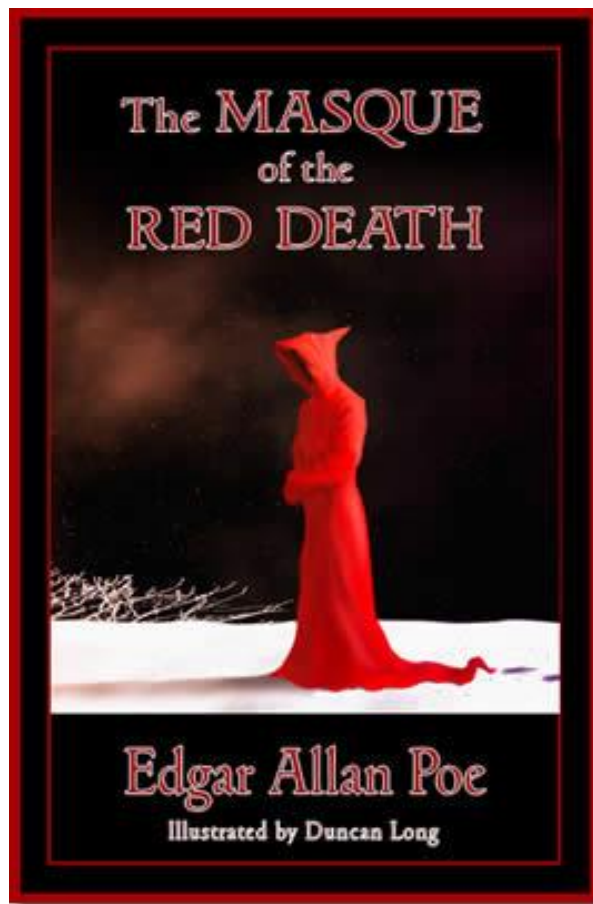


ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



Λένα Μπουτάτη

ΙΣΤΟΡΙΑ – ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

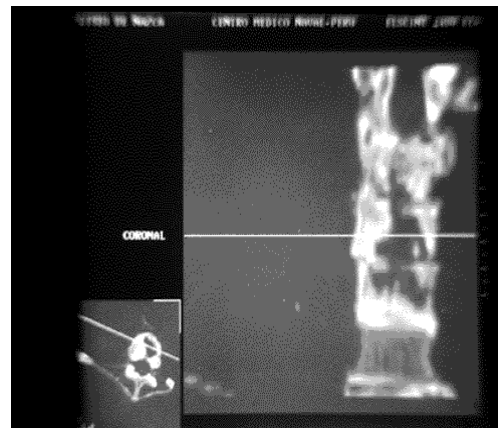
Φυματίωση Ιστορία

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



.....

.....

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 Ιστορία

- ✓ Τέλη 19^{ου}-αρχές 20^{ου} αιώνα:
κύρια αιτία θανάτου στην
Ευρώπη ήταν η Φυματίωση.
Η ρομαντική εποχή της TB



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

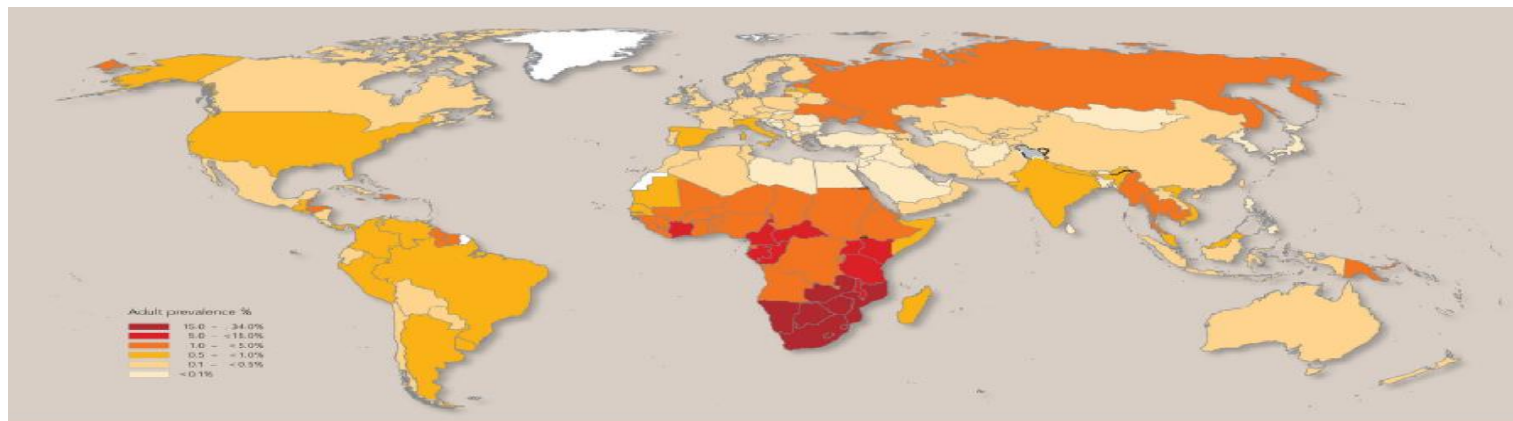
- 1.300.000 νέα κρούσματα ετησίως
- 450.000 θάνατοι ετησίως

Φυματίωση – Σήμερα Επιστροφή– Γιατί ;

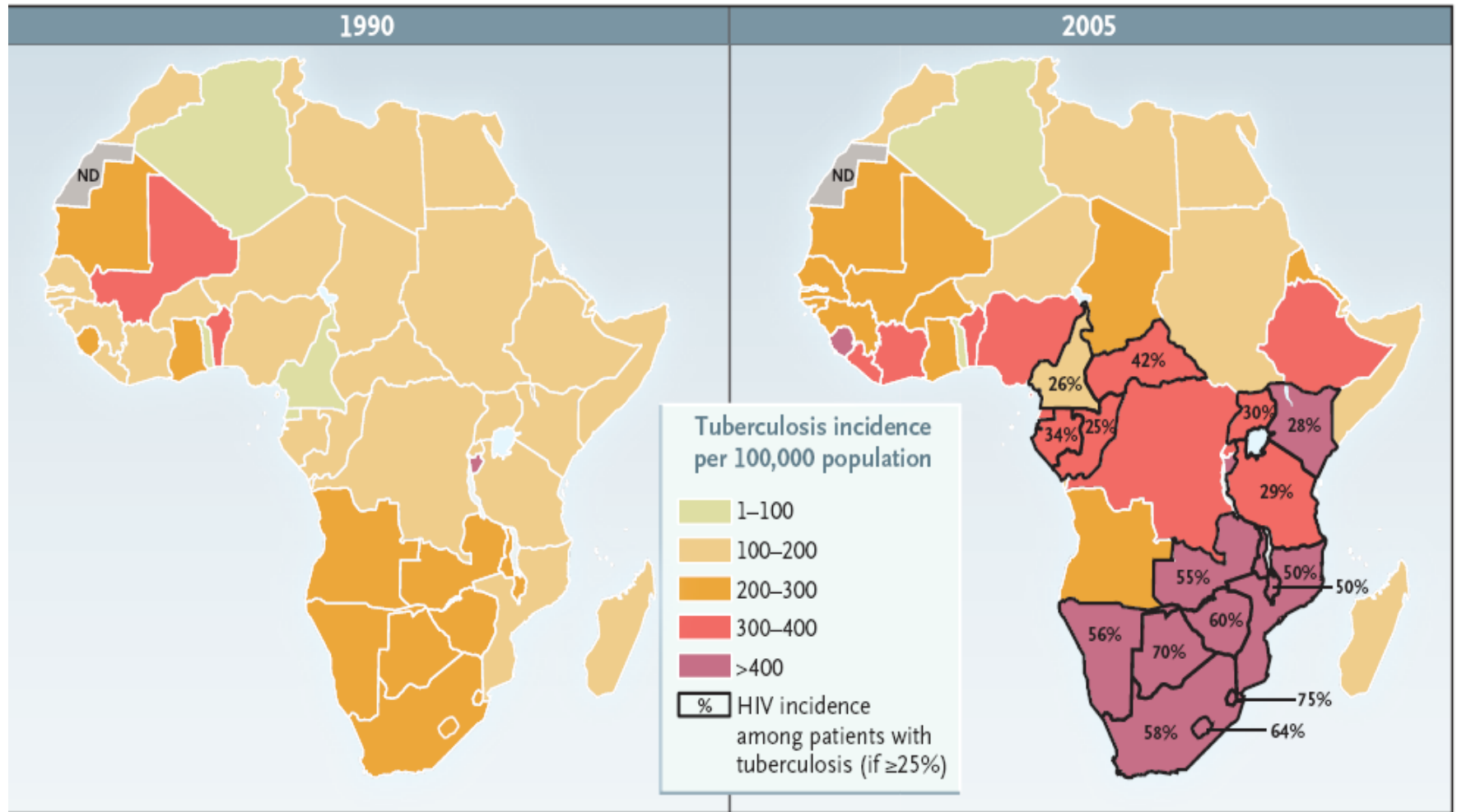
HIV

- ✓ 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



Estimated Incidence of TB per 100,000 Population in African Countries



Φυματίωση στην Ελλάδα

- Περίπου 100.000 άνθρωποι στην Ελλάδα υπολογίζεται πως έχασαν τη ζωή τους λόγω φυματίωσης, τη δεκαετία 1929 – 1938



