

MYCOBACTERIUM

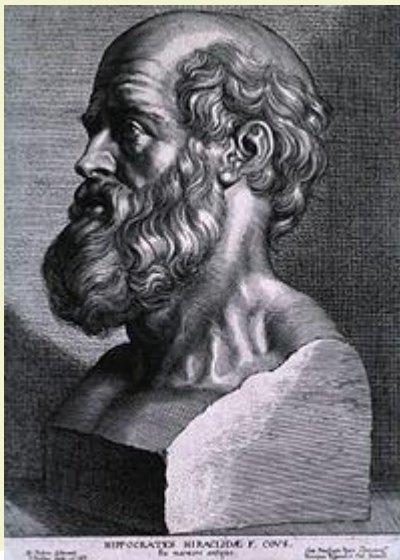
MYCOBACTERIUM

Kingdom:	<u>Bacteria</u>
Phylum:	<u>Actinobacteria</u>
Order:	<u>Actinomycetales</u>
Suborder:	<u>Corynebacterineae</u>
Family:	Mycobacteriaceae
Genus:	<i>Mycobacterium</i>

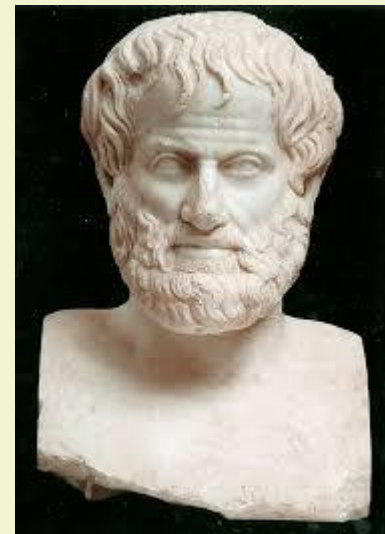
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑΣ...

- Ιπποκράτης : περιέγραψε τη νόσο ως «φθίση»
 - αναγνώρισε τη φθίση ως την πιο ευρέως διαδεδομένη νόσο της εποχής
- Αριστοτέλης : μεταδοτική νόσος μέσω μολυσμένου αέρα

Ιπποκράτης : 460 – 377 π.Χ



Αριστοτέλης : 384-322

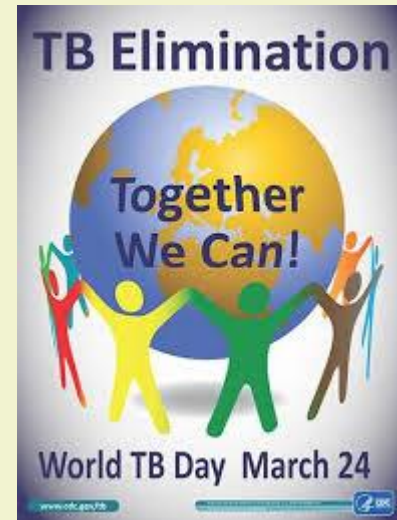


Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑΣ...

- **17ος αιώνας** : η φυματίωση αναδείχθηκε σε μάστιγα με καταστροφικές συνέπειες και γι' αυτό το λόγο είναι γνωστή ως **λευκή πανώλη** (white plague)
- **Βιομηχανική Επανάσταση** (18-19ος αιώνας): η νόσος πήρε **επιδημική μορφή**
 - στα μέσα του 19ου αιώνα η νόσος ευθυνόταν για το $\frac{1}{4}$ των θανάτων στην Ευρώπη.

Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑΣ...

- Σταθμός στην ιστορία της νόσου αποτέλεσε η ανακάλυψη του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης από τον γερμανό ιατρό **Robert Koch** στις **24 Μαρτίου 1882**.
 - Βραβείο Νόμπελ το 1905



**Η 24η Μαρτίου έχει καθιερωθεί ως Παγκόσμια Ημέρα
κατά της Φυματίωσης**

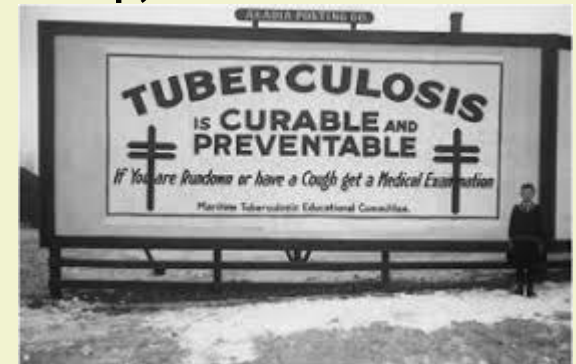
Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΥΝΟΔΕΥΕΙ ΤΗΝ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΟΤΗΤΑΣ...

- **Ίδρυση των σανατορίων** με διπλό σκοπό: την **απομόνωση** των ασθενών και την εφαρμογή **καλής διατροφής**
- **Χειρουργική** αντιμετώπιση με τον «τεχνητό πνευμοθώρακα»
- **1946** : ανακάλυψη της **στρεπτομυκίνης**, το πρώτο αντιβιοτικό κατά του μυκοβακτηριδίου
 - Τα επόμενα χρόνια ακολούθησε η εισαγωγή άλλων αντιφυματικών φαρμάκων παραμινοσαλικυλικό οξύ, ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη, κυκλοσερίνη, εθαμβουτόλη και ριφαμπικίνη)
- Την περίοδο αυτή παρατηρείται σταθερή μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας της φυματίωσης

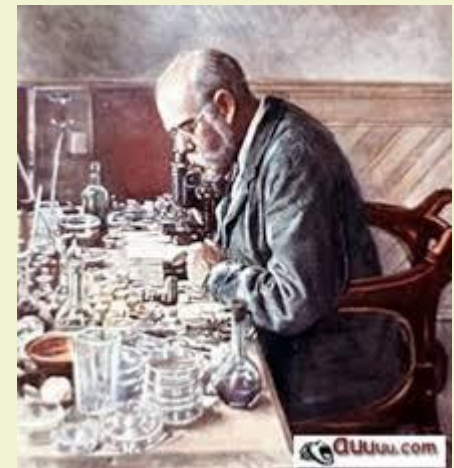
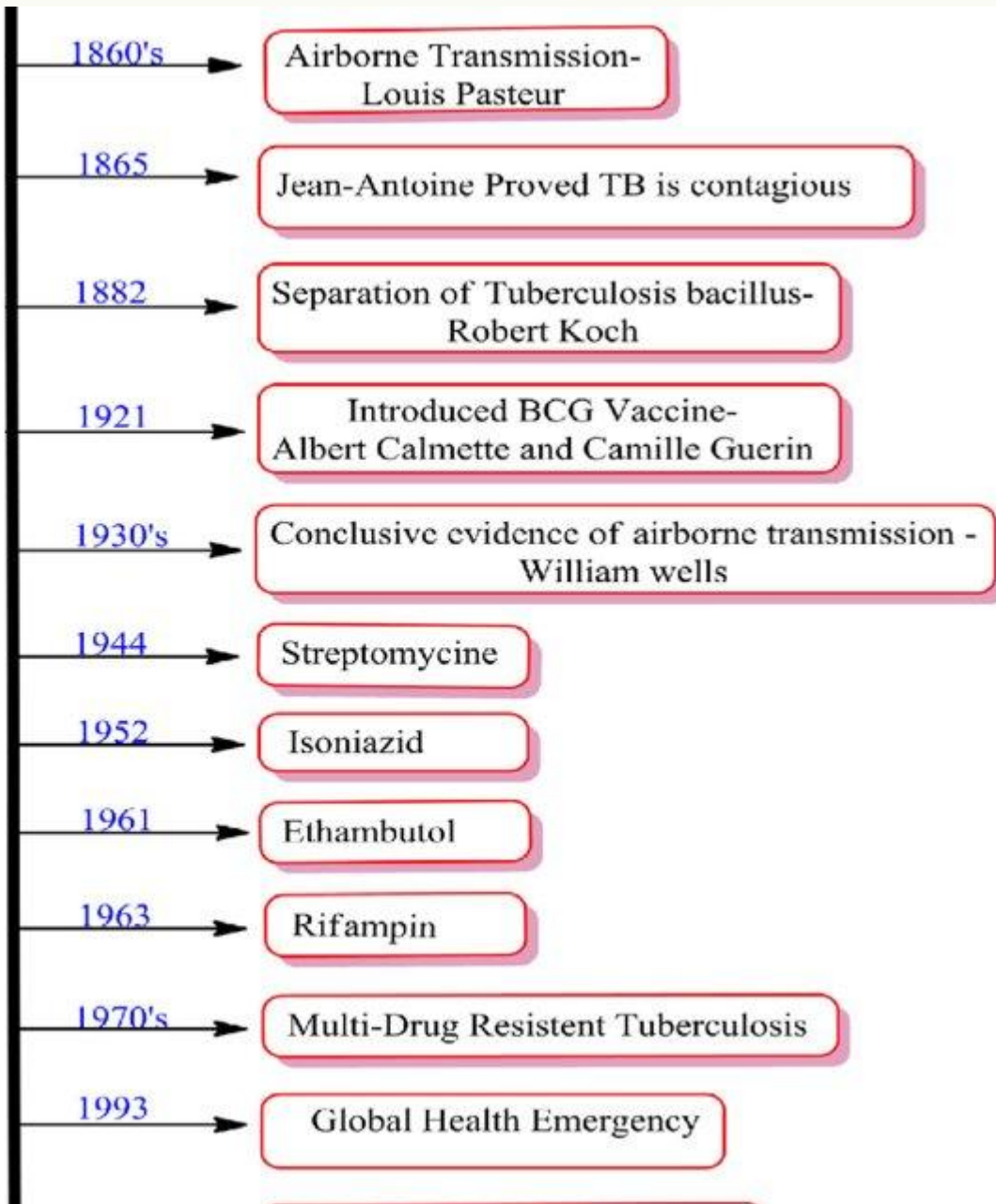
“phthisis” in ancient Greece,
“tabes” in ancient Rome
“the white plague”



Μετά το 1946 τα αντιβιοτικά στην μάχη κατά της
φυματίωσης...



