

# ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

6ετείς φοιτητές Ιατρικής, Αθήνα 2010-2014

*Ευθυμία Γιαννιτσιώτη*

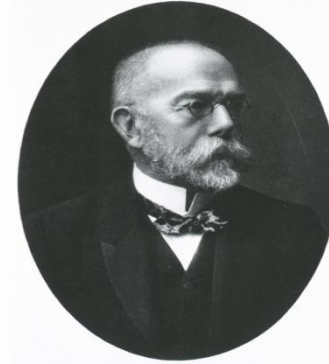
Παθολόγος- Λοιμωξιολόγος

Επιμελήτρια Α' ΕΣΥ

Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Αθήνας

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο ΑΤΤΙΚΟΝ

# Φυματίωση




R. Koch.

- Robert Koch 1882
- *Mycobacterium tuberculosis* complex
- Οξεάντοχα παθογόνα.
- 400 γονίδια, ενεργός μεταβολισμός λιπιδίων κυτταρικής μεμβράνης
- Λοιμογονικότητα: διαφέρει ανάλογα με τα γονίδια που κωδικοποιούν πρωτεΐνες και ένζυμα

# Τρόπος μετάδοσης

- Αερογενής μετάδοση από άτομο σε άτομο
- Μικροσταγονίδια διαμέτρου 1-5μ
- Αιωρούνται στο περιβάλλον-εισπνέονται  
βρογχιόλια και κυψελίδες
- Θετική χρώση Ziehl -Neelsen =  $10^4$  μυκοβακτηρίδια/ml πτυέλων (πολύ μολυσματικοί ασθενείς)

- 
- Γιατί μόνο ένα ποσοστό ατόμων που προσβάλλονται από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης νοσοούν;

# Tuberculosis predilection

- **INF  $\gamma$  & IL-12 mutations**



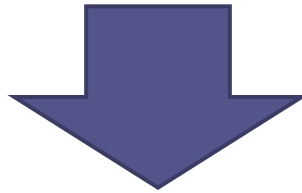
Increased susceptibility to mycobacteria

- “...The proteins encoded by the mutated alleles all belong to the **interferon gamma/interleukin 12 loop, a hallmark of granulomatous immune response**. Patients with **defects in the IFN $\gamma$  pathway are predisposed to mycobacterial diseases**. Genetic dissection of the IL-12/IFN $\gamma$  pathway should improve our understanding of the human immune response to mycobacteria and help us begin to elucidate the genetic bases of tuberculosis ...

## **Tuberculosis predilection...**

- Πολυμορφισμός γονιδίου Nrampl

(natural resistance associated macrophage protein 1)



- Μεγαλύτερος κίνδυνος για νόσηση

Οι εισπνεόμενοι βάκιλλοι  
συναντούν τα κυψελιδικά μακροφάγα

Πολλαπλασιάζονται εντός των μακροφάγων  
και μεταφέρονται στους λεμφαδένες  
και σε άλλα όργανα.

Ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας  
περιορισμός της λοίμωξης.  
**Λανθάνουσα λοίμωξη από φυματίωση**  
**Latent Tuberculosis Infection-LTBI**

Εξέλιξη από λανθάνουσα  
λοίμωξη (LTBI) σε  
**μεταπρωτογενή φυματίωση, 10%\***

Αδυναμία ανάπτυξης  
κυτταρικής ανοσίας \*\*

Ταχεία εξέλιξη σε  
**Πρωτογενή φυματίωση**

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

\*\* HIV, παιδιά, διαταραχές κυτταρικής ανοσίας

# ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΥΓΕΙΑΣ (ΠΟΥ) 2009

➤ >2.000.000.000 άτομα έχουν μολυνθεί από  
*M.tuberculosis*



➤ 14.000.000 ενεργός TB



➤ 5.800.000 νέες περιπτώσεις το 2009 (12% HIV+)