Τι γίνεται στην Ελλάδα σήμερα ;

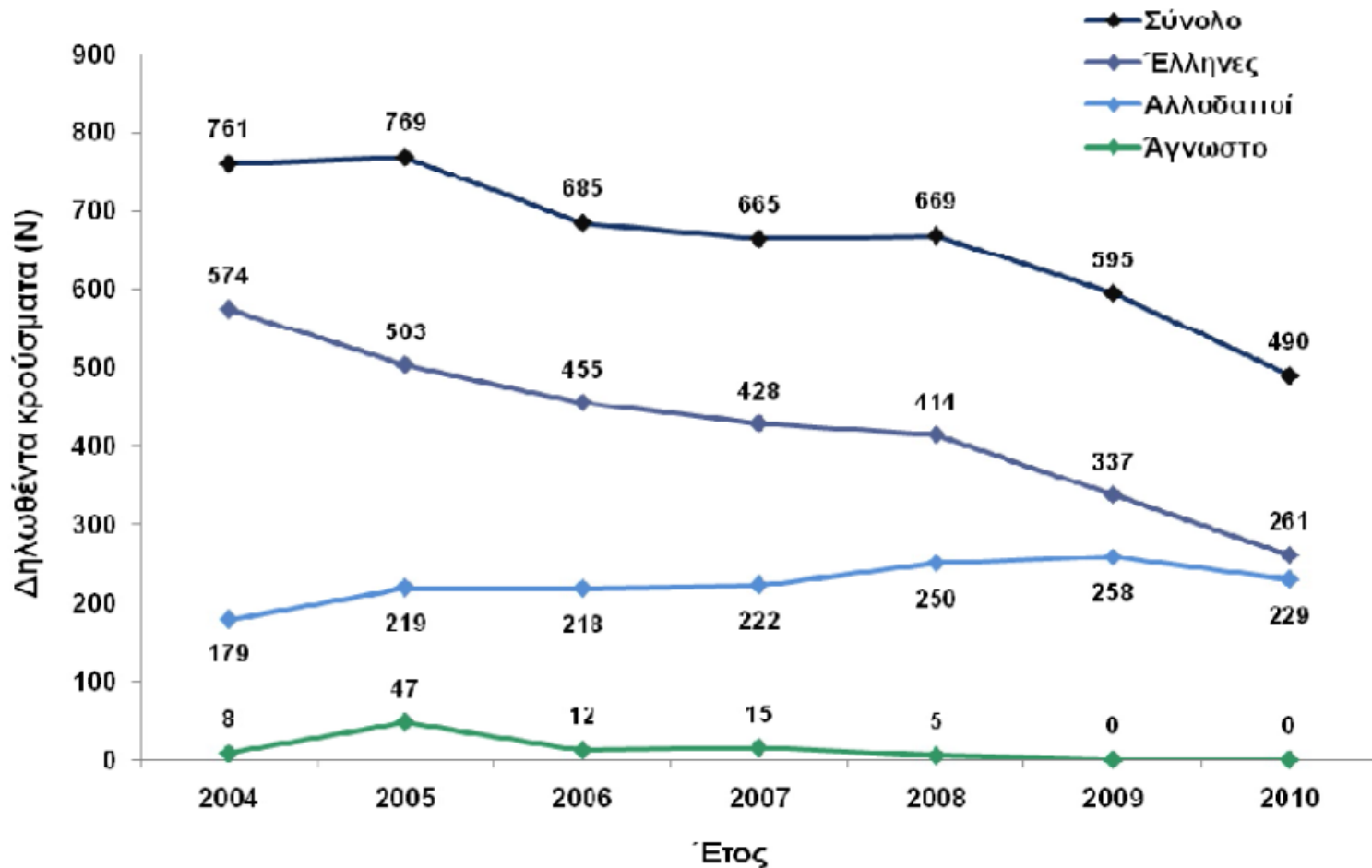
Τι γίνεται στην Ελλάδα σήμερα ;

- Η ετήσια επίπτωση της νόσου στη χώρα μας είναι περίπου 6 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους
- Λόγω της ανεπαρκούς καταγραφής όμως υπολογίζεται η πραγματική επίπτωση της νόσου να είναι υπερδιπλάσια της αναφερθείσας

Τι γίνεται στην Ελλάδα σήμερα ;

- Ιδιαίτερα ανησυχητική είναι η σημαντική αύξηση των περιπτώσεων TBC στους μετανάστες και η αυξανόμενη συχνότητα και εξάπλωση πολυανθεκτικών (MDR) και υπερανθεκτικών στελεχών (XDR)
- Το 2011 τα MDR στελέχη στη χώρα μας ήταν 3,6% επί του συνόλου των νέων περιπτώσεων φυματιώσεως (πρωτογενής αντοχή), εκ των οποίων το 25% ήταν XDR

Δηλωθέντα κρούσματα ΤΒ Διαχρονική εξέλιξη 2004-2010

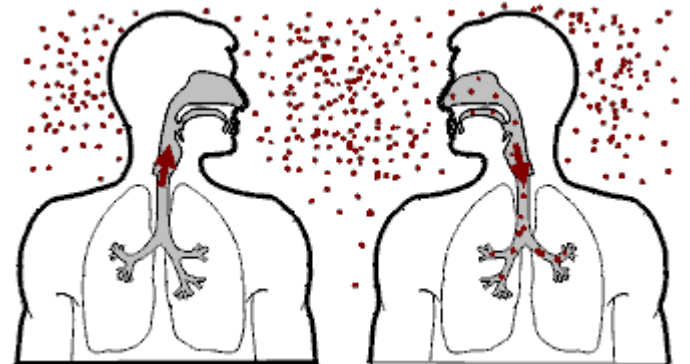


ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Μετάδοση ΤΒC

Αερογενώς

- ❑ 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.



Μετάδοση TBC

Αερογενώς

- Συνήθως, μόνο τα άτομα με ενεργή TBC μεταδίδουν
- Άτομο με ενεργή TBC που δεν αντιμετωπίζεται μπορεί να μολύνει $\geq 10-15$ άτομα το χρόνο.
- 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

Παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα μετάδοσης

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

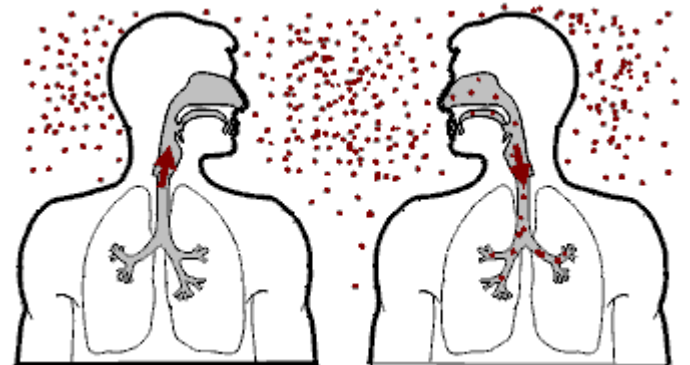
Characteristics of the exposure

- 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*

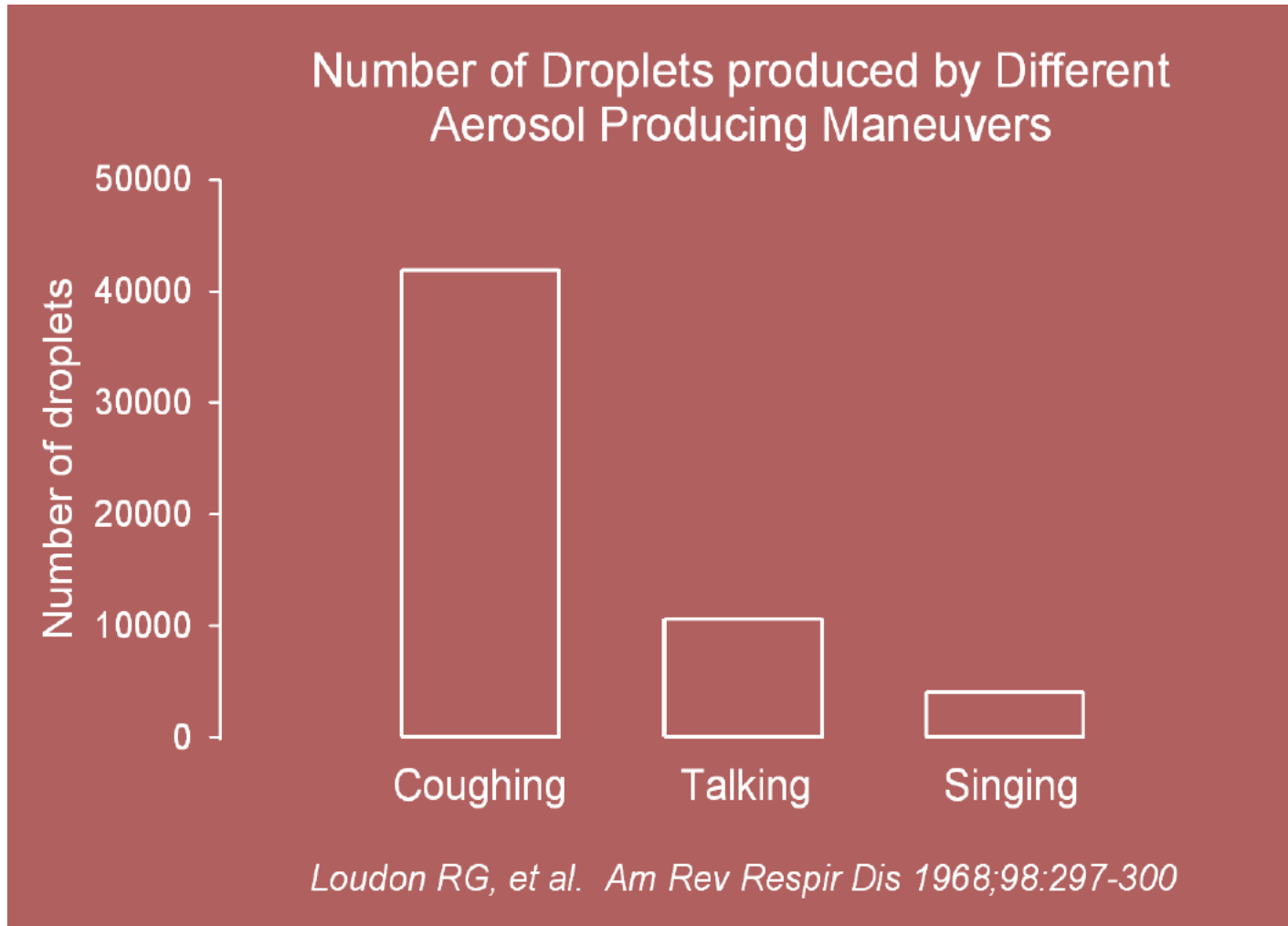
Μετάδοση ΤΒC Αερογενώς

- ❑ 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%



Μετάδοση ΤΒC

Αερογενώς



Μετάδοση ΤΒ Αερογενώς

- 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

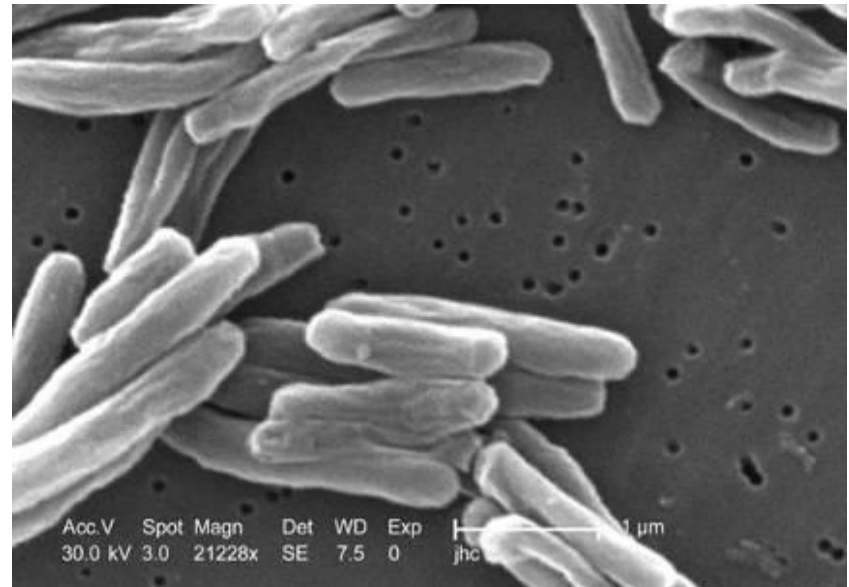


Μετάδοση TBC

Άλλοι σπάνιοι τρόποι

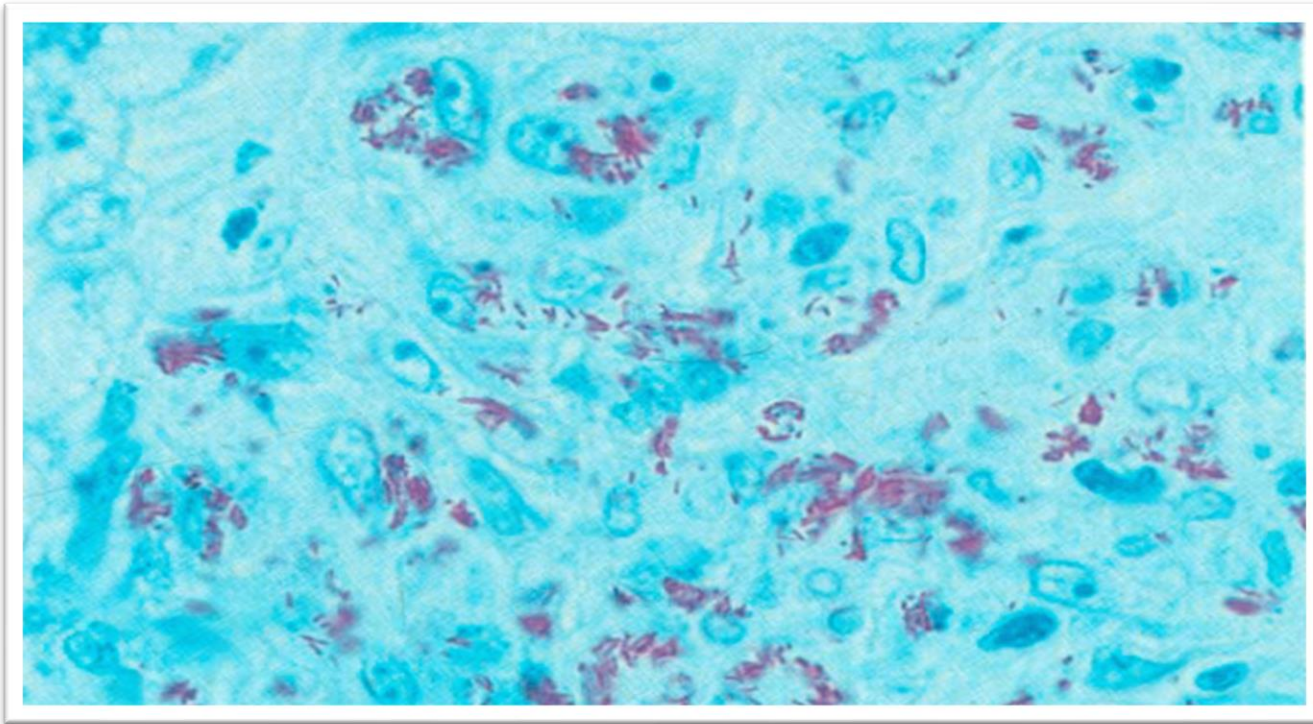
- **Με το γάλα** μεταδίδεται το *M. bovis*. Η είσοδος γίνεται από το γαστρεντερικό σωλήνα. Το γάλα προστατεύει τα κύτταρα του μικροβίου από το γαστρικό υγρό του στομάχου. Σήμερα με τη γενίκευση της παστεριώσεως του γάλακτος εξαφανίσθηκε σχεδόν πλήρως η φυματίωση αυτού του τύπου
- **Άμεσος ενοφθαλμισμός** του δέρματος ή των βλεννογόνων (πολύ σπάνιος τρόπος). Παρατηρείται ιδιαίτερα στους μικροβιολόγους, παθολογοανατόμους ή χειρουργούς, εφ' όσον υπάρχει λύση της συνέχειας του δέρματος ή των βλεννογόνων.

ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ/ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



Μικροβιολογία Mycobacteria

- Βάκιλλοι , Αερόβιοι, μη κινητοί, όχι τοξίνες, όχι σπόρους.
- Carbol dye – Ανθεκτικά στα οξέα και αλκοόλ (AFB)



Οξεάντοχα βακτήρια μετά από χρώση Ziehl-Neelsen

ΓΕΝΟΣ: Μυκοβακτηρίδια

➤ *Mycobacterium tuberculosis complex*

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

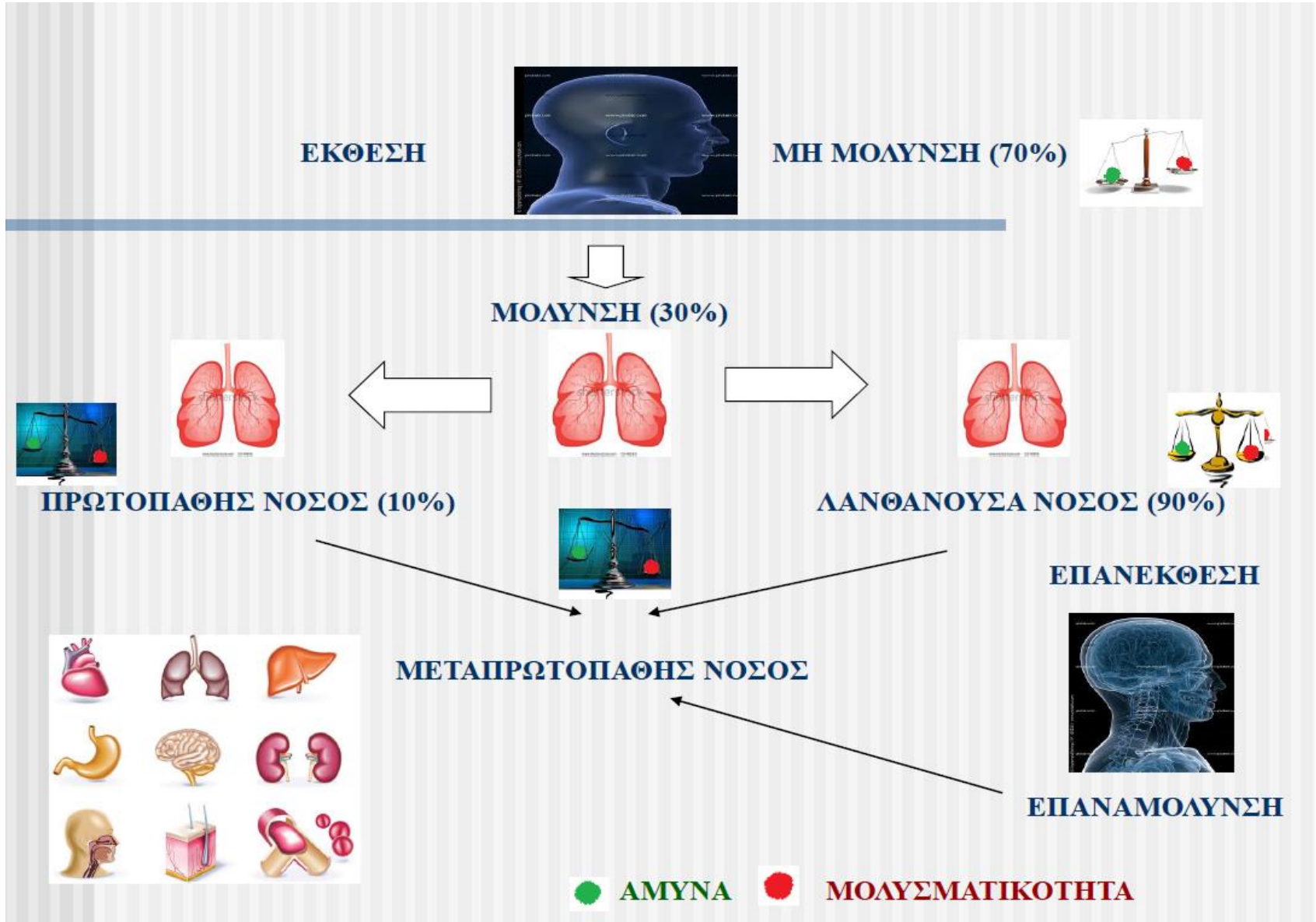
➤ *Mycobacterium leprae*

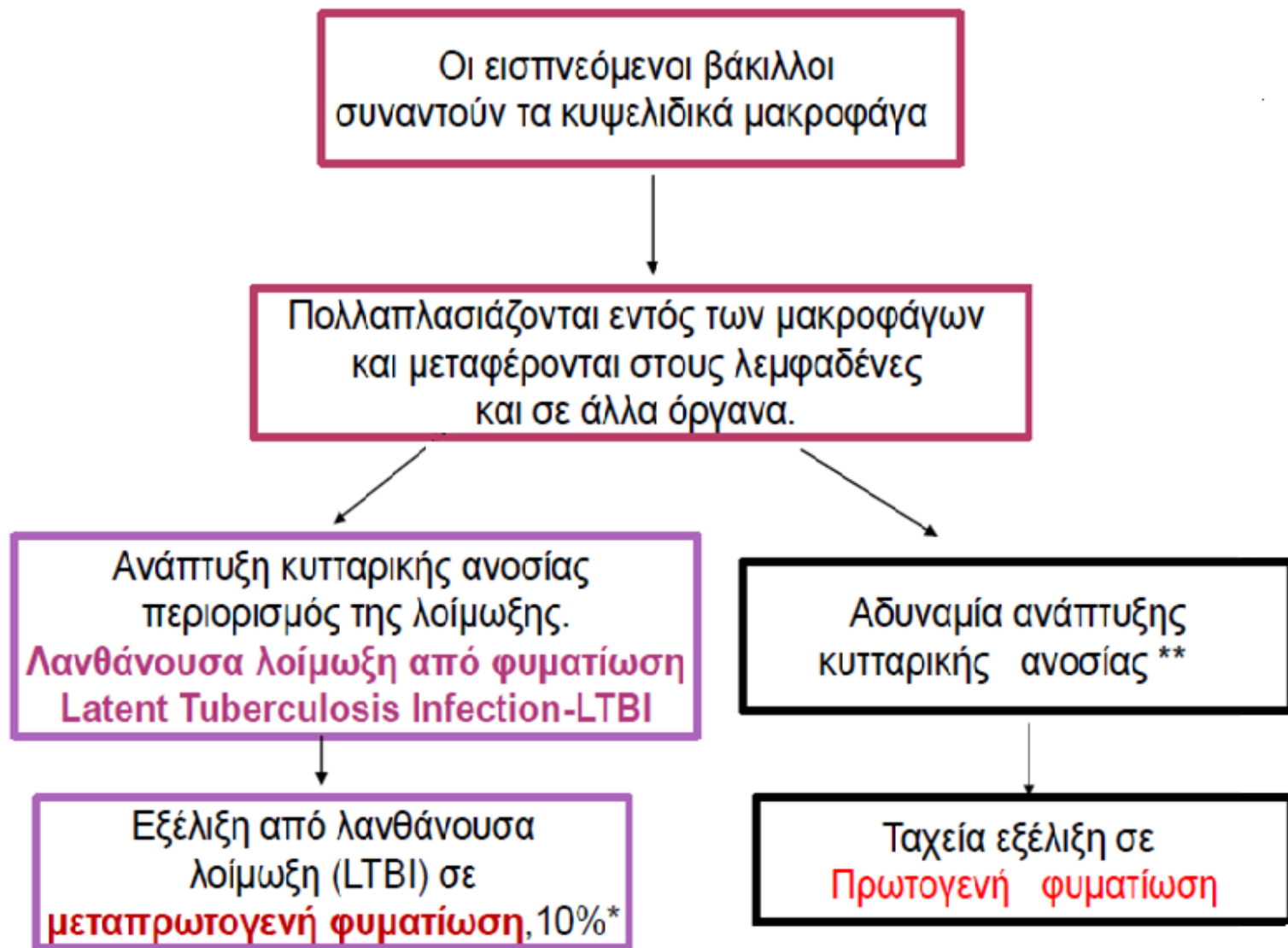
➤ **Nontuberculous species**

- *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.