Timeline-History of Tuberculosis



Οι βάκιλοι μεταδίδονται με την εισπνοή

ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- Η πιο σημαντική μεταδιδόμενη νόσος παγκοσμίως ανά τους αιώνες
- Παραμένει ακόμα και σήμερα σε αναπτυσσόμενες χώρες **μη ελεγχόμενη**
- Συνήθως προσβάλλει τους **πνεύμονες** αλλά και οποιοδήποτε όργανο του σώματος

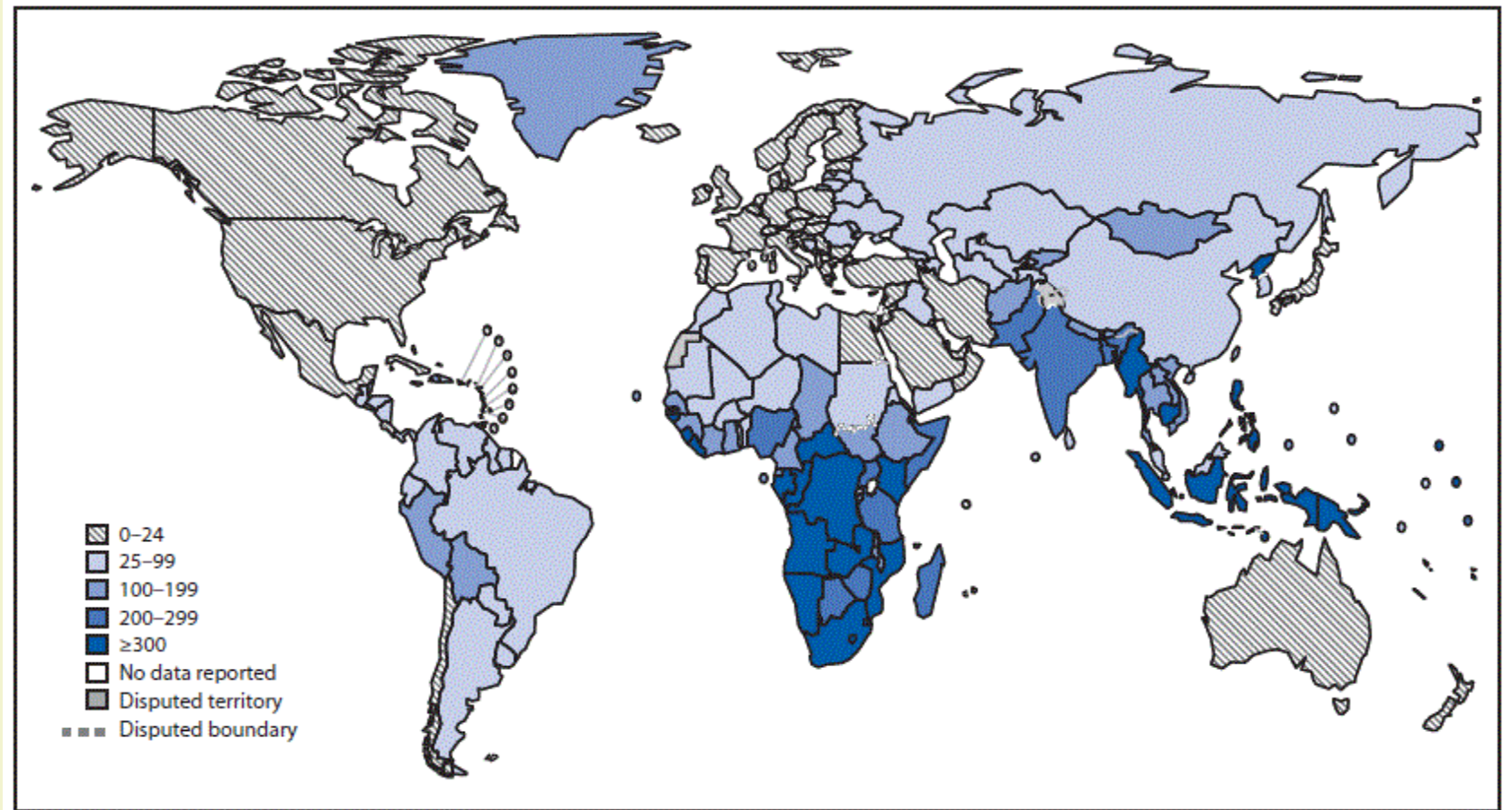
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- **Συνλοίμωξη με HIV**
 - **Επιταχύνει** την εξέλιξη και των **δύο νοσημάτων**
 - Απαιτεί **ταχεία διάγνωση** και **θεραπεία** και των δύο νοσημάτων
- Εμφανίζεται ως **λανθάνουσα** ή ως **εξελισσόμενη ενεργός λοίμωξη**
- Προκαλεί **άτυπα** σημεία και συμπτώματα σε **βρέφη, ηλικιωμένους** και **ανοσοκατεσταλμένους** με ταχεία εξέλιξη στα συγκεκριμένα άτομα

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- Το **1/3** του πληθυσμού έχει μολυνθεί –WHO
- Κάθε χρόνο **1.7** εκατομ. αναπτύσσουν φυματίωση
- Αίτιο **2 εκατομ. θανάτων** κάθε έτος
- Συχνότερο αίτιο θανάτου ενηλίκων στις **υπό ανάπτυξη χώρες**
- Με την εξάπλωση του AIDS αυξήθηκε και η συχνότητα της νόσου
- Η εμφάνιση **πολυανθεκτικών** στελεχών καθιστά δύσκολη τη θεραπεία

ANNUAL TUBERCULOSIS INCIDENCE (PER 100,000 POPULATION), BY REGION — WORLDWIDE, 2017



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

TB IS THE TOP INFECTIOUS DISEASE KILLER WORLDWIDE

IN 2018

1.5 MILLION
(1.4-1.6 million)
PEOPLE DIED FROM TB



INCLUDING 251 000 DEATHS
(223 000 - 281 000)
AMONG PEOPLE WITH HIV



TB IS THE LEADING KILLER OF PEOPLE WITH HIV



AND A MAJOR CAUSE OF DEATH DUE TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE

10 MILLION
(9.0-11.1 million)
PEOPLE FELL ILL WITH TB



5.7 MILLION MEN




3.2 MILLION WOMEN



1.1 MILLION CHILDREN

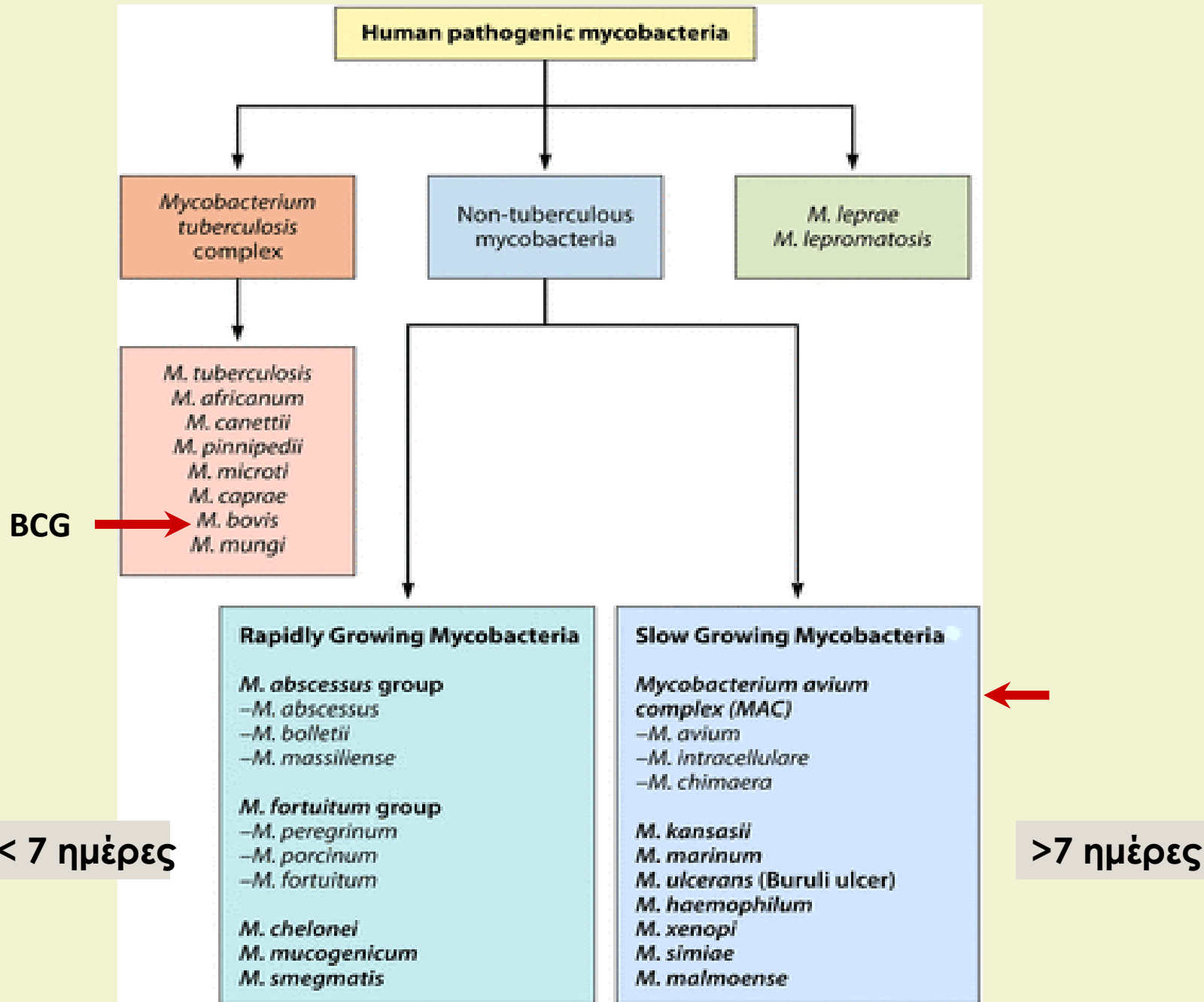


MYCOBACTERIA

- > 180 είδη
 - Δύο τα κύρια παθογόνα:
 - 1. *Mycobacterium tuberculosis* (Koch, 1882)
 - 2. *Mycobacterium leprae* (Hansen, 1874)
 - Τα υπόλοιπα: environmental organisms-γνωστά ως
 - **MOTTS** (**M**ycobacteria **O**ther **T**han **T**uberculosis) ή
 - **NTM** (**N**on **T**uberculus **M**ycobacteria) ή
 - **NPEM** (**N**on **P**athogenic **E**nvironmental **M**ycobacteria)
 - Υπεύθυνα για ευκαιριακές λοιμώξεις (ειδικά σε άτομα με AIDS)
- 

Mycobacterium spp.