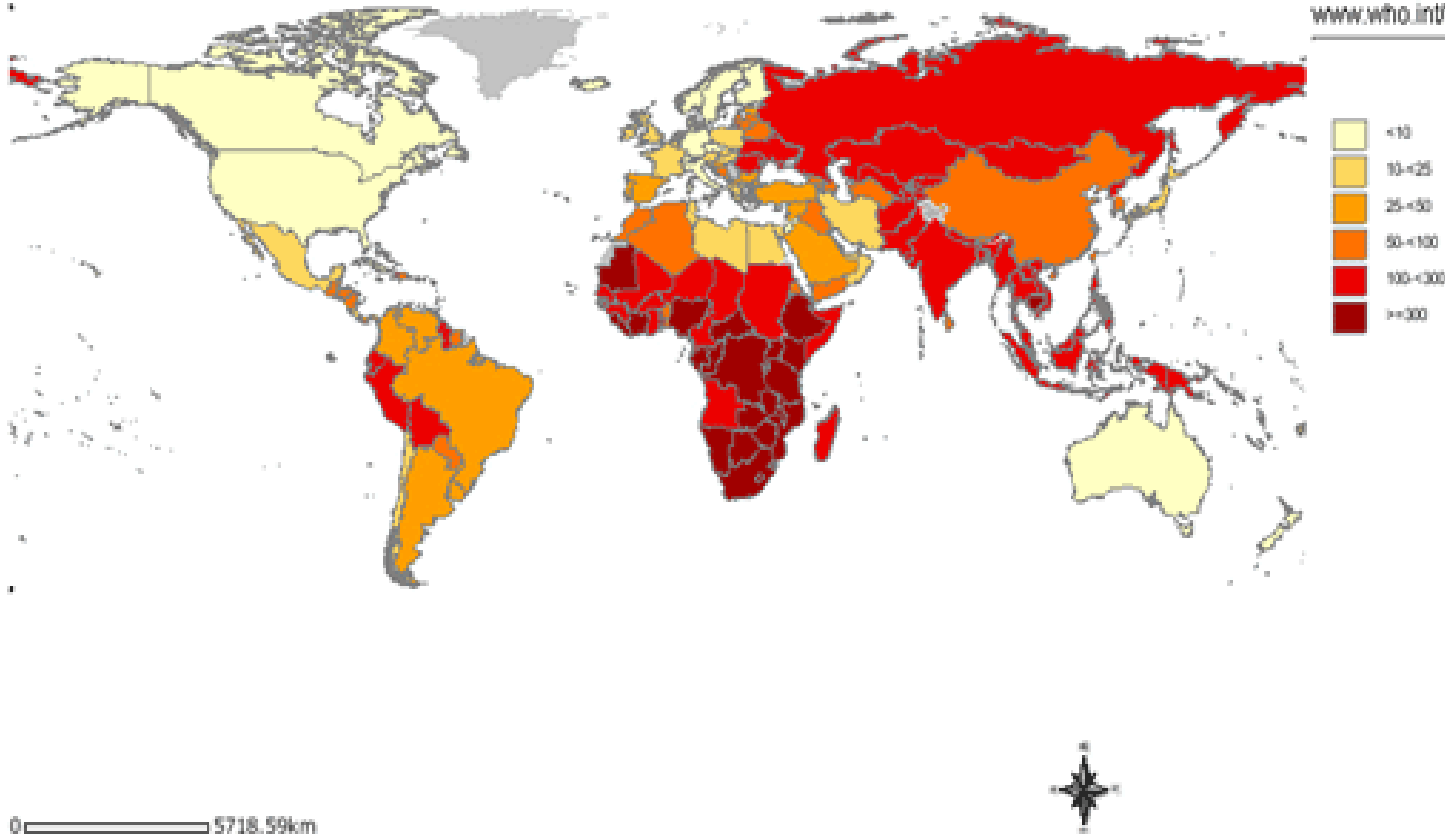


➤ 1.600.000 θάνατοι

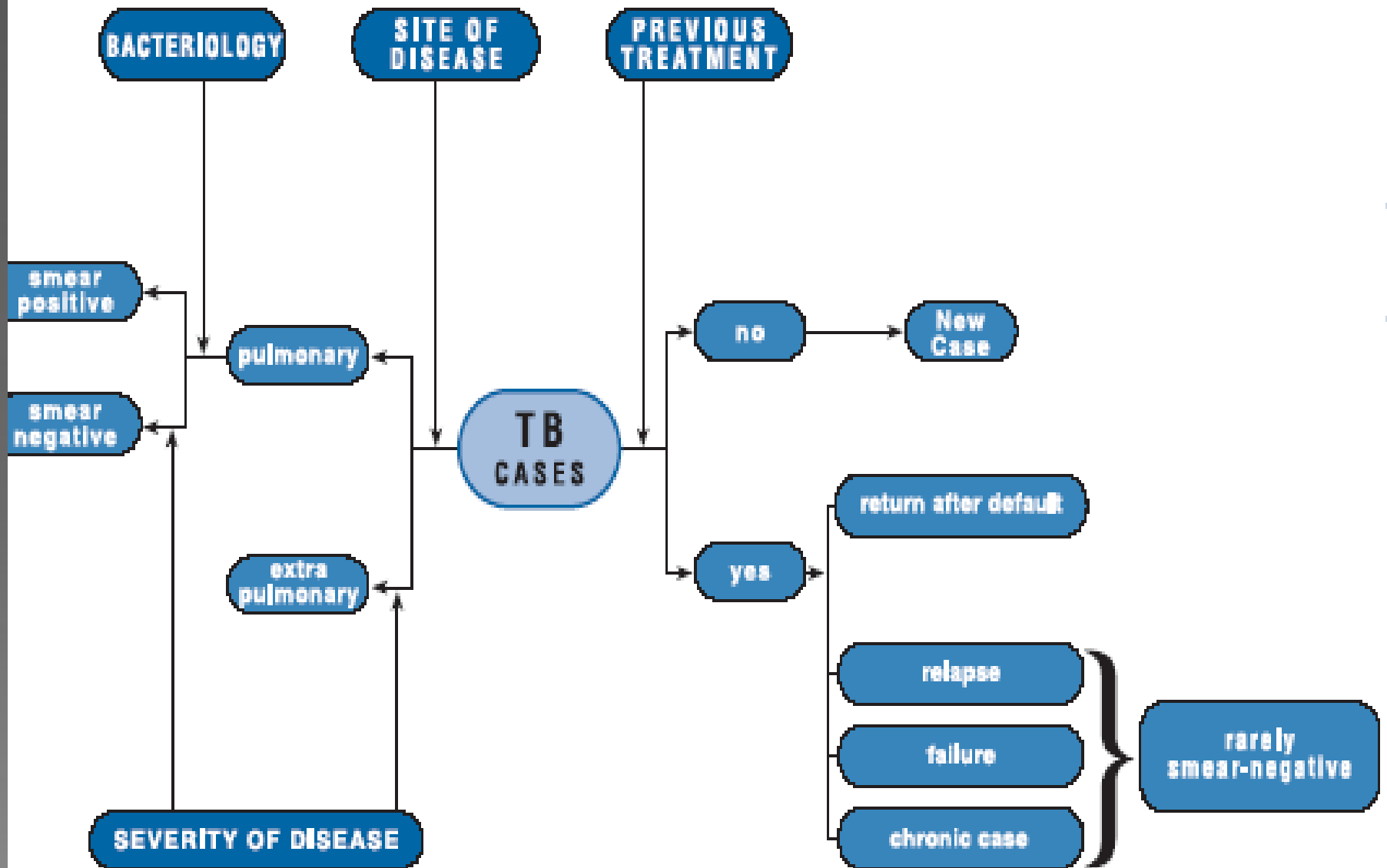


# Χαρτης WHO 2008

Communicable Diseases -> Tuberculosis  
(as of 17 March 2008) -> Estimated TB ->  
Estimated TB incidence --> TB incidence, all  
forms (per 100 000 population per year),  
Total, Sum over all periods, 2006  
Source: WHO Stop TB Department, website:  
[www.who.int/tb](http://www.who.int/tb)



# DETERMINANTS OF CASE DEFINITION IN TUBERCULOSIS



Studies utilizing DNA fingerprinting of *M. tuberculosis* showed that most cases are reinfection and not relapses

# Κλινική εικόνα ΤΒ λοίμωξης: Ο ιατρικός..χαμαιλέοντας



**Πνευμονική ΤΒ, εξωπνευμονικές μορφές:**  
ουροποιογεννητικό, ΚΝΣ, οστά&αρθρώσεις, ΣΣ,  
λεμφαδένες, περιτόναιο, περικάρδιο.....

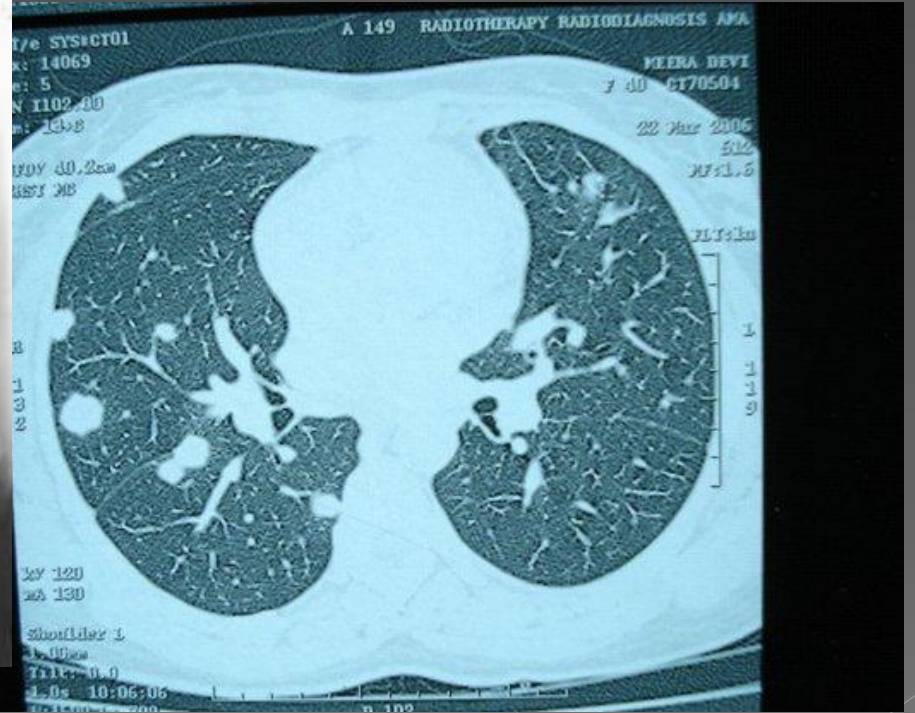
# Κλινικοεργαστηριακή εικόνα φυματίωσης (μη ειδική!)

- ◉ Πυρετός 30-80% -FUO
- ◉ Εφιδρώσεις
- ◉ Ανορεξία
- ◉ Απώλεια ΣΒ
- ◉ Δυσανεξία
- ◉ Αναιμία, λευκοκυττάρωση  
πανκυτταροπενία ( μυελός)
- ◉ Υπονατρίαμια ( SIADH)
- ◉ ΤΚΕ, CRP

# Πνευμονική ΤΒ

- ◉ Βήχας ( παραγωγικός και μη)
- ◉ Δύσπνοια, πλευροδυνία
- ◉ Αιμόπτυση
- ◉ Άμεση χρώση Ziehl- Neelsen
- ◉ Καλλιέργεια πτυέλων ( lowenstein, αυτοματοποιημένα συστήματα MGIT, Bactec)
- ◉ PCR πτυέλων (ευαισθησία και ειδικότητα 95% που μειώνεται όμως πολύ σε άμεσο αρνητικό). Χρήσιμη σε διάγνωση, όχι σε παρακολούθηση. Εξειδικευμένο εργαστήριο αναφοράς.