Πιθανά σενάρια έκβασης μετά την έκθεση σε *M. tuberculosis*





*Το 90% δεν νοσεί, το 5% τα πρώτα 2 έτη και το 5% μετά

** HIV, παιδιά, διαταραχές κυτταρικής ανοσίας

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΤΒ

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

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Πυρετός, ξηρός βήχας, οζώδες ερύθημα, φλυκταινώδης κερατοεπιπεφυκίτις
- Από διόγκωση λεμφαδένων (μεσοθωρ+επιχ)→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

ΣΕΝΑΡΙΑ ΕΚΒΑΣΗΣ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

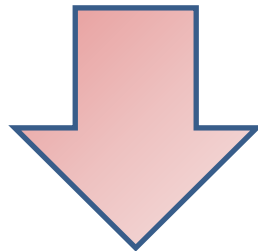
1. Πλήρης ίαση
2. Περιορισμός με μορφή μικρού τυροειδοποιημένου φυματίου
 - Αδρανές **φυμάτιο**, αλλά και εγκατάσταση διαφυγόντων μυκοβακτηριδίων πριν να αναπτυχθεί κυτταρική ανοσία σε ορισμένα όργανα (κορυφές πνευμόνων, λεμφαδένες, φλοιώδη μοίρα νεφρών, σπονδυλικά σώματα, επιφύσεις μακρών οστών, μήνιγγες)
3. Προοδευτική πρωτοπαθής TB (παιδιά, υπερήλικες, AIDS)
 - Επέκταση-κεντρική τήξη και δημιουργία **σπηλαιίου**-βρογχογενής επέκταση

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

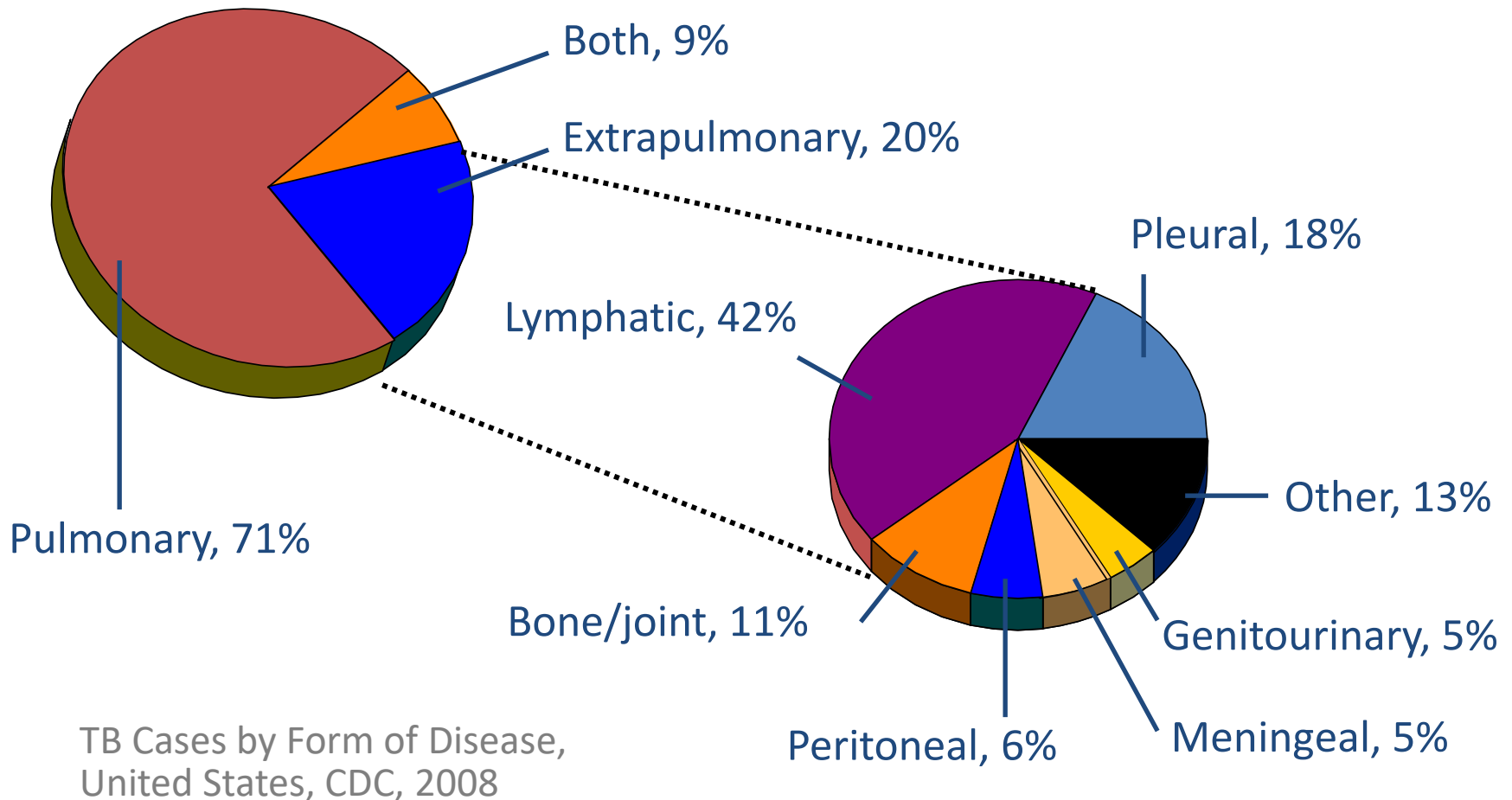
- Επιθηλιοειδή και πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα ελλείπουν
- Έντονη & συνεχής διέγερση λεμφοκυττάρων, ενεργοποίηση μακροφάγων
- Αυξημένα επίπεδα λυτικών ενζύμων -**ρευστοποίηση τυροειδούς νέκρωσης**
- Εξωκυττάριος πολλαπλασιασμός βακίλλων
- Ρήξη βλαβών και διασπορά των βακίλλων μέσω αίματος και λεμφαγγείων



ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ ΤΗΣ ΤΒ

ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΤΒ

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



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

Main sites of Extrapulmonary tuberculosis

Central nervous system

- Meningitis

Lymphatics

- Scrofula (of the neck)