	Organism	Pathogenicity	Frequency in United States
	M. tuberculosis Complex		
→	<i>M. tuberculosis</i>	Strictly pathogenic	Common
→	<i>M. leprae</i>	Strictly pathogenic	Uncommon
	<i>M. africanum</i>	Strictly pathogenic	Rare
BCG →	<i>M. bovis</i>	Strictly pathogenic	Rare
	<i>M. ulcerans</i>	Strictly pathogenic	Rare
	Runyon Group I (Slow-Growing Photochromogens)		
	<i>M. kansasii</i>	Usually pathogenic	Common
	<i>M. marinum</i>	Usually pathogenic	Uncommon
	<i>M. simiae</i>	Usually pathogenic	Uncommon
	Runyon Group II (Slow-Growing Scotochromogens)		
	<i>M. szulgai</i>	Usually pathogenic	Uncommon
	<i>M. scrofulaceum</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
	<i>M. xenopi</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
	Runyon Group III (Slow-Growing Nonchromogens)		
AIDS →	<i>M. avium</i> complex	Strictly pathogenic	Common
	<i>M. genavense</i>	Strictly pathogenic	Uncommon
	<i>M. haemophilum</i>	Usually pathogenic	Uncommon
	<i>M. malmoense</i>	Usually pathogenic	Uncommon
	Runyon Group IV (Rapid Growers)		
	<i>M. fortuitum</i>	Sometimes pathogenic	Common
	<i>M. chelonae</i>	Sometimes pathogenic	Common
	<i>M. abscessus</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon
	<i>M. mucogenicum</i>	Sometimes pathogenic	Uncommon



ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

- **Βακτηρίδια** (βάκιλλοι)
- **Ιδιαίτερη δομή** κυτταρικού τοιχώματος (λιπιδίων)
- **Βραδύς** χρόνος πολλαπλασιασμού
 - Χρόνος γενεάς: 12-28 ώρες
- Παρουσιάζουν και **ενδοκυττάρια ανάπτυξη** (μακροφάγα)
- Παθογονικότητα που **ποικίλει**:
 - **αυστηρά παθογόνα** (M. tuberculosis)
 - **σαπρόφυτα** (M. gordonae)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

- Μη σπορογόνα
- Ακίνητα
- Αερόβια
- Πολλά **λιπίδια** στο κυτταρικό τοίχωμα + κυτταρόπλασμα

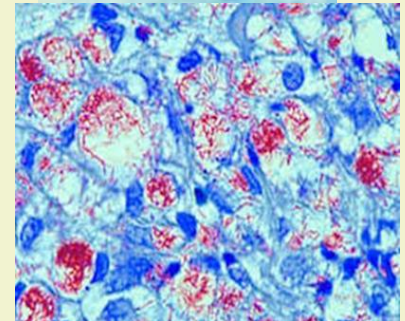
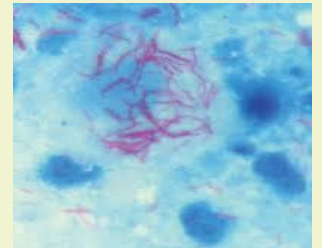
Υδρόφοβη επιφάνεια αδιαπέραστη χρωστικών ανιλίνης
Μη αποχρωματισμός με ισχυρά οξέα & οινόπνευμα



οξεάντοχα ή αλκοολάντοχα

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΩΝ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

- Τα είδη του γένους των μυκοβακτηριδίων έχουν 3 χαρακτηριστικές ιδιότητες
 - **1. Παρουσία μυκολικών οξέων στο κυτταρικό τοίχωμα**
 - Περιέχουν 60-90 άτομα άνθρακα
 - Διασπώνται με πυρόλυση σε μεθυλικούς εστέρες λιπαρών οξέων
 - **2. Οξεάντοχα- αλκοολάντοχα**
 - **3. Υψηλή περιεκτικότητα του DNA σε G+C**
 - 61-71%



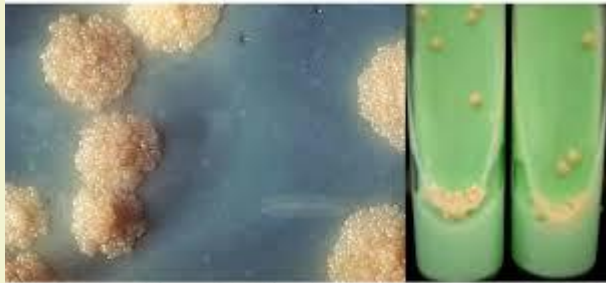
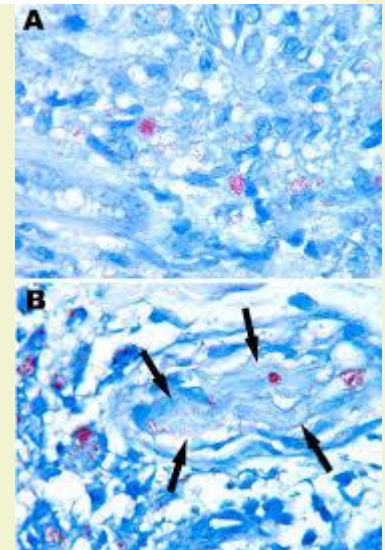
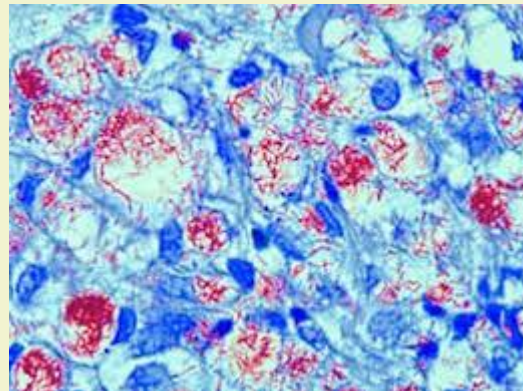
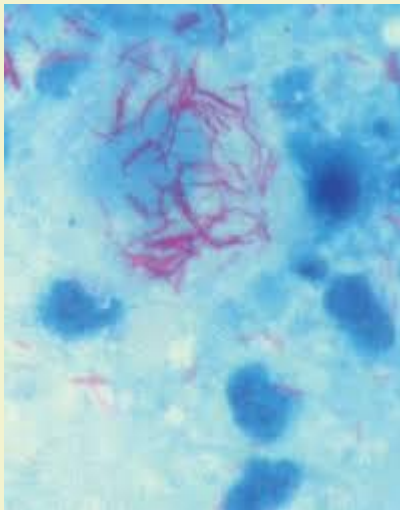
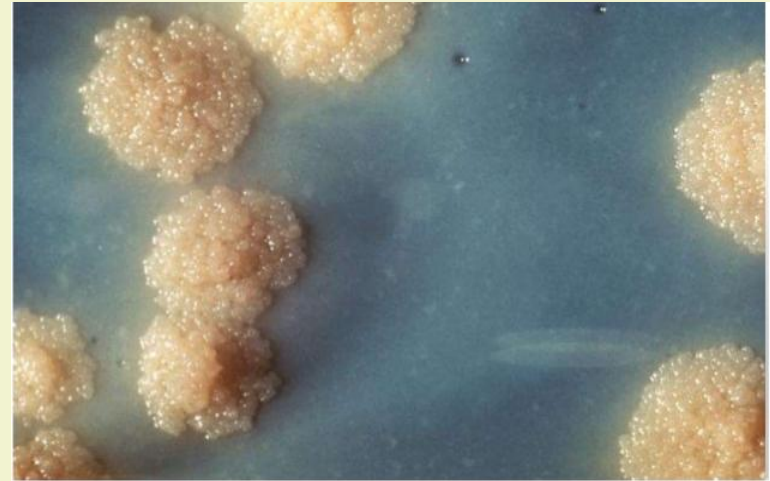
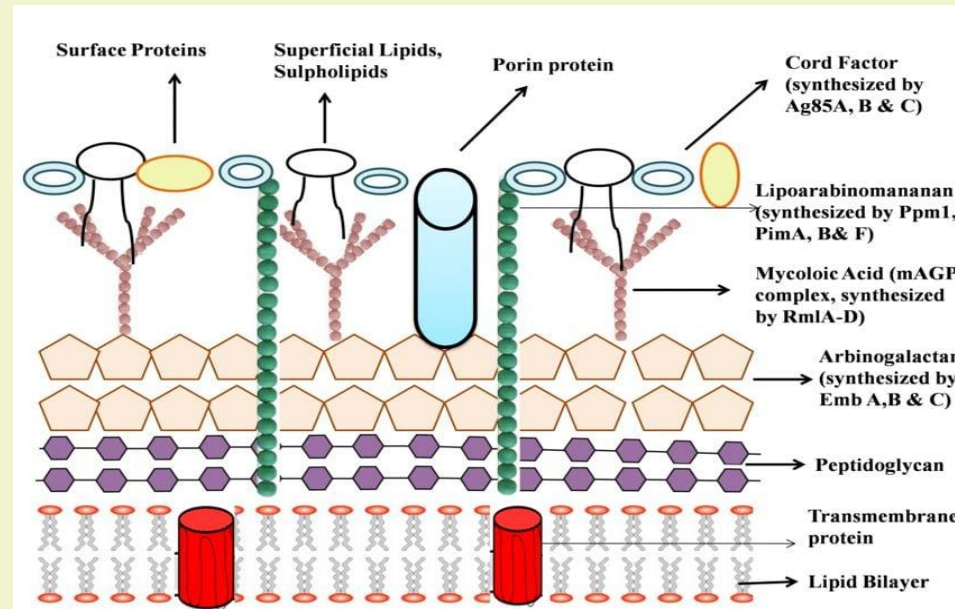