# Εξωπνευμονική φυματίωση

Λεμφαγγειακή ή κατ' επέκταση διασπορά

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



# ΤΒ Πλευρίτιδα

- Πρωτογενής, μεταπρωτογενής λοίμωξη
- Εξίδρωμα, λεμφοκυτταρικός τύπος\*
- Ziehl-Neelsen (+) 10-20%,
- κ/α πλ. Υγρού (+) 30%
- Απαμινάση της αδενοσίνης (ADA) (+) Ευαισθησία υψηλή, όχι ειδικότητα
- Βιοψία υπεζωκότος συχνά απαραίτητη για τη διάγνωση
- \* αρχικά μπορεί και πολυμορφοπυρηνικός



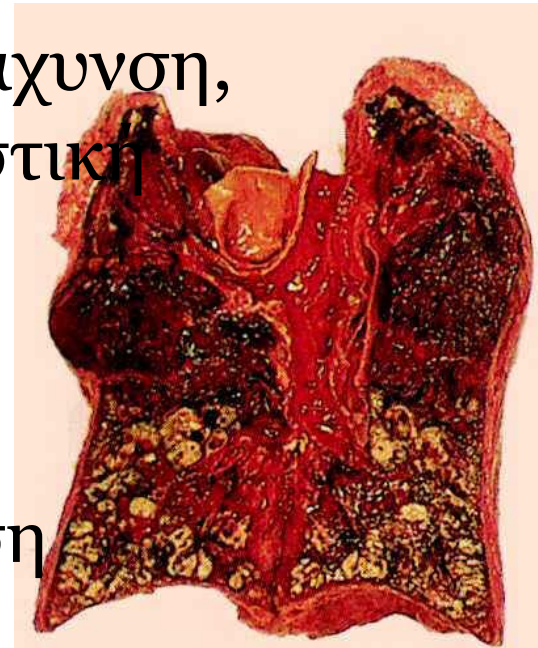
# ΤΒ λεμφαδενίτιδα



- Η συχνότερη εξωπνευμονική ΤΒ
- Τραχηλικοί, υπερκλείδιοι λεμφαδένες
- Ανώδυνη μάζα
- Τυροειδοποίηση-απόστημα-συρίγγιο
- FNA η χειρουργική βιοψία
- Βάκιλοι 50%
- Κ/α θετική 80%

# ΤΒ Περικαρδίτιδα

- Ρήξη τυρεοειδοποιημένων λεμφαδένων ή Δεμφοαιματογενής διασπορά
- Πυρετός, δύσπνοια, ορθόπνοια, οιδήματα άκρων, θωρακικό άλγος, καρδιακός επιπωματισμός, και σε χρονιότητα, πάχυνση, ασβέστωση περικαρδίου και περιοριστική περικαρδίτιδα
- Κ/α περικαρδιακú υγρού (+) 30%
- PCR
- Βιοψία περικαρδίου θέτει τη διάγνωση



# TB ΚΝΣ

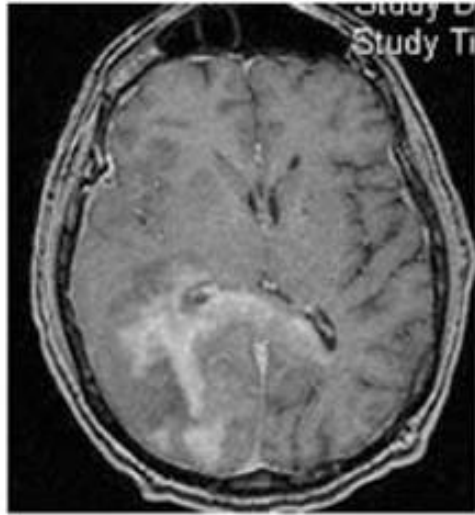
- Μηνιγγίτιδα, μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, απόστημα, φυμάτωμα , νωτιαία λεπτομηνιγγίτιδα
- 5% της εξωπνευμονικής TB
- 5πλάσια συχνότητα σε HIV (+), παιδιά σε περιοχές με μεγάλη επίπτωση TB
- Αγγειίτιδα, έμφρακτα, υδροκέφαλος
- Υπουλη εισβολή, τελικά μηνιγγικά σημεία,, πυρετός, παράλυση κρανιακών νεύρων, σύγχυση, κώμα
- ΕΝΥ: Λεμφοκυτταρικός τύπος, υπογλυκορραχία
- PCR: Υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα ( 95-98%)

PAPASTATHIOU CHARALAMPOS  
8932  
0 11V  
20:10  
02-OCT-1995  
IMAGE 171  
STUDY 10

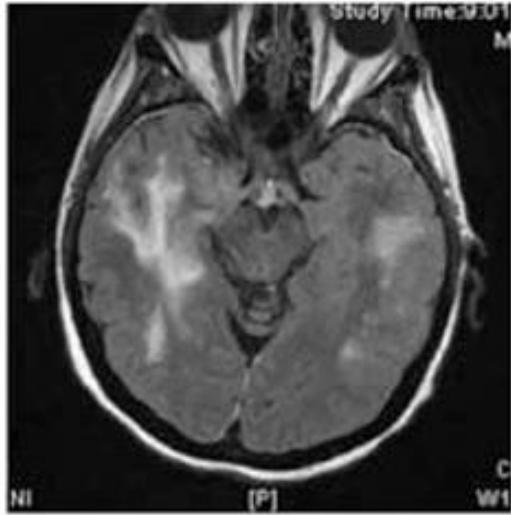
HL  
AFIKOHI STIKI  
MAGNETOM IMPACT  
H-SP VA221  
: F A I



A



A

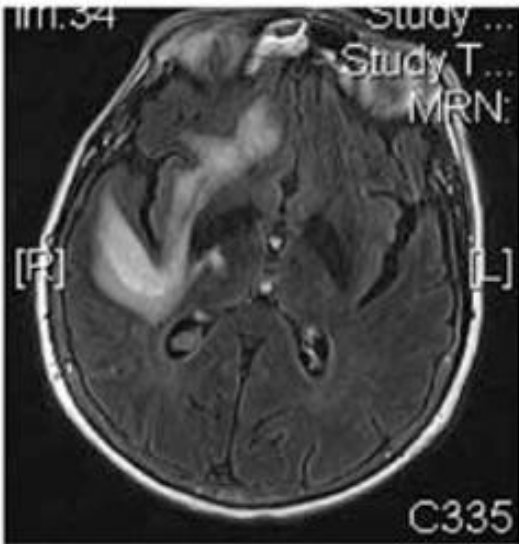


NI

[P]

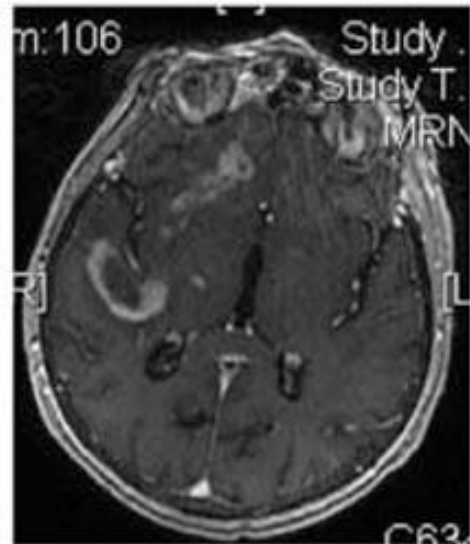
C  
W1

E



C

C335



C63

E

# Οστική ΤΒ

- Επίπτωση 1-2%
- Λεμφο-αιματογενής διασπορά
- Σπονδυλική στήλη (νόσος ΡΟΤΤ)- κύφωση
- Ισχίο, γόνατο
- Τοπικό άλγος συχνά το μόνο σύμπτωμα ( + πυρετός)
- Καταστροφή οστού, καθίζηση σπονδύλων
- Επισκληρίδια, παρασπονδυλικά αποστήματα
- ΔΔ: νεοπλασία, βρουκέλλωση
- Βιοψία υπό CT έλεγχο
- N/X επέμβαση μόνο επί συμπίεσης ΝΜ



# ΤΒ Γαστρεντερικού

- Κατάποση ή αιματογενή διασπορά μυκοβακτηριδίων ( και *M. bovis* από αγελάδες)
- Συνύπαρξη πνευμονικής ΤΒ 25%
- Τελικός ειλεός-τυφλό
- Κοιλιακά άλγη, ανορεξία, πυρετός, αιματηρές κενώσεις, ειλεός
- ΔΔ από εξεργασίες τυφλού , ΙΦΝΕ, σκωληκοειδίτιδα
- ΤΒ περιτονίτιδα ( κίρρωση, περιτοναϊκή κάθαρση, HIV)
- Κοκκιωματώδης ηπατίτιδα
- Φυματίωση παγκρέατος



Fig. 1 - Abdominal CT: adenopathies in the portocaval space, and wall thickening of jejunal loops.  
TAC abdominal: adenopatías en el espacio porto-cava y engrosamiento de la pared de asas yeyunales.