Pleura

- Tuberculosis
pleurisy

Disseminated

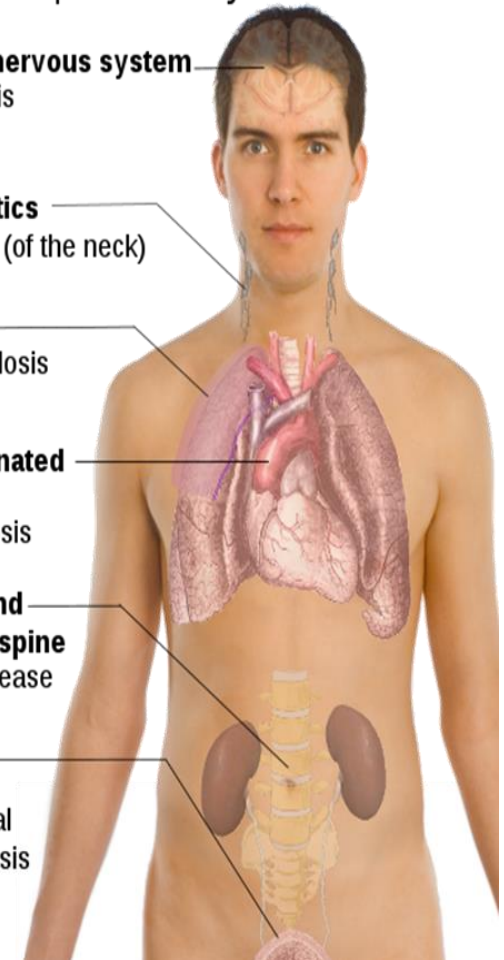
- Miliary
tuberculosis

Bones and joints of spine

- Pott's disease

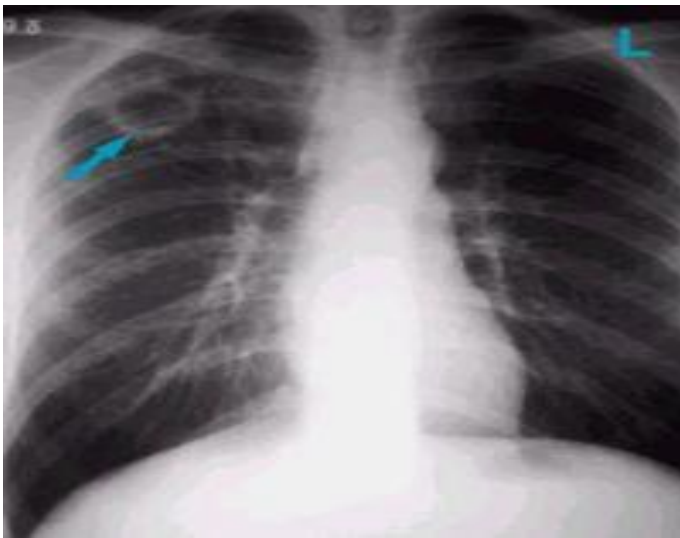
Genito- urinary

- Urogenital
tuberculosis



ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ (ΜΕΤΑΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ) ΤΒ

- ❑ Επανενεργοποίηση σε 10-15% ατόμων, στους μισούς τα 2 πρώτα έτη μετά αρχική νόσο
- ❑ Εντοπίζεται συνήθως στις κορυφές και στα οπίσθια τμήματα των ανώτερων λοβών και στα ανώτερα τμήματα των κατώτερων λοβών.
- ❑ Συχνότερα σε άνδρες, ηλικία 30-50 ετών
- ❑ Προοδευτική επιδείνωση συμπτωματολογίας
- ❑ Αιμόπτυση ή πλευριτικός πόνος →σοβαρή νόσος
- ❑ Κοιλότητες στις κορυφές πνευμόνων (λορδωτική α/α θώρα), CT



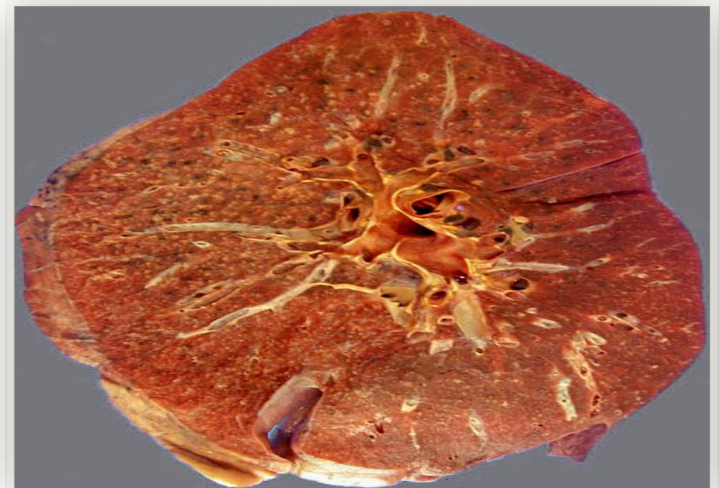
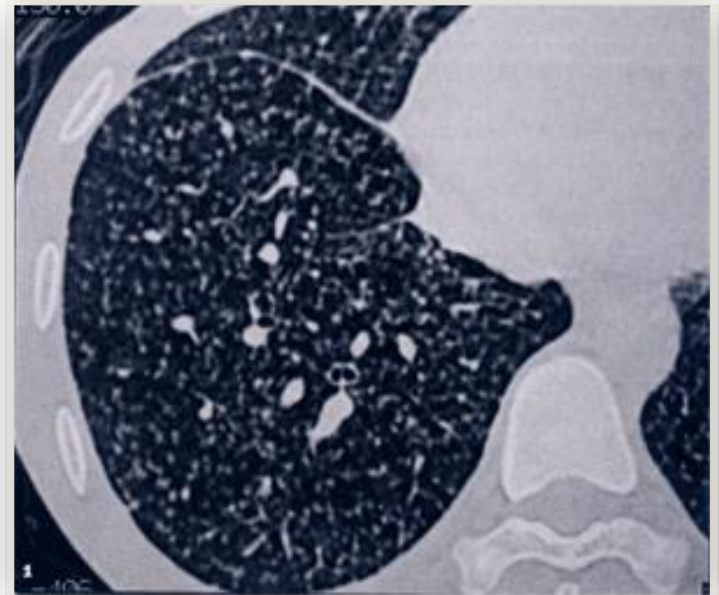


Chest radiograph showing a right upper-lobe infiltrate and a cavity with an air-fluid level in a patient with active tuberculosis. (Courtesy of Dr. Andrea Gori, Department of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital, Milan, Italy, with permission.)

ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ

- Σε ακραίες ηλικίες και HIV, αλκοολισμό, νοσήματα συνδετικού ιστού, ΧΝΑ, κύηση
- Στα παιδιά προκαλεί υψηλό πυρετό, νυκτερινές εφιδρώσεις, ηπατοσπληνομε-γαλία, λεμφαδενοπάθεια.
- Φυμάτια ανευρίσκονται στο χοριοειδή σε 50% των περιπτώσεων

ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΗΣ ΤΒ



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

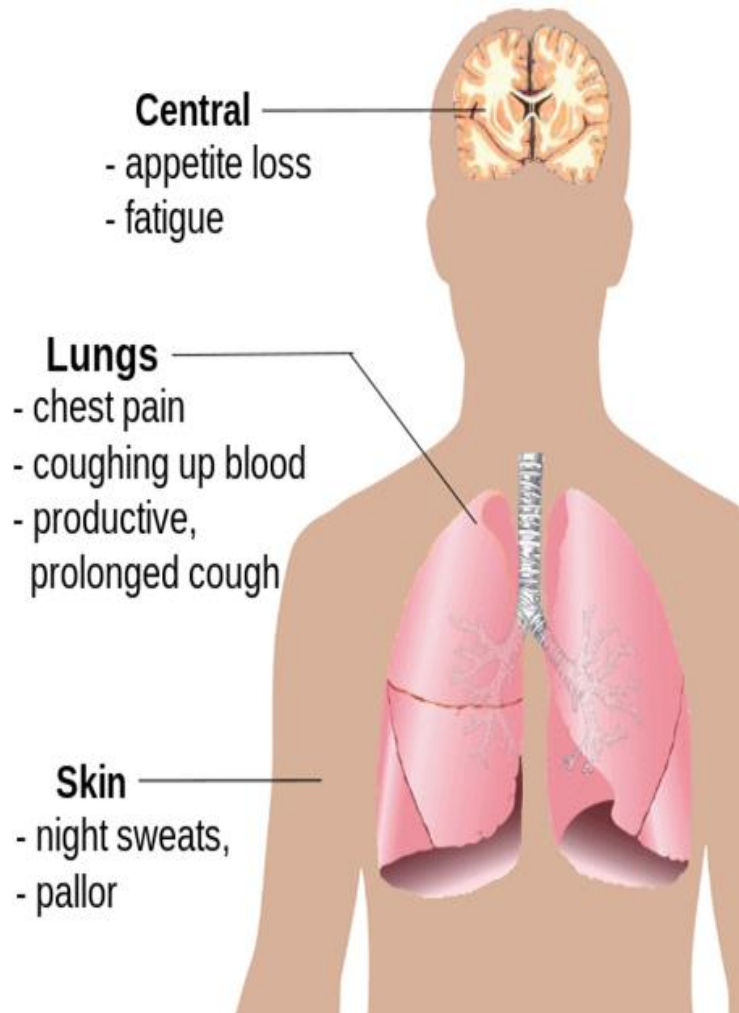
Factor	Relative Risk/Odds^a
Recent infection (<1 year)	12.9
Fibrotic lesions (spontaneously healed)	2–20
Comorbidity	
HIV infection	100
Silicosis	30
Chronic renal failure/hemodialysis	10–25
Diabetes	2–4
Intravenous drug use	10–30
Immunosuppressive treatment	10
Gastrectomy	2–5
Jejunioileal bypass	30–60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