Fig: Cultural Characteristics of *Mycobacterium tuberculosis*

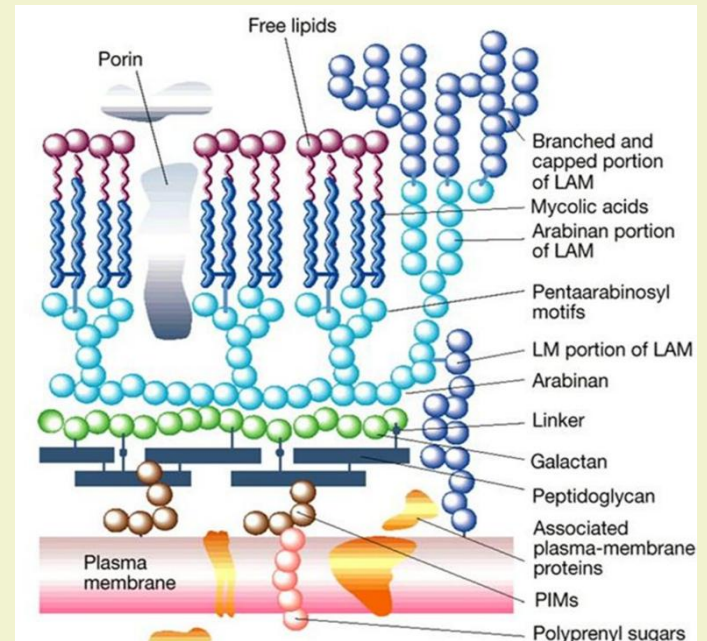
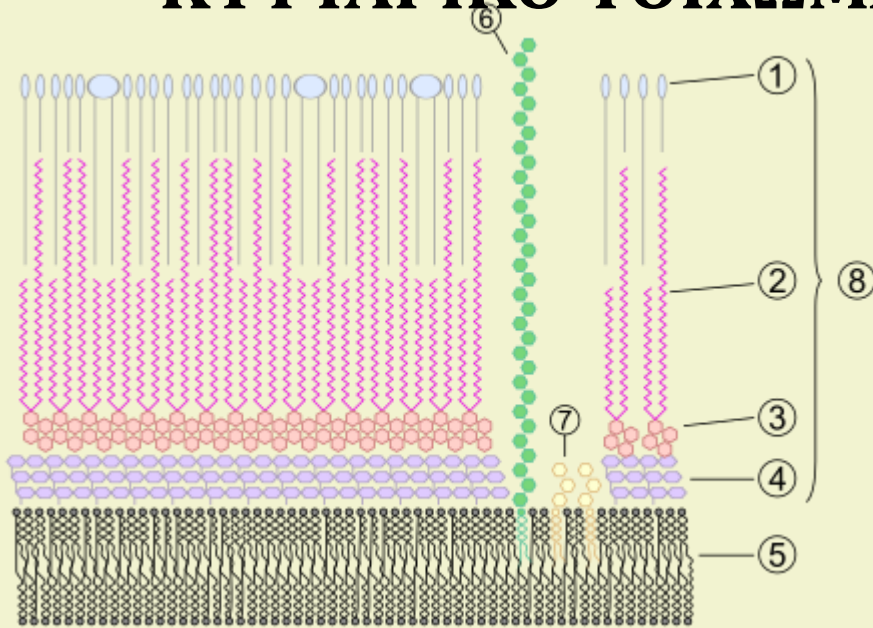


ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ



Κυτταρικό τοίχωμα Gram-θετικών βακτηρίων, ωστόσο πολύ πιο σύνθετο σε σχέση με τα άλλα **Gram-θετικά** βακτήρια
Το κυτταρικό τοίχωμα είναι υπεύθυνο για **τις χαρακτηριστικές ιδιότητες** :
οξεαντοχος χαρακτήρας,
βραδεία ανάπτυξη,
αντοχή στα απορρυπαντικά και αντιβιοτικά,
αντιγονικότητα,
συσσώρευση

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ



Mycobacterial cell wall:

1-outer lipids

2-mycolic acid

3-polysaccharides (arabinogalactan)

4-peptidoglycan

5-plasma membrane

6-lipoarabinomannan (LAM)

7-phosphatidylinositol mannoside

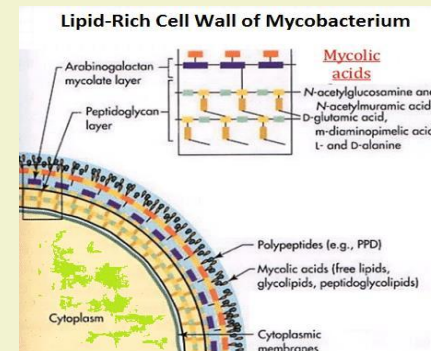
8-cell wall skeleton

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΤΟΙΧΩΜΑ ΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΩΝ

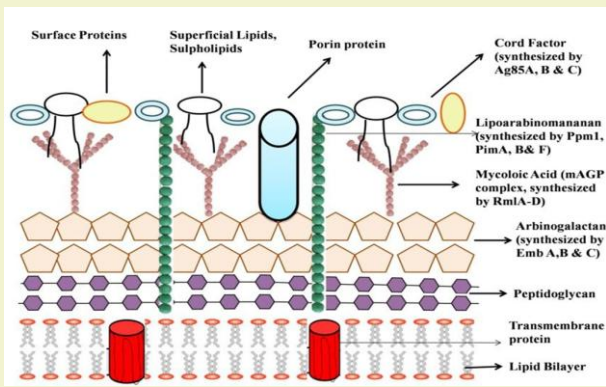
- Το κυτταρικό τοίχωμα των μυκοβακτηριδίων είναι **μοναδικό** μεταξύ των προκαρυωτικών
 - 60% του ξηρού βάρους είναι λιπίδια
- Τα λιπίδια των MTB's ομαδοποιούνται σε τρεις ομάδες:
 - **Μυκολικά οξέα**
 - **Σχηνοειδής παράγον**
 - **Κηρός D**
 -
- Αποτελούν το βασικό **λιπιδικό στοιχείο του κυτ. τοιχώματος**
 - 60% του ξηρού βάρους του κυτταρικού τοιχώματος

ΜΥΚΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ

- Αποτελούν το βασικό λιπιδικό στοιχείο του κυτ. τοιχώματος
- Η παρουσία των μυκολικών οξέων διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παρεμπόδιση των υδρόφιλων αντιμικροβιακών να διαχυθούν ενδοκυττάρια
 - Τα υδρόφοβα αντιβιοτικά, όπως η **rifampicin** και οι **fluoroquinolones** διαπερνούν το κυτταρικό τοιχώματός με διάχυση
 - Τα υδρόφιλα θρεπτικά συστατικά και **αντιβιοτικά** δεν διέρχονται με διάχυση
 - **Υψηλά ανθεκτικό σε πολλά αντιβιοτικά**
- Τα μυκολικά οξέα διευκολύνουν την **επιβίωση του μυκοβακτηριδίου στα μακροφάγα**, αναστέλλοντας τη δράση
 - **Κατιονικών πρωτεϊνών**
 - **Ενζύμων του λυσοσώματος**
 - **Δραστικών ριζών του οξυγόνου**



ΣΧΗΝΟΕΙΔΗΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ



serpentine cords

Cord factor -σχηνοειδής παράγοντας : Είναι ένα γλυκολιπίδιο του κ.τ. Εντοπίζεται στη εξωτερική πλευρά του κ. τ. και επηρεάζει την διάταξη του βακτηρίου -long rod shape, σερπαντίνας.

- Αναστέλλει τα **πολυμορφοπύρρηνα**
- Ενεργοποιεί την παραγωγή **TNF** (tumor necrosis factor) από τα μακροφάγα και T λεμφοκύτταρα
 - χαμηλό πυρετό και ανορεξία με απώλεια βάρους
- Ευνοεί το σχηματισμό **κοκκιωμάτων** λόγω ενεργοποίησης **φλεγμονωδών κυτταροκινών**

Μόνο τα λοιμογόνα στελέχη μυκοβακτηριδίου έχουν cord factor

ΚΗΡΟΣ D

- Είναι ένα σύνθετο λιπίδιο και αποτελείται από το μόριο **LAM(lipoarabinomannan)**, σουλφατίδια και γλυκολιπίδια
- Προλαμβάνει την οξειδωτική έκρηξη μέσα στο φαγόσωμα
- Τα **σουλφατίδια και τα γλυκολιπίδια** βοηθούν την προσκόλληση του μυκοβακτηριδίου στα **μακροφάγα** και **αναστέλλουν** το σχηματισμό του **φαγολυσosώματος**

ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ

- Αποτελούν το **15%** του βάρους και είναι **διάσπαρτες** στο κ.τ.
- Διεγείρουν την **κυτταρική ανοσία** του ξενιστή
- Χρησιμοποιούνται ως αντιδραστήρια- κεκαθαρμένες πρωτεΐνες- στη **δερματική δοκιμασία** για την ανίχνευση της έκθεσης στο μικροοργανισμό

ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Μεταδίδεται με **σταγονίδια**(1-5μ) από μολυσμένο άτομο

Προσβάλλει συνήθως τους μέσους ή κάτω λοβούς



Λοιμογόνος δόση : 5-200 βακτήρια

< 10 βακτήρια (50%)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Έκθεση στο *M. tuberculosis* θα οδηγήσει
- - Απομάκρυνση του μικροοργανισμού
 - Φυσική ανοσία ή επίκτητη ανοσιακή απάντηση
 - Παραμονή του μικροοργανισμού

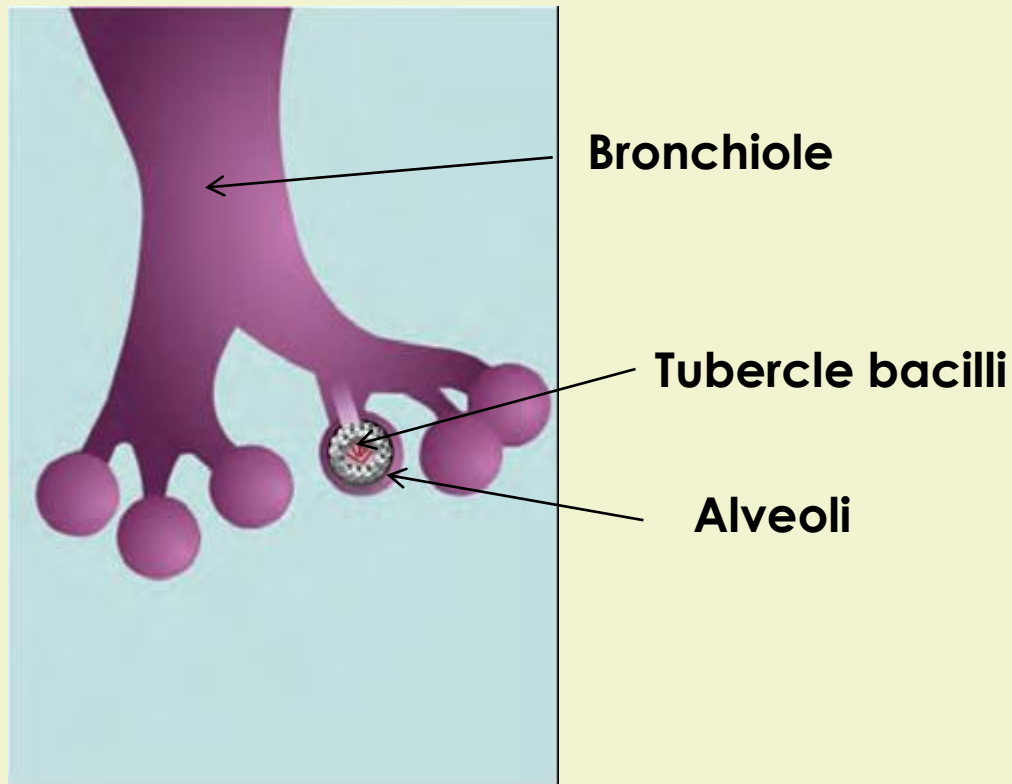
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