# ΤΒ ουροποιογεννητικού

- Οσφυαλγία, δυσουρικά ( 90%)
- 10% εμπύρετο
- 90% ΜΑΝΤΟΥΧ (+)
- Ασηπτη πυουρία (χωρίς μικροβιουρία)
- Κ/α: τρία πρωινά ούρα διαγνωστική αξία 90%
- Ορχεοεπιδιδυμίτιδα ( ανδρες)
- Σαλπινγγίτιδα, άλγος στην πύελο, στειρότητα  
ΔΔ : Ca τραχήλου μήτρας

# ΤΒ δέρματος

- Φυματίδες (νόσος Bazin)
- Οζώδες ερύθημα

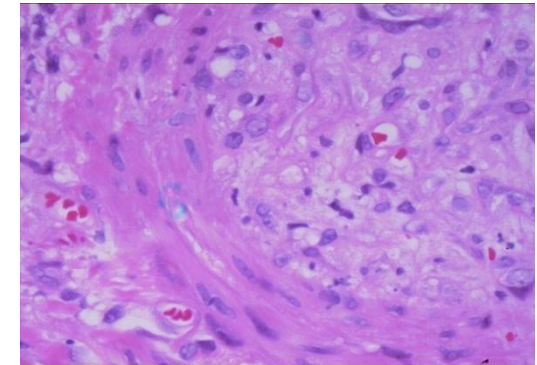


αντιβιοτική  
υπερευαισθησίας

- Οξεία κεχροειδής ΤΒ= φλύκταινες που βρίθουν βακίλλων ( AIDS)

- Διάγνωση

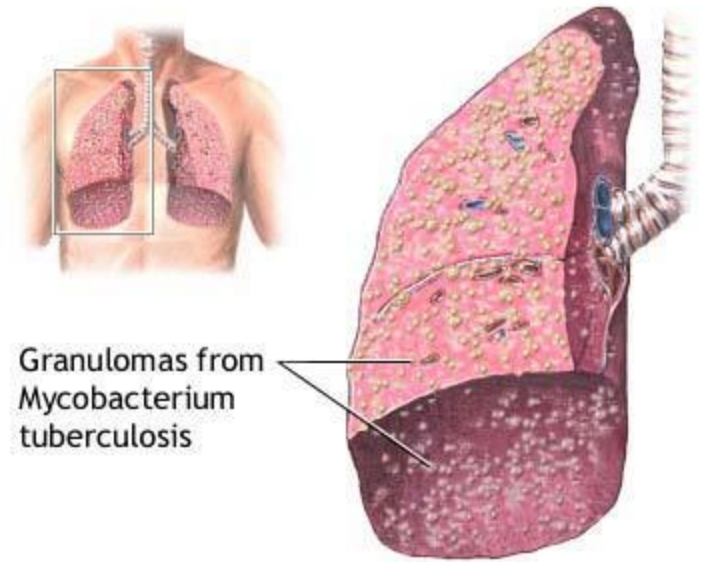
➡ Βιοψία δέρματος



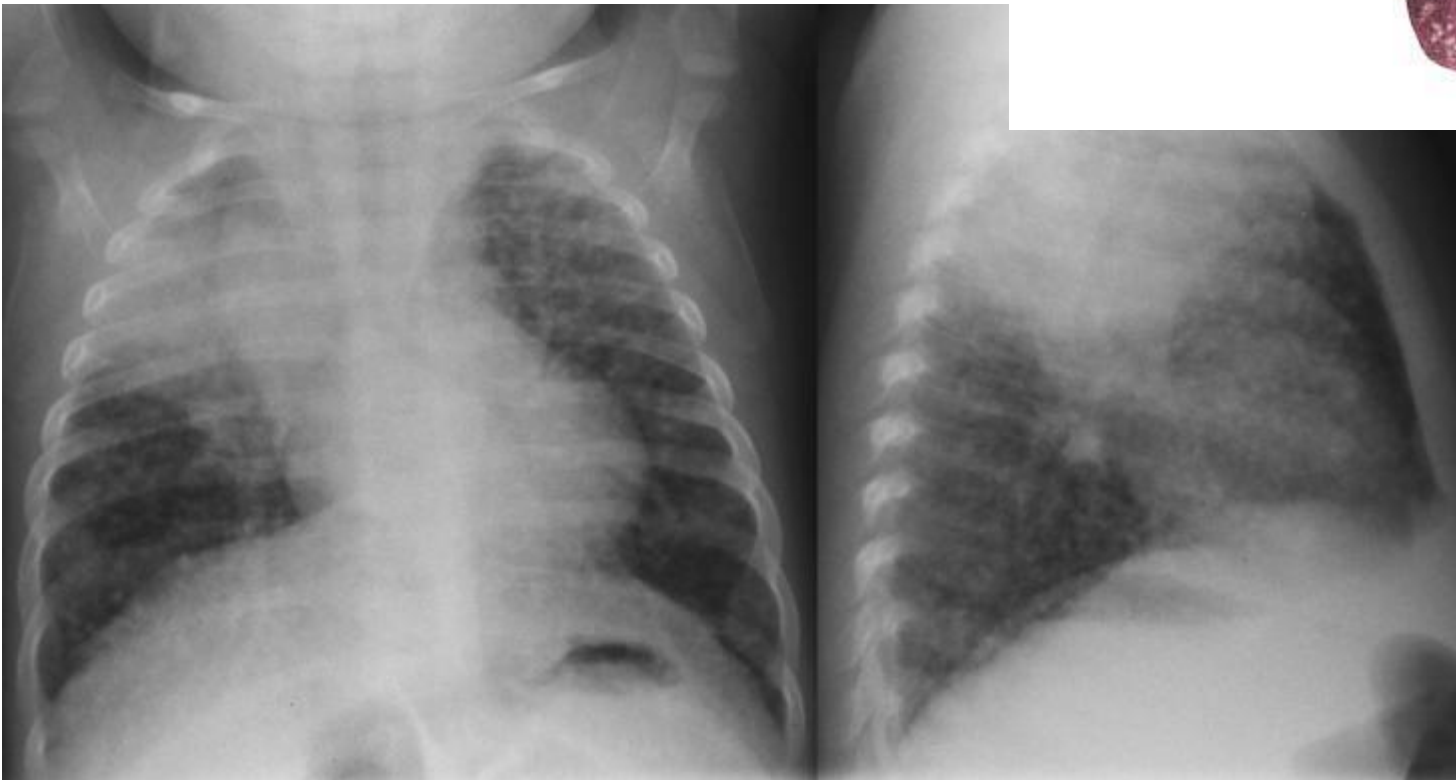
# Κεχροειδής ΤΒ

- Διασπορά σε πολλά όργανα
- Πρωτολοίμωξη σε παιδιά, μη ελεγχόμενη μεταπρωτογενή λοίμωξη σε ενήλικες
- Συχνή σε ηλικιωμένους, ανοσοκατεσταλμένους, HIV, κορτικοειδή
- Υποξεία εισβολή αλλά και σηπτική καταπληξία
- Ηπατο-σπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, εμπύρετο
- Χοριοειδή φυμάτια στη βυθοσκόπηση (25%)
- Πτύελα θετικά 30%
- **Καλλιέργειες αίματος θετικές-να λαμβάνονται!**
- **Κρυπτιγενής κεχροειδής:** αμβληχρά μη ειδικά χρόνια συμπτώματα, διάγνωση συχνά μετά θάνατο

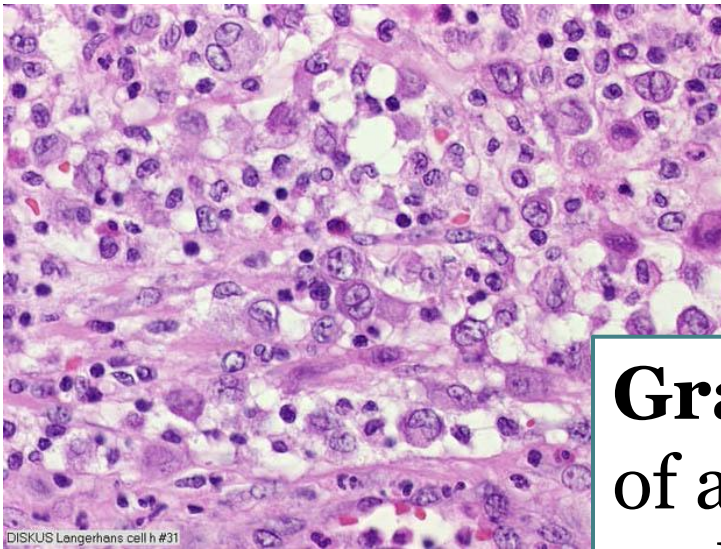
# Κεχροειδής ΤΒ



ADAM.