^aOld infection = 1.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Κλινική Εικόνα

Συμπτώματα Πνευμονικής TB



Γενική συμπτωματολογία

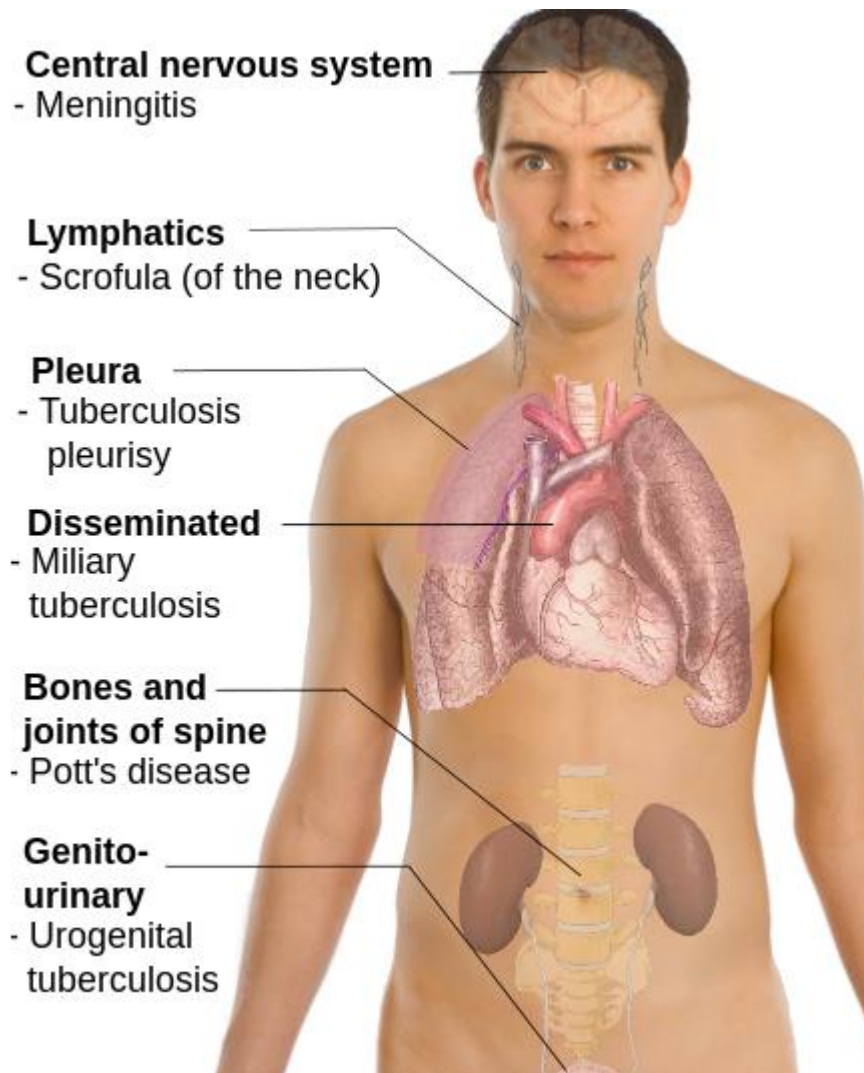
- **Πυρετός (50%):** Από δέκατα έως πολύ υψηλός, χωρίς ρίγος, συχνότερα τις απογευματινές ώρες.
- **Καταβολή δυνάμεων (43%):** υποξεία εισβολή
- **Κόπωση, κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους (36%)**
- **Νυκτερινοί ιδρώτες (1%):** Κλασικό σύμπτωμα, όχι παθογνωμονικό.
- **Οζώδες ερύθημα: Επώδυνο**



Ειδική συμπτωματολογία

- **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 φυματίωσης.

ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΤΒ



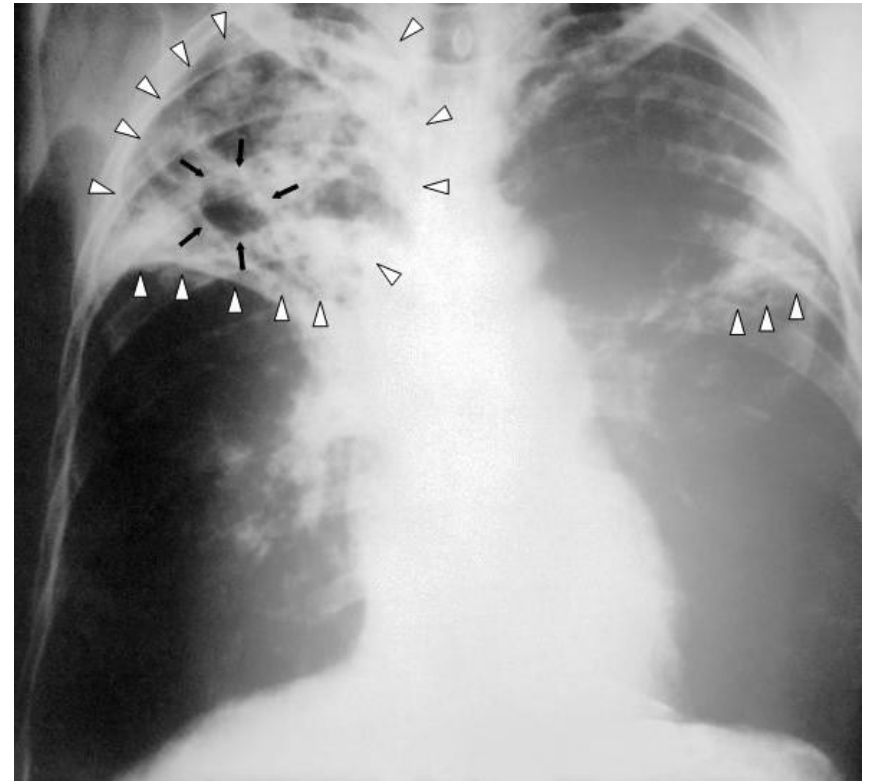


Κεγχροειδής ΤΒ δέρματος

ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....

Τυπικά Ακτινολογικά Ευρήματα σε Πνευμονική ΤΒ

- Εντόπιση στα άνω πνευμονικά πεδία
- Σχηματισμός κοιλοτήτων



Α/α θώρακα- τυπικά ευρήματα σε ανοσοεπαρκείς

Θέση



Διηθήματα στα κορυφαία και
οπίσθια τμήματα των άνω
λοβών ή στον κορυφαίο του
κάτω στο 90%

Απώλεια όγκου



Χαρακτηριστικό εύρημα στη
TB λόγω καταστροφής και
ίνωσης του πνευμονικού
παρεγχύματος