1. **Εισπνοή** με τα σταγονίδια του μυκοβακτηριδίου

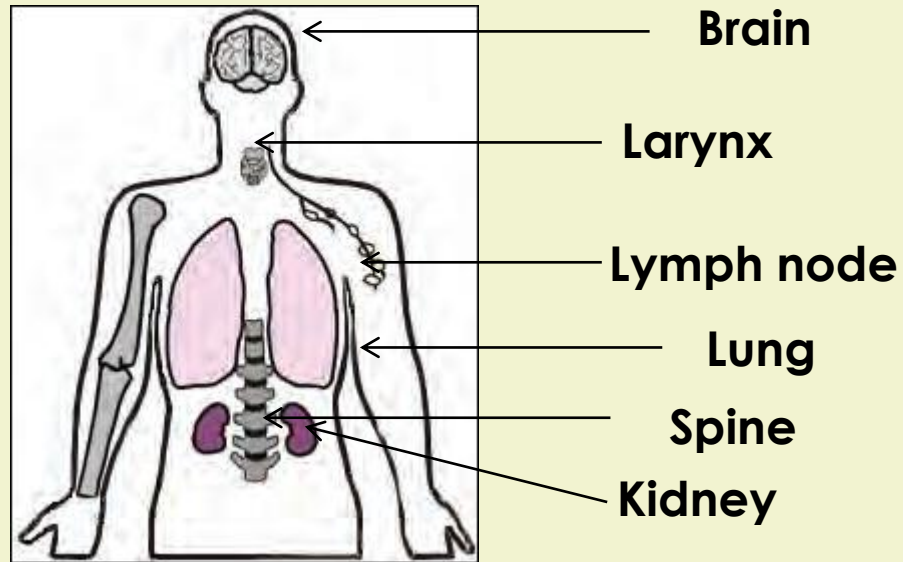
Είσοδος στους πνεύμονες-κυψελίδες

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



2. Πολλαπλασιασμός του μυκοβακτηριδίου στις κυψελίδες

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



3. Ένας μικρός αριθμός βακτηρίων εισέρχονται στην κυκλοφορία και μπορεί να εξαπλωθούν σε διάφορα όργανα.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



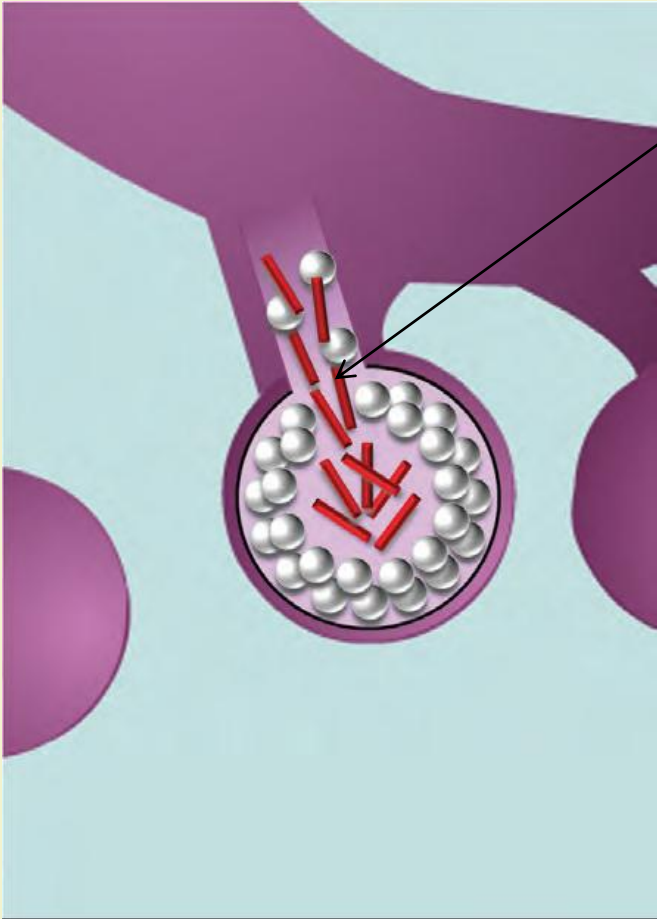
4. Μέσα σε **2-8 εβδομάδες** φαγοκυτταρώνουν και εγκλωβίζουν τα βακτήρια κοκκίωμα

Η λοίμωξη **ελέγχεται** από τους **αμυντικούς μηχανισμούς**



Λανθάνουσα λοίμωξη (**LTBI**)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



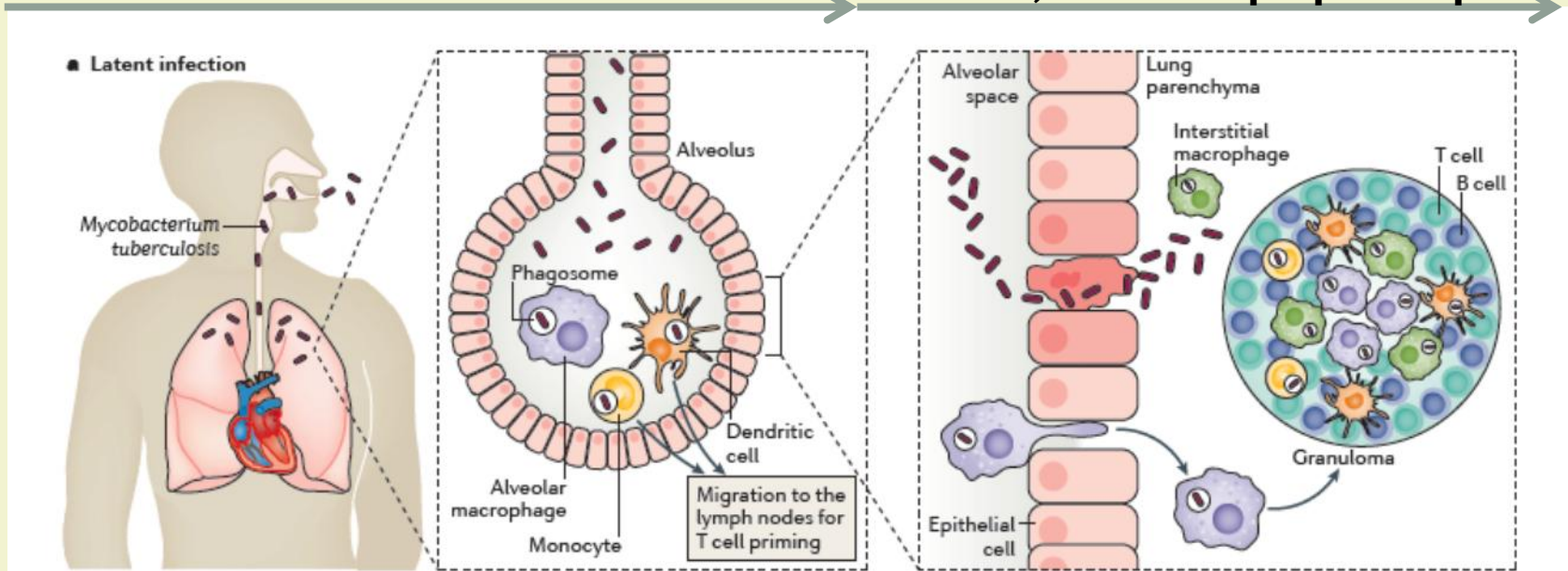
Αν το ανοσολογικό σύστημα **δεν μπορεί να ελέγξει** τον πολλαπλασιασμό του βακτηρίου τότε γίνεται **ρήξη** του κοκκιώματος και έχουμε πλέον τη **νόσο** (TB disease).

Αυτή η διεργασία μπορεί να γίνει σε **οποιοδήποτε όργανο** πνεύμονες, νεφροί, εγκέφαλος, μυελός

ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ

TST, IGRAs : αρνητικά

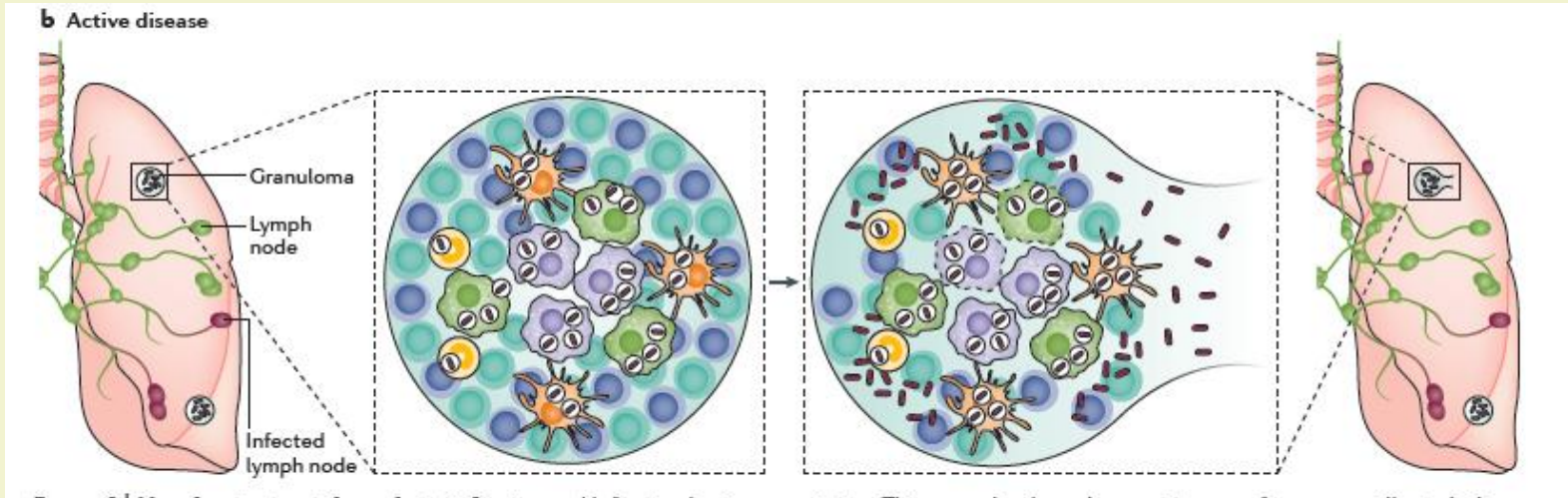
TST, IGRAs : αρνητικά ή θετικά



Το ανοσολογικό σύστημα σταματάει την εξάπλωση

Τα άτομα με LTBI φέρουν το *M. tuberculosis*, αλλά δεν νοσούν και δεν μολύνουν

ΕΝΕΡΓΟΣ ΛΟΙΜΩΞΗ



Το βακτήριο πολλαπλασιάζεται στο κοκκίωμα.