# Ιστολογική διαγνωση ΤΒC



DISKUS Langerhans cell h #31

**Granuloma:** A granuloma is one of a number of forms of localized nodular inflammation found in tissues.

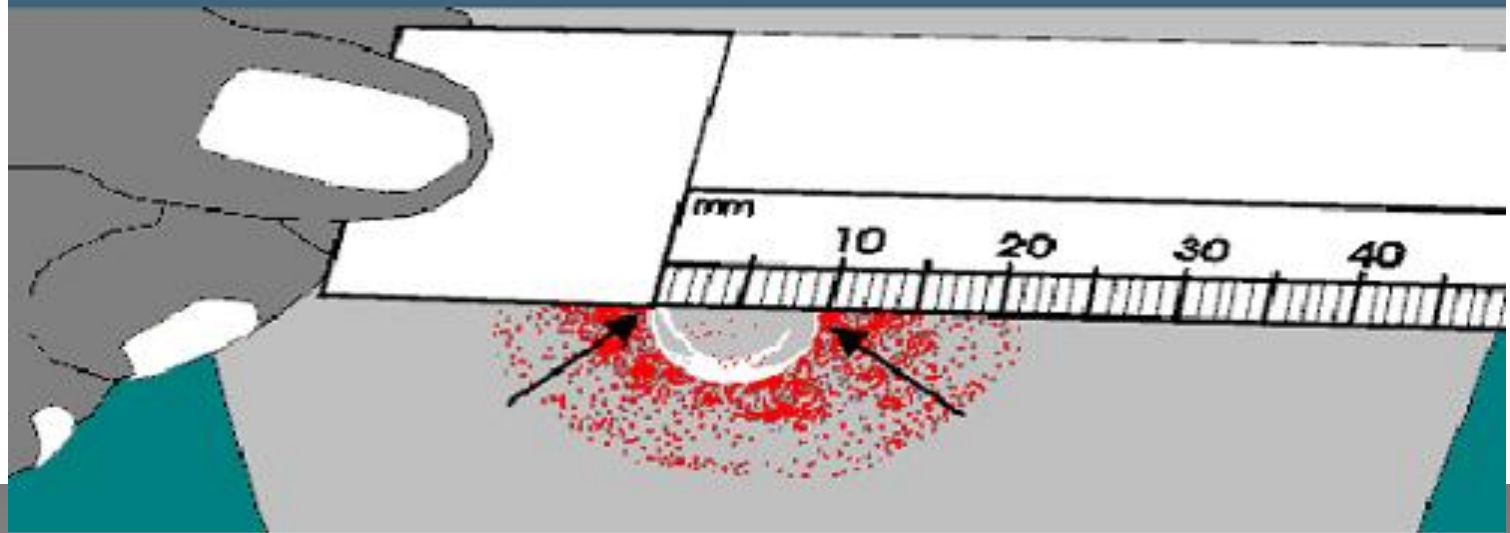
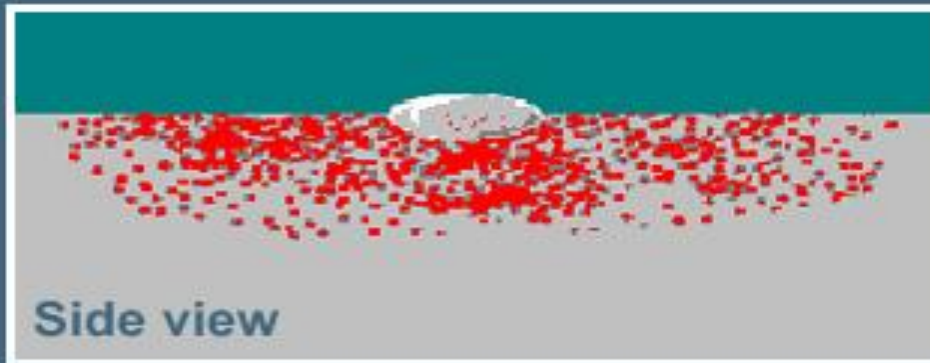
TBC granuloma infiltrated by giant cells.

# Φυματινοαντίδραση

- Ενδοδερμική έγχυση 0.1ml (5 TU) PPD (purified protein derivative).
- Αντιδραση επιβραδυνομένης υπερευαισθησίας (T-εξαρτώμενη) σε 48-72 ώρες.
- **Αξιολογείται η τοπική διήθηση σε χιλιοστά και όχι η ερυθρότητα.**
- Αναμένεται θετικοποίηση 2-12 εβδομάδες μετά την επαφή με το μυκοβακτηρίδιο.
- Υψηλή ειδικότητα, άγνωστος η ευαισθησία.

20

● Observed rate  
Expected rate



# Περίπτωση#1

- ▶ Ασθενής 27 ετών με διάγνωση HIV λοίμωξης. Διενεργείται Mantoux και είναι 5mm .Πώς αξιολογείται;
1. Θετική
  2. Αρνητική
  3. Απροσδιόριστο-επανάληψη



