμακα



B. και ενίσχυση με

high-dose INH  
και/ή EMB (D1)

Διάρκεια Θεραπείας: **9-12 μήνες**



- ❖ Βελτίωση καταγραφής/αναφοράς
- ❖ Πιο αποτελεσματική ανίχνευση επαφών από τα συστήματα δημόσιας υγείας ιδιαίτερα σε ανθεκτική νόσο
- ❖ Νέα, αποτελεσματικά, ασφαλή φάρμακα
- ❖ Βραχύτερα σχήματα
- ❖ Πιο αποτελεσματικές δοκιμασίες ταχείας διάγνωση
- ❖ Μελέτες προληπτικής θεραπείας σε MDR-TB επαφές
- ❖ Παιδιατρικές μελέτες για ιδανικά σχήματα/διάρκεια θεραπείας
- ❖ Σκευάσματα για παιδιά

# Ευχαριστώ