Το κοκκίωμα αν υπάρχει έντονος πολλαπλασιασμός αδυνατεί να περιορίσει τη λοίμωξη και εξαπλώνεται σε άλλα όργανα

Τα άτομα με TB νόσο είναι μολυσματικοί

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ-ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΒ

<u>Λανθάνουσα ΤΒ</u>	<u>Ενεργός ΤΒ</u>
Χωρίς συμπτώματα	<u>Συμπτώματα:</u> Βήχας>2 εβδ., Πόνος στο στήθος, απώλεια βάρους, πυρετός, ρίγη, ανορεξία, πτύελα, κούραση νυκτερινή εφίδρωση
Υγιής	Ασθενής
Δεν μεταδίδει	Μεταδίδει ΤΒ
Θετική ppd	Θετική ppd
Φυσιολογική α/φια	Παθολογική α/φια, θετική κ/α

ΕΞΕΛΙΞΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΤΒ ΝΟΣΟ

- **Χωρίς θεραπεία**
 - 5% των ατόμων θα αναπτύξουν νόσο **τον πρώτο χρόνο ή 2 χρόνια** μετά τη μόλυνση
 - 5% θα αναπτύξουν νόσο **σε κάποια φάση της ζωής τους**




Χωρίς θεραπεία 10% των ατόμων με **φυσιολογικό ανοσολογικό σύστημα** θα αναπτύξουν νόσο σε κάποια φάση της ζωής τους

ΕΞΕΛΕΙΞΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΤΒ ΝΟΣΟ

- Άτομα υψηλού κινδύνου
 - Άτομα HIV θετικά
 - Παιδιά κάτω των 5 ετών
 - Άτομα που λαμβάνουν ανοσοκαταστολή
 - TNF-antagonists, κορτικοειδή,
 - Άτομα με σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική ανεπάρκεια, λευχαιμία, καρκίνο πνεύμονα, καρκίνου κεφαλής και τραχήλου
 - Γαστρεκτομή

ΕΞΕΛΙΞΗ ΛΑΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΣΗΣ ΣΕ ΤΒ ΝΟΣΟ

Risk of Developing TB Disease

Risk Factor	Risk of Developing TB	Description
TB infection and no risk factors	 <p>About 10% over a lifetime</p>	For people with TB infection, no risk factors , and no treatment, the risk is about 5% in the first 2 years after infection and about 10% over a lifetime.
TB infection and diabetes	 <p>About 30% over a lifetime</p>	For people with TB infection and diabetes , and with no treatment, the risk is three times as high, or about 30% over a lifetime.
TB infection and HIV infection	 <p>About 7% to 10% PER YEAR</p>	For people with TB infection and untreated HIV infection and with no LTBI treatment, the risk is about 7% to 10% PER YEAR, a very high risk over a lifetime.

Exposure to an Infectious Case of TB

Initial Infection

Hypersensitivity Reactions

Develop resistance

~5%

~95%

Primary Disease

Latent TB Infection

~5%

~90%

Reactivation TB

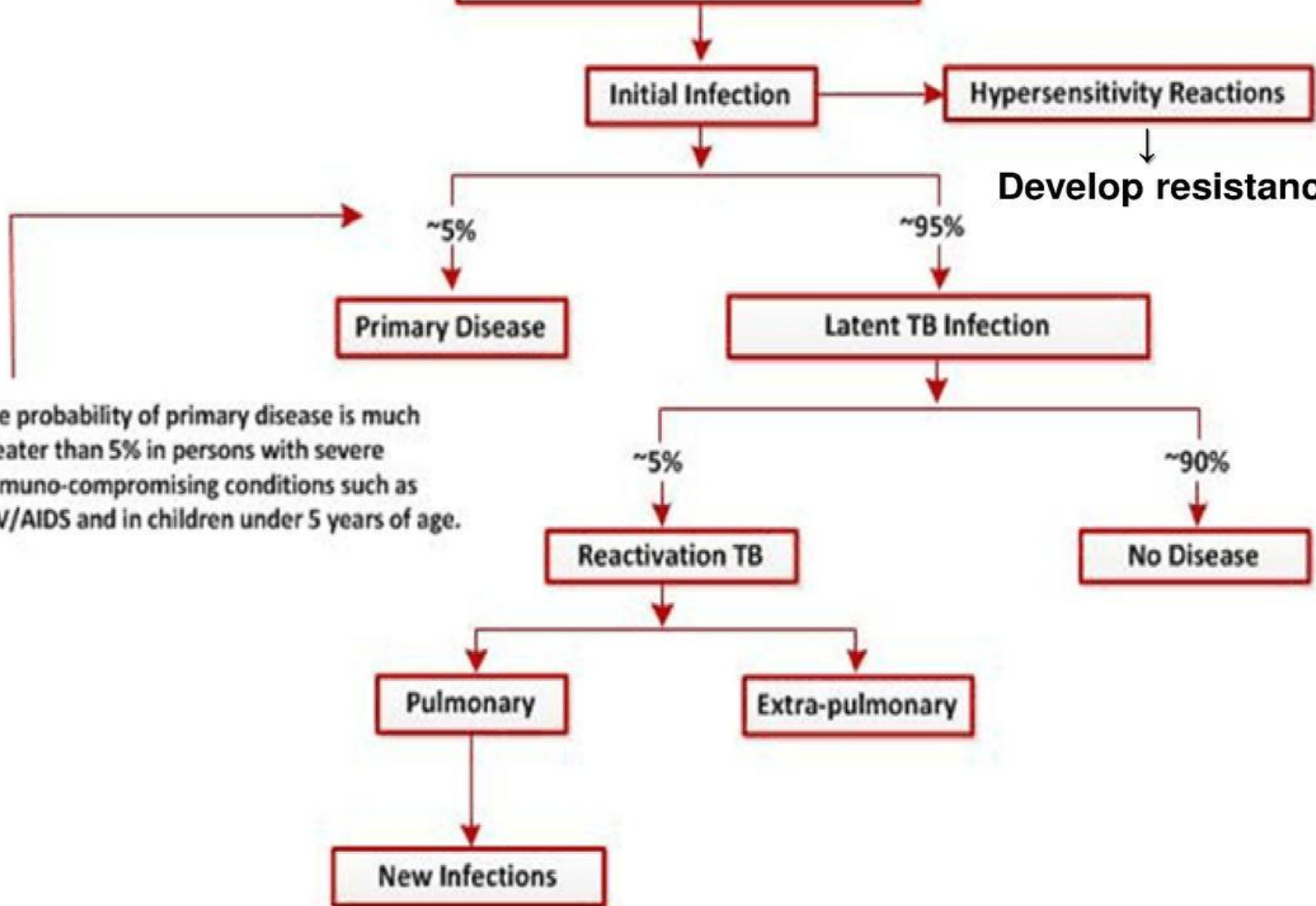
No Disease

Pulmonary

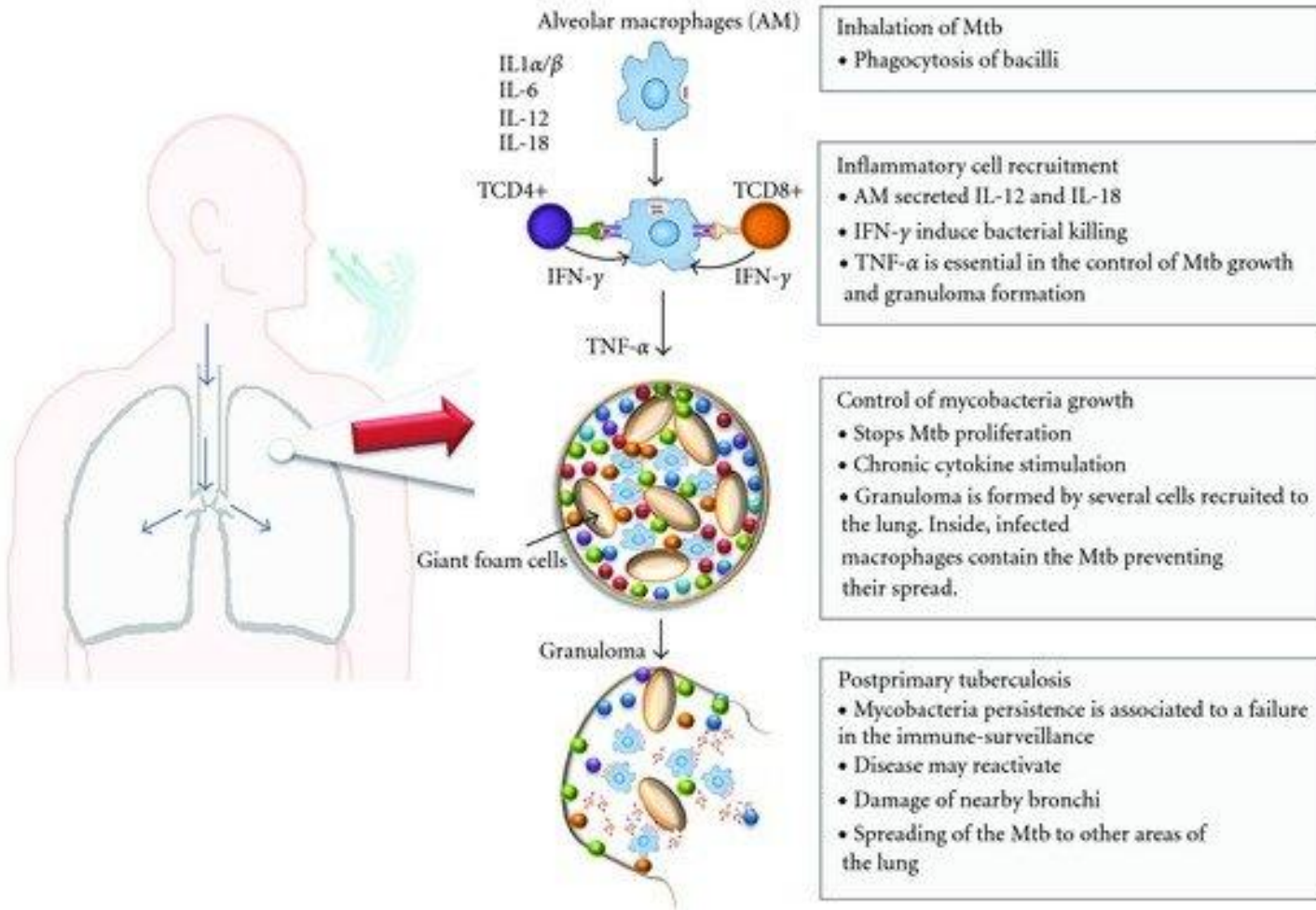
Extra-pulmonary

New Infections

The probability of primary disease is much greater than 5% in persons with severe immuno-compromising conditions such as HIV/AIDS and in children under 5 years of age.



ΤΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΣΤΗΝ ΤΒ ΛΟΙΜΩΞΗ



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

- Κλινικές μορφές φυματίωσης:
 - Πνευμονική φυματίωση
 - Εξωπνευμονική φυματίωση
 - Ο βάκιλος της φυματίωσης μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο ή ιστό.
 - Τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι εκείνα που έχουν **μεγάλη οξυγόνωση και αιμάτωση.**

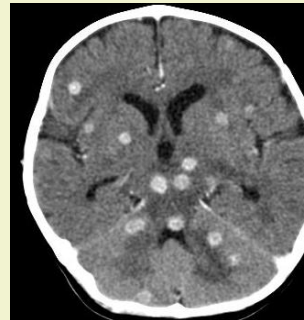
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- Πνεύμονες στο 85% των περιπτώσεων
 - Παρεγχυματική νόσος
 - Λεμφαδενίτιδα
 - Πλευρίτιδα
 - Κεχροειδής Φυματίωση

ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

- **Εξωπνευμονική ΤΒ**

- Λάρυγγας
- Λεμφαδένες
- Υπεζωκότας
- ΚΝΣ
- Νεφροί
- Οστά-αρθρώσεις



- **Διάσπαρτες εστίες μετά από αιματογενή διασπορά**

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΤΒ ΝΟΣΟΥ

Απώλεια βάρους



Βήχας > 2
εβδομάδες



Πόνος στο
στήθος

Αιμόπτυση

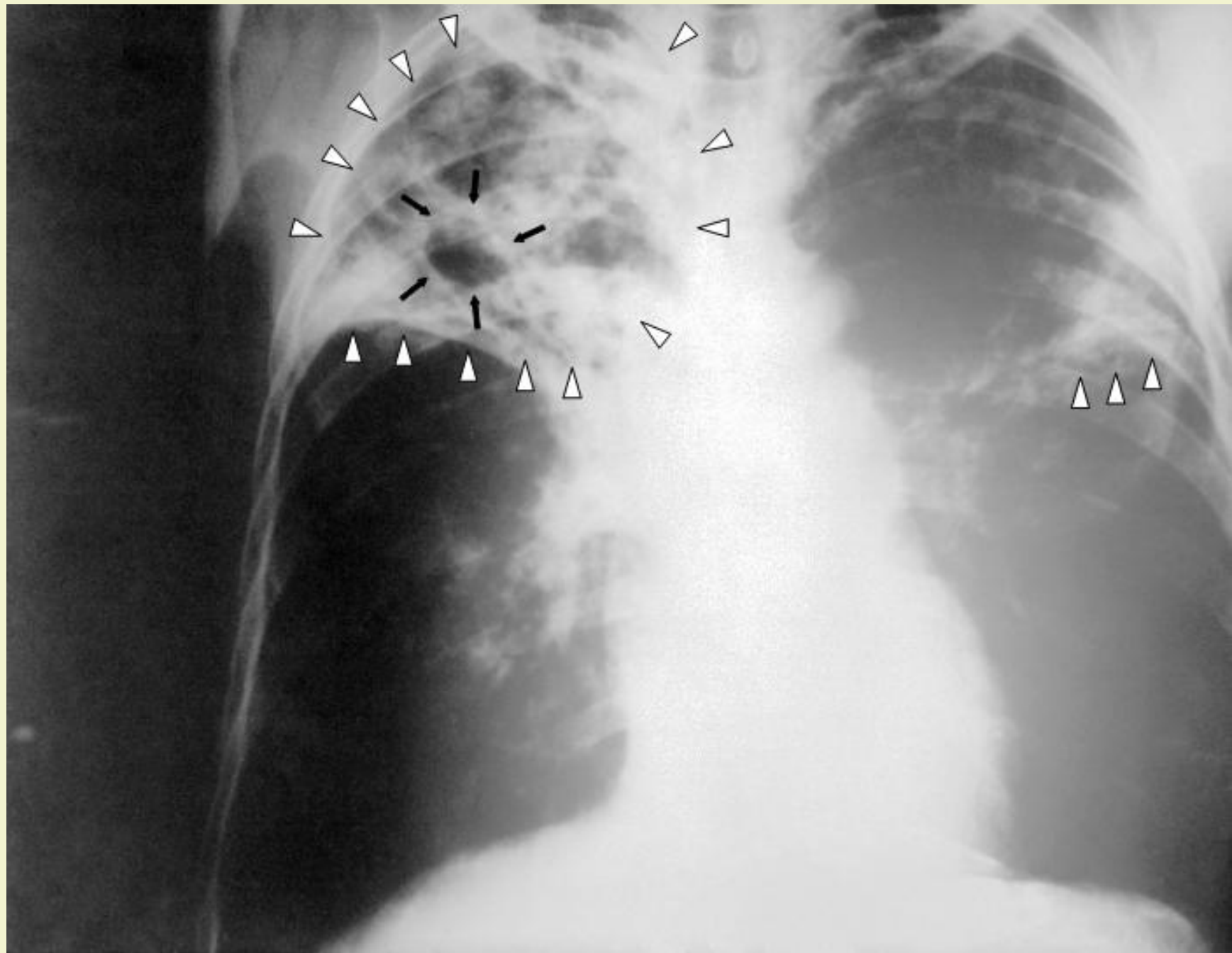
Νυκτερινή
εφίδρωση



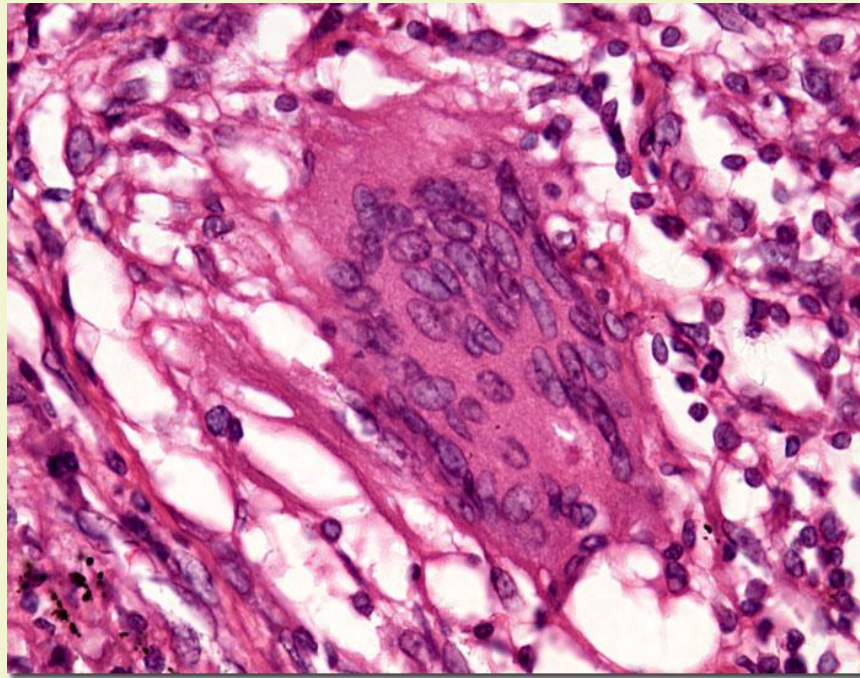
Πυρετός

Αδυναμία,
κόπωση





TUBERCULOSIS

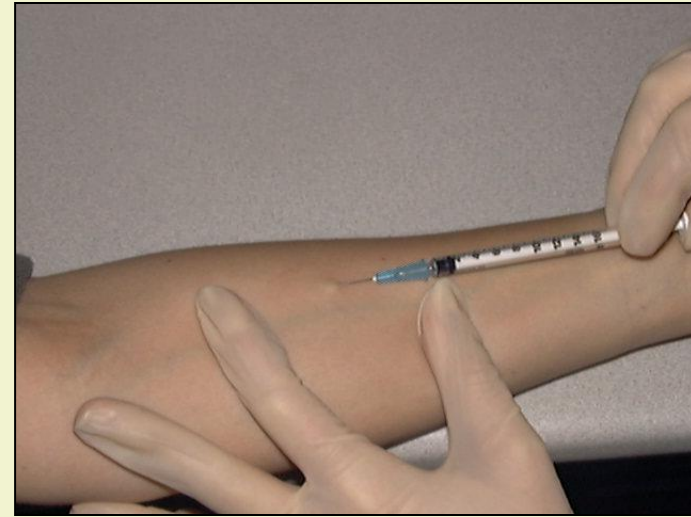


ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Ιστορικό
- Φυσική εξέταση
- **PPD δερματοαντίδραση Mantoux**
- **Ακτινογραφία θώρακος**
- **Ανεύρεση του βακτηρίου**

ΔΕΡΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΑΝΤΟΥΧ

- 0.1 mL των 5-TU από διάλυμα **purified protein derivative (PPD)** ενδοδερμικά
- Δεν είναι μολυσματικό



Έλεγχος σε 48-72 ώρες



Figure 2. Correct measure of reaction to the tuberculin skin test.

ΤΙ ΔΕΙΧΝΕΙ ΤΟ TEST?