# Αξιολόγηση Mantoux ως θετικής ανά ομάδα κινδύνου

## Περίπτωση #1

Ινωτικά στοιχεία  
στην α/α θώρακος

**Κορτικοειδή**  
>15mg prednisone,  
>1month  
**Μεταμόσχευση,**  
**ανοσοκατασταλτικά**



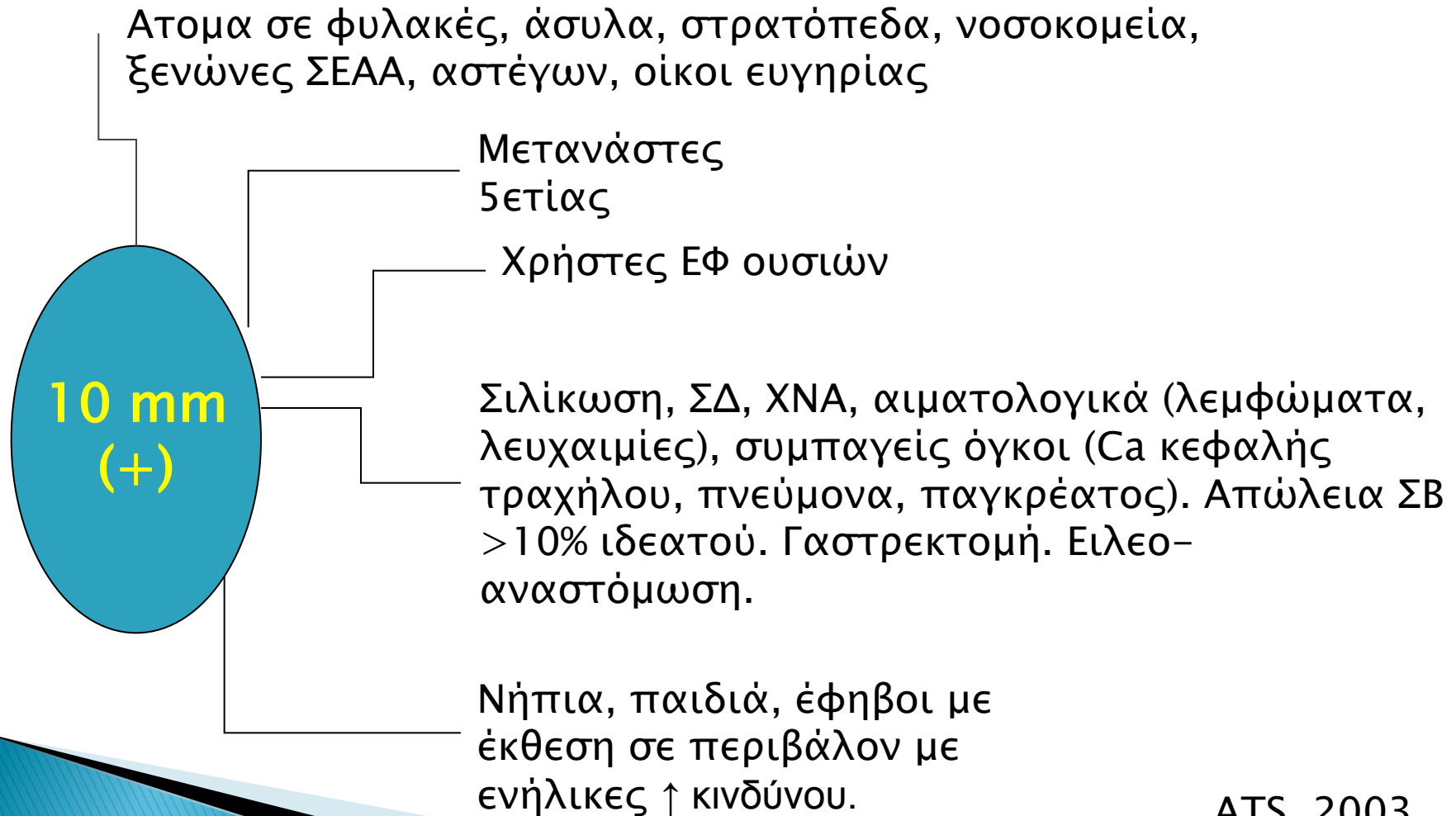
**5mm  
(+)**

**(HIV+)**

# Περίπτωση #2

- ▶ Ασθενής με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 προσέρχεται, τελείως ασυμπτωματικός στο EI με Mantoux 10mm. Τι θα του συστήσουμε;
- ▶ Α. Να το ξεχάσει, η Mantoux είναι αρνητική
- ▶ Β. Να πάρει αμέσως πλήρη αντιφυματική αγωγή
- ▶ Γ. Να κάνει μια ακτινογραφία θώρακος και εφόσον είναι αρνητική να ξεκινήσει ισονιαζίδη για 9 μήνες.

# Αξιολόγηση Μαντουχ ως θετικής ανά ομάδα κινδύνου

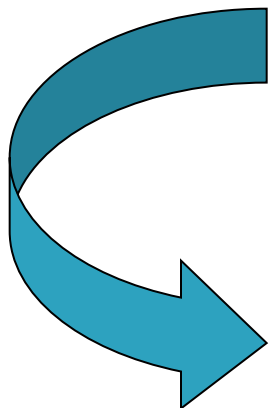


# Περίπτωση #3

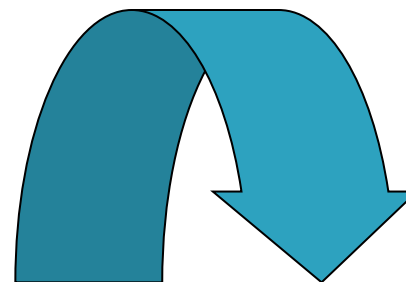
- ▶ Κυρία 40 ετών, οικιακά, προσέρχεται στο ΕΙ με Mantoux 15 mm. Τι της λέμε;
- ▶ Α. Να το ξεχάσει
- ▶ Β. Να πάρει αμέσως πλήρη αντιφυματική αγωγή μαζί με όλη της την οικογένεια.
- ▶ Να κάνει ακτινογραφία θώρακος.
- ▶ Να επαναλάβει την Mantoux.
- ▶ Συζητάμε μαζί της το ενδεχόμενο λήψης ισονιαζίδης για 9 μήνες.

# Αξιολόγηση Μαντουχ ως θετικής ανά ομάδα κινδύνου

▶ Διήθηση  $\geq 15\text{mm}$



Ατομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για TB



Εργαζόμενοι για πρώτη φορά σε χώρους ↑ TB κινδύνου.

ATS,2003

# Συμπέρασμα (1)

- ▶ Για να χαρακτηρίσουμε μια Mantoux ως θετική ή αρνητική θα πρέπει να ξέρουμε
  - ▶ Α) Την διήθηση (σε χιλιοστά)
  - ▶ Β) Τα υποκείμενα νοσήματα του ασθενούς
  - ▶ Γ) Το χώρο εργασίας του.
- ▶ ΠΟΤΕ δεν λέμε πλέον Mantoux «θετική» «αρνητική» χωρίς να αναφέρουμε τα χιλιοστά διήθησης και το status του ασθενούς

# Συμπέρασμα (2)

- ▶ Οσοι άνθρωποι βρεθούν να έχουν «θετική» Mantoux θα πρέπει:
- ▶ Α) Να αποκλεισθεί ενεργός νόσος (ιστορικό, φυσική εξέταση, ακτινογραφία θώρακος, πτύελα...)
- ▶ Β) Να λάβουν θεραπεία (ο όρος «προφύλαξη» έχει εκλείψει) **λανθάνουσας φυματιώσεως** (Latent Tuberculosis, LTBI) ώστε να αποτραπεί ο κίνδυνος εξέλιξης σε ενεργό νόσο, με βάση τις οδηγίες.

# Φαρμακευτική αγωγή LTBI σε ενήλικες

GuidelinesATS,2003

φάρμακα	δοσολογία	Ισχύς οδηγίας		Σχόλια
		HIV (-)	HIV(+)	
<b>INH</b>	-300mg/24h -900mg δις (DOT) εβδομαδιαίως	A(II)	A(II)	<b>9</b> μηνιαία αγωγή.
		B(II)	B(II)	
<b>RIF</b>	600mg/24h	B(II)	B(III)	<b>4</b> μηνιαία αγωγή.Επί δυσανεξίας /αντοχής INH

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ!



A total of 80.5% of patients receiving 4RIF vs 53.1% receiving 9 INH completed treatment ( $p < 0.0001$ ). *Lardizabal, Chest 2006*

\*Σε ασθενείς υπό ανοσοκαταστολή (πχ μονοκλωνικά αντισώματα), συστήνεται INH + PIF



## Περίπτωση #4

- ▶ 1.Κάτοικος της περιοχής σας έχει mantoux 13mm,ενώ 2 εβδομάδες πριν, είχε 7mm. Τι συμβαίνει;
  - A) Λάθος τεχνική.....
  - B) « Booster»

Σωστό= B

1.Φαινόμενο “Booster” : Καμία διήθηση σε άτομα που έχουν νοσήσει στο παρελθόν από TB ή έχουν εμβολιασθεί. Επανάληψη Mantoux σε 1-3 εβδομάδες αξιολογείται ως η αληθινή. Έχει σημασία για άτομα που πρέπει να κάνουν ανά έτος Mantoux.

# Περίπτωση #5

- ▶ Ατομο ασυμπτωματικό με mantoux = 0 mm προ 2 ετίας, επαναλαμβάνει mantoux και τώρα η διήθηση είναι 12 mm
  - A) Έχει θετικοποίηση την φυματινοαντίδραση
  - B) Μετατροπή, άρα πρόσφατη επαφή .
  - Γ) Ανευ σημασίας, δεν έχει παράγοντες κινδύνου για TB.
  - Δ) Θα δώσουμε θεραπεία LTBI

## Πώς ορίζουμε την μετατροπή της Mantoux;

- ▶ Ως την αύξηση της διήθησης κατά  $\geq 10\text{mm}$  σε χρονικό διάστημα 2 ετών.
- ▶ Ενεργός νόσος: στο 80% των περιπτώσεων συμβαίνει εντός 2 ετών από την μετατροπή.
- ▶ Mantoux  $\geq 20\text{mm}$  είναι μάλλον απίθανο να οφείλεται σε εμβολιασμό BCG.

# IGRAs= INF-gamma release assays

- Προσδιορισμός των επιπέδων INF-γ μετά από διέγερση *in vitro* T κυττάρων με αντιγόνα *M.Tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10).
  - Θετικές δοκιμασίες σε LTBI & ενεργό νόσο
  - **CDC (ΗΠΑ)** :Ενδειξη έχει **μόνο** για την ανίχνευση ατόμων αυξημένου κινδύνου για LTBI.
  - **Όχι:** παιδιά, έγκυες, επαλήθευση PPD, HIV(+)
- 
- ❖ ELISPOT ( immunospot assay)
  - ❖ Quantiferon ( ELISA assay)

# Πότε θα ζητήσουμε IGRA;

- Θετική φυματινοαντίδραση σε ασθενή με εμβολιασμό BCG- Ανάγκη διαφοροδιάγνωσης με LTBI προκειμένου να χορηγηθεί θεραπεία
  - Διαφοροδιάγνωση θετικοποίησης Mantoux από άλλα, πλην *M. Tuberculosis*, μυκοβακτηρίδια.
- 
- IGRAs= απόλυτα ειδικά για *M. tuberculosis*
  - Αδύνατη η διαφοροδιάγνωση επί θετικού IGRA αποτελέσματος μεταξύ ενεργής νόσου και LTBI, όπως ακριβώς και στην Mantoux.