Κοιλότητα

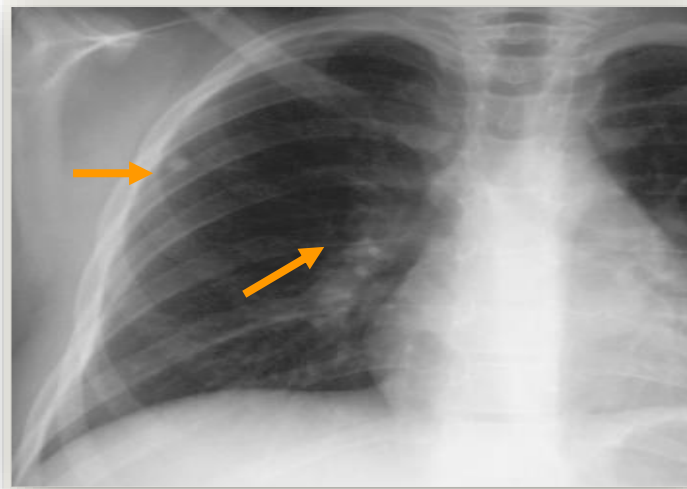


Σε προχωρημένα στάδια

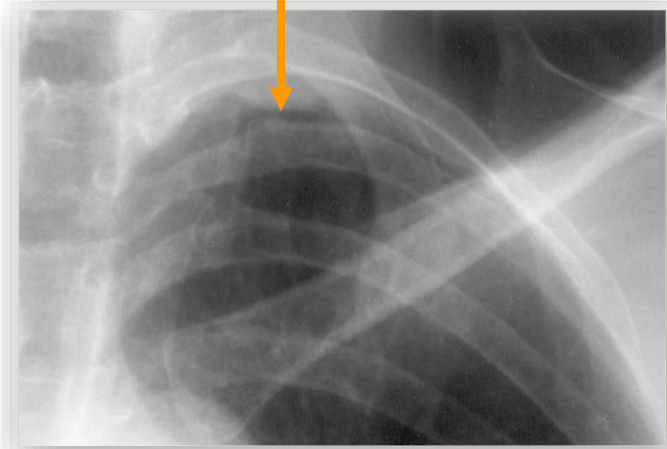
Ευρήματα δηλωτικά προηγηθείσας ΤΒ

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

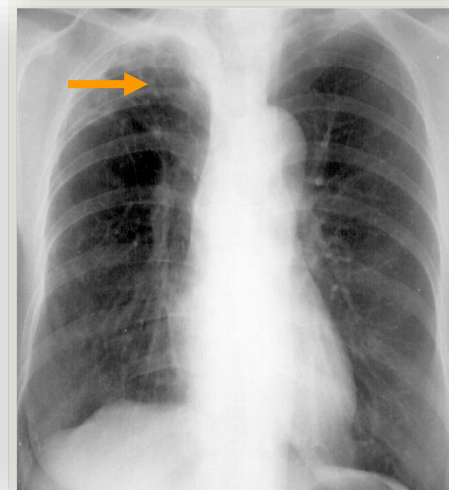
- Κοκκίωμα και ασβεστοποίηση πυλαίων λεμφαδένων—σύμπλεγμα Ranke



Πάχυνση κορυφής υπεζωκότα



Ίνωση κορυφής
με απώλεια
πνευμονικού
όγκου



Ακτινολογικά Ευρήματα σε HIV + Ασθενείς με 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**

Geng E. et al. JAMA 2005; 293:2740

Εκτίμηση παθολογικής ακτινογραφίας θώρακος

Όλα τα άτομα με ακτινολογικά ευρήματα συμβατά με TB θα πρέπει να δίδουν πτύελα για μικροβιολογική εξέταση



Εργαστηριακή διάγνωση TB

Κλινική

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

Εργαστήριο

- • Ύπαρξη βιοασφάλειας
- • Ειδική επεξεργασία του δείγματος

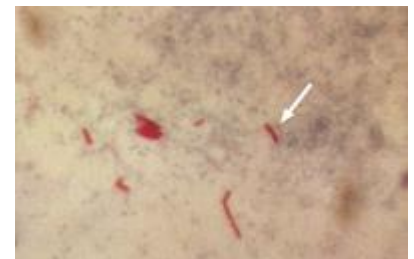
ΣΗΜΕΙΑ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

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

Διάγνωση πνευμονικής TB

Χρώση πτυέλων Ziehl-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
- Στα βιολογικά υγρά, η ευαισθησία είναι μειωμένη 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
- Είναι η ταχύτερη και φθηνότερη μέθοδος ανίχνευσης



Διάγνωση πνευμονικής TB

Καλλιέργεια σε ειδικά καλλιεργητικά υλικά: στερεά και υγρά

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



Ταυτοποίηση στελέχους (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

Εμπορικές Μοριακές Μέθοδοι Ταυτοποίησης

DNA/rRNA υβριδισμός

- **Αποτέλεσμα: σε 2 ώρες**
 - (1) **Accuprobe** (*Gen-Probe, Biomerieux*)
 - Ταυτοποίηση 4 ειδών (*M. tuberculosis, M. avium-intracellulare, M. kansasii, M. gordonae*)

PCR και ανάστροφος υβριδισμός

- **Αποτέλεσμα: σε 6 ώρες**

(PCR στόχος: 16S-23S rDNA spacer region ή 23S rDNA)

 - (2) **Genotype Mycobacterium CM** (*Hain-Lifescience*)
 - Ταυτοποίηση 23 ειδών (ΜβΦ και 22 συχνά απαντώμενα Άτυπα)
 - (3) **Genotype Mycobacterium AS** (*Hain-Lifescience*)
 - Ταυτοποίηση 14 ειδών (λιγότερο συχνά απαντώμενα Άτυπα)
 - (4) **Inno-Lipa** (*Innogenetics*)
 - Ταυτοποίηση 16 ειδών (MTB και 15 Άτυπα)

Κλινική Υποψία 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

Μέθοδοι 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

Ερμηνεία 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 –15 mm θετική σε άτομα υψηλού κινδύνου
- >15 mm θετική σε όλους και χωρίς παράγοντες κινδύνου



Αίτια ψευδώς Αρνητικής Mantoux

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

Αίτια ψευδώς Θετικής Mantoux

ΕΜΒΟΛΙΟ BCG

ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΤΥΠΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΑ

ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΟΛΙΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ (+) Mantoux

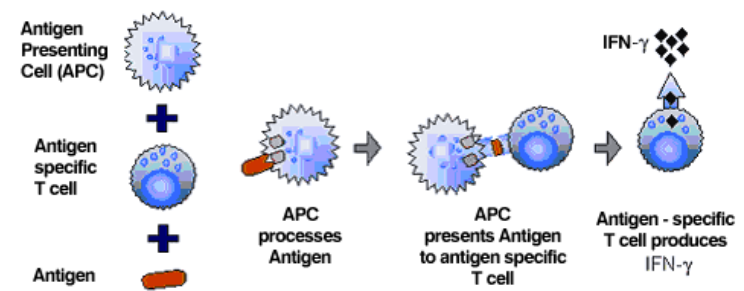
ΠΡΩΙΜΗ ΤΒ (<12 εβδ)

ΣΟΒΑΡΗ ΤΒ (κεγχροειδής, μηνιγγίτις, πλευριτική)

ΤΕΧΝΙΚΑ ΑΙΤΙΑ

- Λάθος χορήγηση, λάθος ερμηνεία

Μέθοδοι 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 - διάγνωση

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)

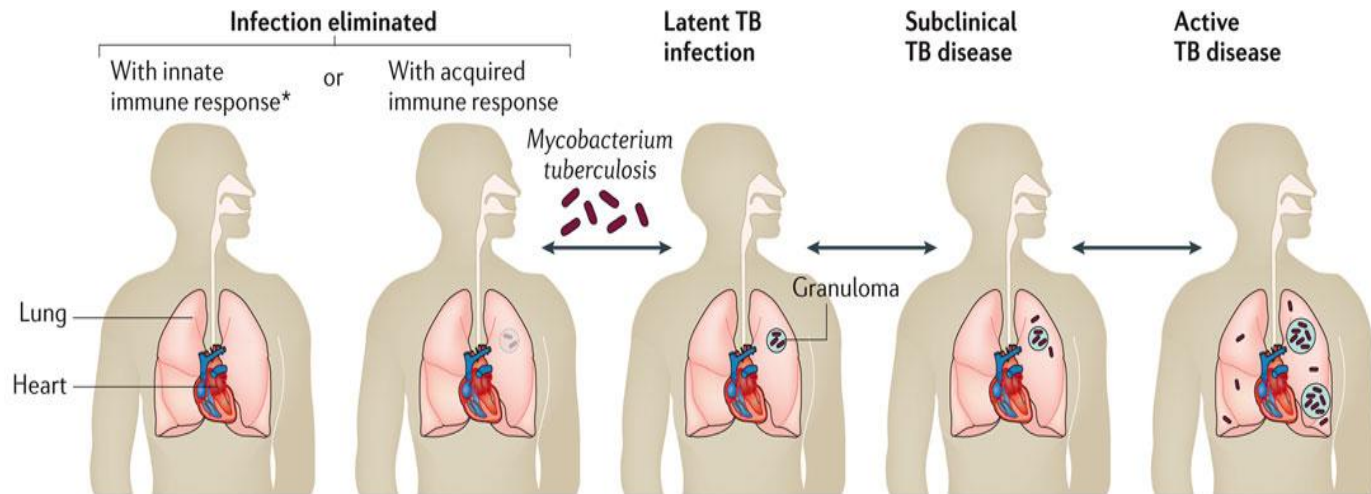
PCR ρινοφαρυγγικού: ευαισθησία 62%, ειδικότητα 98%

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

ΤΒ ΛΟΙΜΩΞΗ έναντι ΤΒ Νόσου

ΛΟΙΜΩΞΗ	ΝΟΣΟΣ (Πνευμονική)
Βάκιλλοι της φυματίωσης στο σώμα	
Δερματική δοκιμασία φυματίνης συνήθως θετική	
Α/α θώρακα συνήθως φυσιολογική	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



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

Nature Reviews | Disease Primers

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)