# Αρχές αντιφυματικής θεραπείας

- ΌΧΙ μονοθεραπεία → ανάπτυξη αντοχής
- Τρεις πληθυσμοί μυκοβακτηριδίων
  - α) ταχέως πολ/ζόμενος, εξωκυττάριος
  - β) βραδέως αναπτυσσόμενος σε νέκρωση & όξινο pH
  - γ) βάκιλλοι που ζουν μέσα στα ιστικά μακροφάγα
- ✓ **β&γ**: δύσκολη η θανάτωση, ευθύνη υποτροπών & αποτυχιών θεραπείας

# Πρωτεύοντα αντιΤΒ φάρμακα

Φάρμακα	μορφή	Ημερήσια δοσολογία	DOT
<b>ισονιαζίδη</b>	Tbs 50,100,300mg Elix 50mg/5ml, sol100mg/ml IM, IV	E=5mg/Kg Π=10-15mg/Kg max 300 mg/24h	900mg 1, 2 ή 3 φορές εβδομα- διαίως
<b>ριφαμπικίνη</b>	Caps 150, 300mg Pow oral, sol IV	E= 10mg/kg Π=10-20 mg/kg (600mg/24h)	600mg, 2 ή 3 φορές εβδομαδιαίως
<b>πυραζιναμίδη</b>	Tbs 500mg	E,Π=15-30 mg/kg (max 2gr/24h)	4gr δις εβδομαδιαίως
<b>εθαμβουτόλη</b>	Tbs 100,400mg	40-55kg=800mg/24h 56-75 kg=1,2 gr/24h 76-90kg=1,6gr/24h	4gr δις εβδομαδιαίως
<b>Νεωτερες κινολόνες(μοξι- λεβο/φλοξασίνη)</b>	Tbs 400mg 750mg	400mg/24h 750mg/24h	

# Η Αντιφυματική αγωγή σήμερα

## Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

- Πνευμονική TB: **INH+RIF+PYR+EMB** (2μήνες)

Κ/α πτυέλων (+)

κ/α πτυέλων (-)

**INH+PIF** (7 μήνες)

**INH+PIF** (4 μήνες)

- TB ΚΝΣ, οστών, κεχροειδής: Τα ως ανω, η β' φαση (INH + PIF) διαρκεί 10μήνες. Σύνολο αγωγής **12** μήνες.
- TB Ουροποιητικού: Όπως στην πνευμονική

\* Τα ανωτέρω ισχύουν για πολυεταίριο M. tuberculosis

ATS/CDC/IDSA statement



# Δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα

RESERVE DRUG (ABBREVIATION)	MODE OF ACTION	RECOMMENDED DAILY DOSAGE <sup>a</sup>		
		AVERAGE (mg/kg)	MINIMUM (mg)	MAXIMUM (mg)
amikacin (Am)	bactericidal	15	750	1000
capreomycin (Cm)	bactericidal	15	750	1000
ciprofloxacin (Cx)	bactericidal	10–20	1000	1500
cycloserine (Cs)	bacteriostatic	10–20	500	750
ethionamide (Et)	bactericidal	10–20	500	750
kanamycin (Km)	bactericidal	15	750	1000
ofloxacin (O)	bactericidal	7.5–15	600	800
<i>p</i> -aminosalicylic acid (PAS)	bacteriostatic	150	8 g	12 g
protionamide (Pt)	bactericidal	10–20	500	750

<sup>a</sup> Thrice-weekly regimens are not recommended.

- ✓ στρεπτομικίνη 1g/vial IM.
- ✓ Παιδιά=20-40 mg/kg, Ενήλικες=1gr, DOT:20mg/kg δις/εβδομάδα

# Ανθεκτική φυματίωση

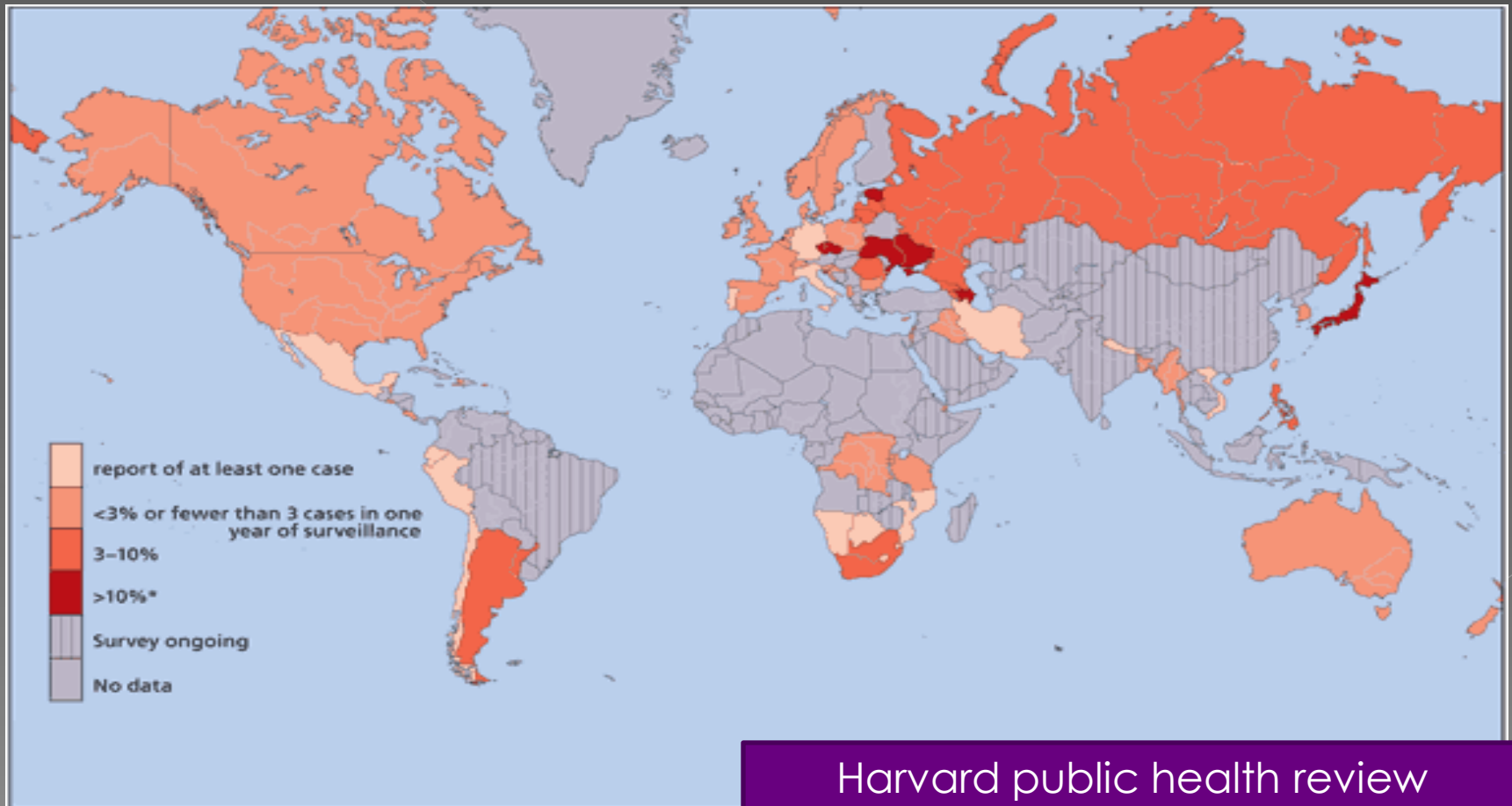
◎ **MDR** ( multi drug resistant) TB  
Συνύπαρξη αντοχής σε  
ισονιαζίδη+ριφαμπικίνη

❖ **XDR** ( excessive drug resistant)  
Αντοχή σε *ισονιαζίδη+ριφαμπικίνη+  
κινολόνες* και σε ένα από τα  
δευτερεύοντα αντιφυματικά φάρμακα  
(αμικασίνη/καπρεομυκίνη/καναμυκίνη)

# Global incidence of MDR among TB cases 2009



# Global incidence of XDR among MDR TB cases 2002-2007



# WHO 2009

- ◎ **250.000 MDR** ή το 3.3% των TB
- ◎ >28% MDR σε χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης
- ◎ **150.000 θάνατοι διεθνώς το 2009 από MDR**
- ◎ **XDR 58 χώρες το 2010 αναφέρουν τουλάχιστον ένα κρουσμα.**
- ◎ **XDR:** Θνητότητα 65-100%

# Νέα διαγνωστικά εργαλεία για τη φυματίωση

- **Xpert MTB/RIF system,**  
αυτοματοποιημένη μοριακή ανίχνευση του *Mycobacterium tuberculosis* και μεταλλάξεων που συνδέονται με την αντοχή στη ριφαμπικίνη.
- Ανάγκη ανάπτυξης διαγνωστικών εργαλείων φθηνών και προσιτής τεχνολογίας που να έχουν υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα

## Ανεπιθύμητες ενέργειες αντιφυματικής αγωγής

- **Ριφαμπικίνη-ισονιαζίδη**: ηπατοτοξικότητα  
Τακτικός εργαστηριακός έλεγχος. **Ισονιαζίδη**: ανταγωνισμός Βιταμίνη 6
- **Εθαμβουτόλη**: οπισθοβολβική νευρίτιδα
- **Πυραζιναμίδη**: ηπατοτοξικότητα, αρθραλγίες, υπεριρουχαιμία
- **Στρεπτομυκίνη** : ωτο-, νεφρο-, τοξικότητα.
- **Κινολόνες** (μοξιφλοξασίνη/λεβοφλοξασίνη):  
QT παράταση, ηπατοτοξικότητα

# Περίπτωση ασθενούς με TB υπό αγωγή #1

- Ασθενής υπό θεραπεία εδώ και 2 μήνες για φυματίωση με αρχικά θετικά πτύελα. Τι θα του συστήσετε;
- Α) Να κάνει α/α θώρακος
- Β) Να δώσει νέα κ/α πτυέλων
- Γ) Να συνεχίσει την αγωγή.



## Πτύελα για b-Koch

- Κ/α πτυέλων: Αναμένεται να έχει αρνητικοποιηθεί μετά από 2 μήνες αγωγής, οπότε ο ασθενής συνεχίζει με 2 φάρμακα.
- Ασθενής με πτύελα (+) αναμένεται να αρνητικοποιηθεί υπό αγωγή μετά από περίπου 15 ημέρες αγωγής. Το ακριβές χρονικό διάστημα όμως δεν είναι γνωστό και εξατομικεύεται.
- Τα διαστήματα αυτά έχουν σημασία για την αξιολόγηση του κινδύνου έκθεσης των ατόμων που συναναστρέφονται τον ασθενή.

## Περίπτωση ασθενούς με TB υπό αγωγή #2

- Ασθενής 40 ετών νοσεί από πνευμονική φυματίωση με καλλιέργεια πτυέλων θετική για *M.tuberculosis*.
- Λαμβάνει 4πλή αντιφυματική αγωγή (ισονιαζίδη+ριφαμπικίνη+πυραζιναμίδη+εθαμβουτόλη) εδώ και ένα μήνα. Ενώ έχει απυρετήσει και είναι βελτιωμένος κλινικά, εμφανίζει εκ νέου εμπύρετο, θωρακικό άλγος, έντονο βήχα, κακουχία. Τι σκέφτεστε;

1. Κακή συμμόρφωση με την αγωγή του
2. Υπαρξη ανθεκτικού στελέχους μυκοβακτηριδίου στα χορηγούμενα φάρμακα ( $>1$ ).
3. Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS).
4. Όλα τα ανωτέρω είναι πιθανά.

➤ Η **κακή συμμόρφωση** στην αντιφυματική αγωγή είναι διεθνώς η βασική αιτία αποτυχίας της αγωγής και ανάδειξης ανθεκτικών στελεχών *M.tuberculosis*.

➤ Η **αντοχή** σε > 1 μείζον αντιφυματικό φάρμακο προδικάζει αποτυχία.

➤ **IRIS= Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome:**

Παράδοξο φαινόμενο κλινικής και ακτινολογικής επιδείνωσης του ασθενούς υπό δόκιμη αντιφυματική αγωγή. Παρατηρείται συχνότερα σε HIV (+) ασθενείς και οφείλεται στην ανοσολογική απάντηση του ασθενούς σε μυκοβακτηριδιακά αντιγόνα που απελευθερώνονται κατά τη θεραπεία, καθώς και σε ανοσολογική αποκατάσταση ασθενών που λαμβάνουν αγωγή για HIV λοίμωξη.

# DOT: Directly Observed Therapy



Figure 2: A young girl supervises her mother taking her tuberculosis drugs at a clinic in New Delhi, India

**WHO: A global TB STOP !!**

- ❖ 26 countries
- ❖ <5% mortality with DOT
- ❖ >300000 treated individuals
- ❖ 2006-2015 STOP-TB partnership
- ❖ **Goal: eliminate TB until 2050!**

# BCG

- Εναιώρημα εξασθενημένων βακίλων *M.bovis*
- 0-80% προστασία TB ΚΝΣ, κεχροειδής TB σε παιδιά
- Αμφισβητείται η αποτελεσματικότητά του σε ενήλικες
- Συνιστάται σε περιοχές με μεγάλη επίπτωση TB
- Εμβολιασμός ομάδων υψηλού κινδύνου ( ΗΠΑ)  
αν ετήσιος κίνδυνος λοίμωξης  $>0.1\%$  του πληθυσμού  
ή  $>5/100.000$  κάτοικοι
- ΌΧΙ σε ανοσοκατεσταλμένους ( πχ HIV)

# Δήλωση κρουσμάτων TB

- Υπάρχει ειδικό έντυπο δήλωσης στο Κέντρο Ελέγχου Πρόληψης νοσημάτων ΚΕΕΛΠΝΟ. (τηλ.2108899000), [www.keel.org.gr](http://www.keel.org.gr)
- **ΕΥΘΥΝΗ & ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΩΝ ΜΑΣ** να **ΔΗΛΩΝΟΥΜΕ** όσα περιστατικά ασθενών γνωρίζουμε ότι θεραπεύονται για φυματίωση.
  - Μόνον έτσι θα έχουμε αξιόπιστα επιδημιολογικά στοιχεία για το μέγεθος του προβλήματος στη χώρα μας ώστε να μπορέσουμε να το αντιμετωπίσουμε σωστά και να προλάβουμε ανεξέλεγκτες καταστάσεις.
  - Η Φυματίωση είναι μεταδοτικό νόσημα.

Να μην ξεχνάμε.....

# Πρόληψη φυματίωσης

- Εξάλειψη της φτώχειας
- Αντιμετώπιση της πανδημίας HIV λοίμωξης
- Ελεγχόμενη θεραπευτική παρέμβαση  
[ Directly Observed Therapy-DOT]
- Ανίχνευση λανθάνουσας φυματίωσης με διενέργεια και αξιολόγηση φυματινοαντίδρασης σε πληθυσμούς υψηλού TB κινδύνου
- Σωστή επιδημιολογική καταγραφή και γνώση πολυαντοχής ανά χώρα



# Βιβλιογραφία- ηλεκτρονικές διευθύνσεις

- [www.who.int](http://www.who.int)
- [www.cdc.gov](http://www.cdc.gov)
- [www.keel.org.gr](http://www.keel.org.gr)
- *Am J Resp Crit Care Med 2003;167:603*
- Γιαμαρέλλου Ε, Δαΐκος ΓΛ. Αντιφυματικά φάρμακα. Στο: Λοιμώξεις και Αντιμικροβιακή Χημειοθεραπεία,, Αθήνα 2009
- *MMWR. Treatment of tuberculosis 2003; 52 (RR-11)*
- *Lancet Infect Dis Nov 2006;6:710-25*