- Αν κάποιος έχει MTB
- Αν έχει ενεργό νόσο.
- Αν έχει κάνει εμβόλιο (BCG)

Δερματοαντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου

Αδυναμία διαχωρισμού ενεργού TB από λανθάνουσα

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ:

Cut-off θετικό σε άτομα υψηλού κινδύνου

≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
HIV θετικοί Πρόσφατη επαφή TB Rx με εκδηλώσεις TB - Μεταμοσχευμένοι Ανοσοκατεσταλμένοι	Μετανάστες από ενδημικές χώρες Χρήστες ενδ. ουσιών Εργατικό δυναμικό σε χώρους υψηλού κινδύνου - πυριτίαση, Διαβήτης, ΧΝΑ, καρκίνος, λευχαιμίες	Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου



Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίδραση PPD

Αντίδραση	Αίτια
Ψευδώς θετική	Άλλα mycobacteria
	BCG εμβολιασμός
Ψευδώς αρνητική	Ανεργία
	Πρόσφατη TB λοίμωξη
	Μικρή ηλικία (< 6 μηνών)
	Εμβολιασμός με ζώντα ιό
	Βαριά TB

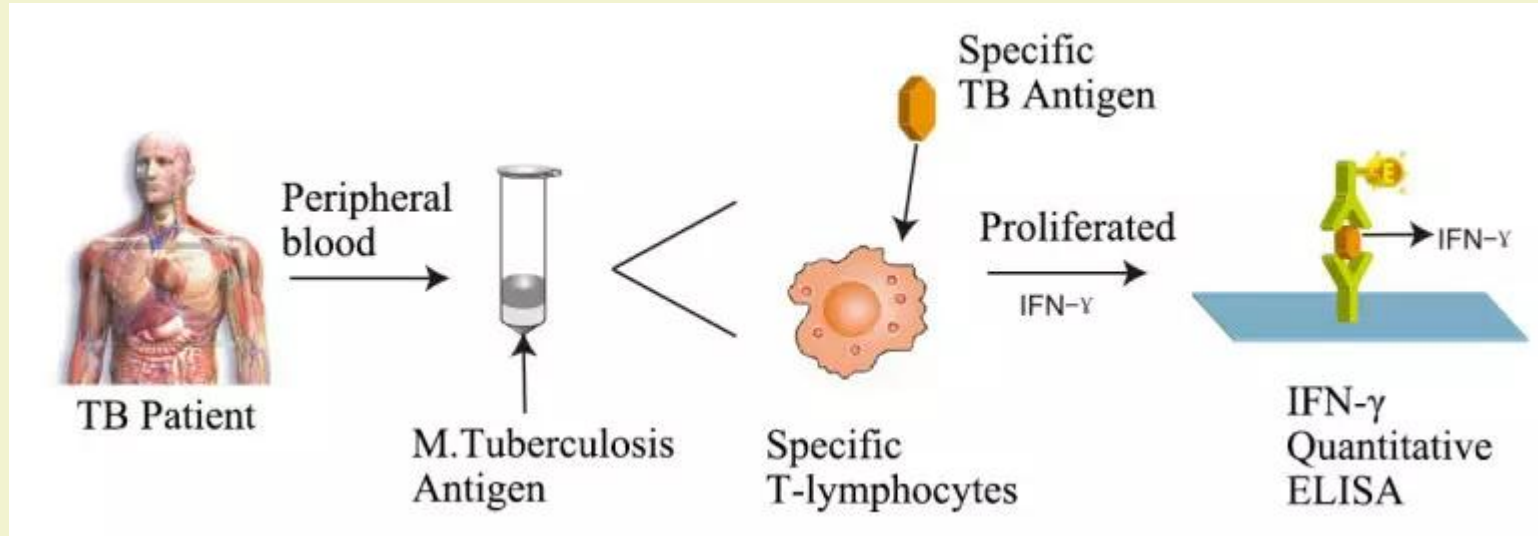
ΠΟΙΟΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΛΕΓΧΟΝΤΑΙ;

- Άτομα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη **HIV**
- Άτομα που **συμβιώνουν** με ασθενείς με TB
- Χρήστες **ενδοφλεβίων** ουσιών
- **Μετανάστες** από χώρες όπου ενδημεί η νόσος
- Άτομα που ζουν σε **κακές συνθήκες**
- **Ιατρικό** και **νοσηλευτικό** προσωπικό

ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ: INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAYS (IGRAS)

- Οι δοκιμασίες παραγωγής ιντερφερόνης- γ (δοκιμασίες IGRAs) βασίζονται στην απελευθέρωση ιντερφερόνης- γ από ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα ως απάντηση στα ειδικά αντιγόνα του *M.tuberculosis* (MTB).
- Το **QuantiFERON** χρησιμοποιεί 3 μυκοβακτηριακά αντιγόνα τα οποία είναι κωδικοποιημένα σε ειδική RD1 περιοχή του μυκοβακτηριακού γενώματος
 - **ESAT-6** (Early Secretory Antigenic Target-6),
 - **CFP-10** (Culture Filtrate Protein-10)
 - **TB-7** (p4).
- Η περιοχή απουσιάζει στα στελέχη *M.bovis* και στα περισσότερα άτυπα μυκοβακτηρίδια, με εξαίρεση το *M.marinum*, *M.kansasii*, *M.szulgai*.
- Οι IGRAs προσδιορίζουν
 - είτε τη ποσότητα της ιντερφερόνης- γ (μεθοδολογία Quantiferon)
 - είτε τον αριθμό των Τ-λεμφοκυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη- γ (μεθοδολογία T-SPOT).

INTERFERON-GAMMA RELEASE ASSAYS (IGRAS)



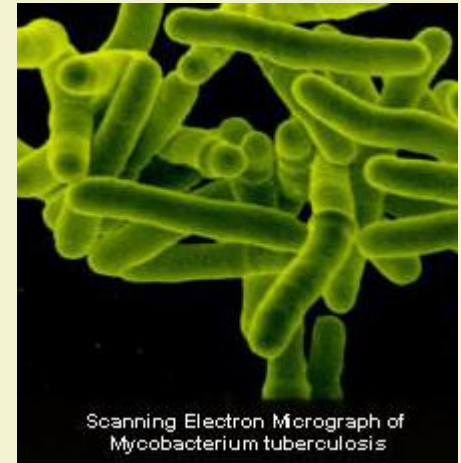
Ενδεικτικό λοίμωξης : >1.5 IU

Αυξημένος κίνδυνος λανθάνουσας TB: >15 έως 30 IU

Λανθάνουσα TB: >30 IU

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Δείγματα αναπνευστικού συστήματος
- Ούρα
- Αίμα
- Υλικά βιοψίας και δερματικές βλάβες
- Υγρά σώματος, φυσιολογικά “στείρα”.



Scanning Electron Micrograph of
Mycobacterium tuberculosis

ΚΑΤΑΛΛΗΛΑ ΔΕΙΓΜΑΤΑ

- Πτύελα : 3-5 πρωινά δείγματα (4⁰ C)
- Ούρα : 3-5 πρωινά δείγματα (4⁰ C)
- Βρογχικά εκπλύματα : > 20 ml
- ΕΝΥ: 4-7 ml

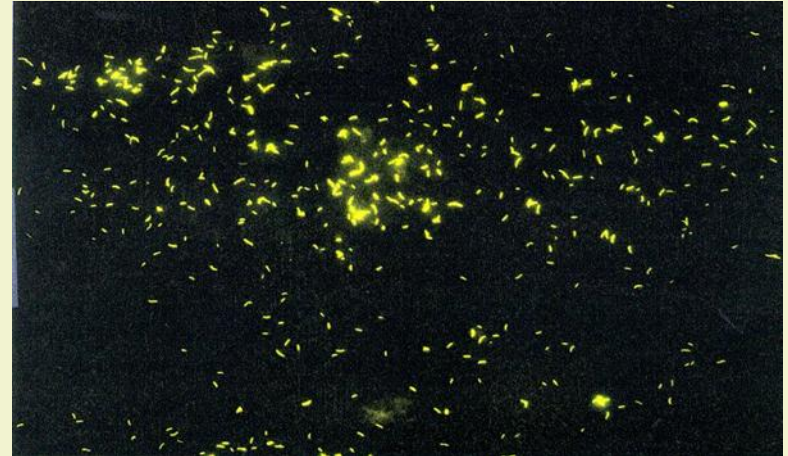
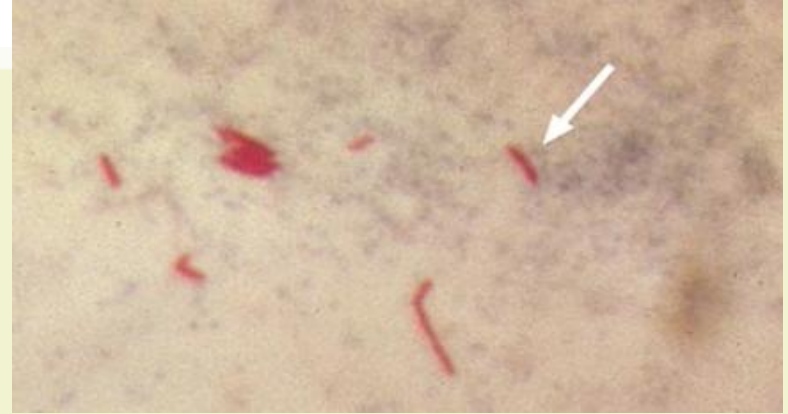


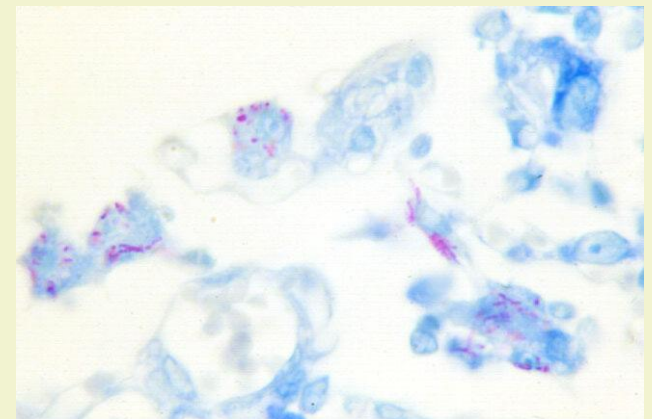
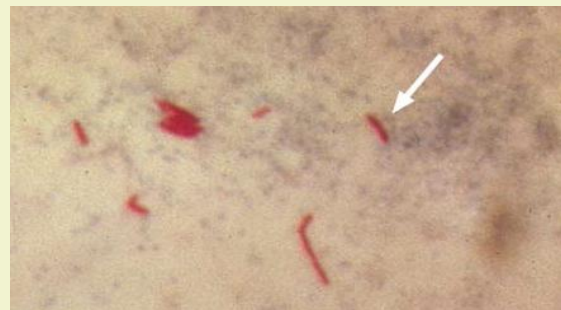
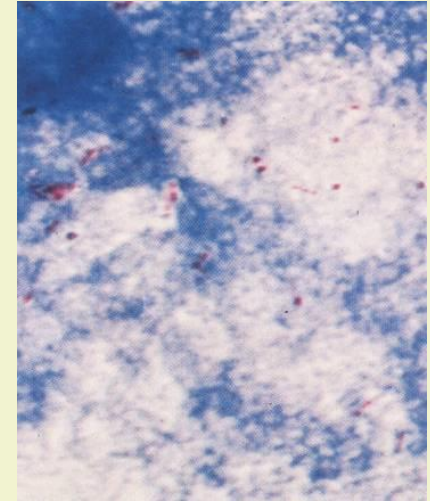
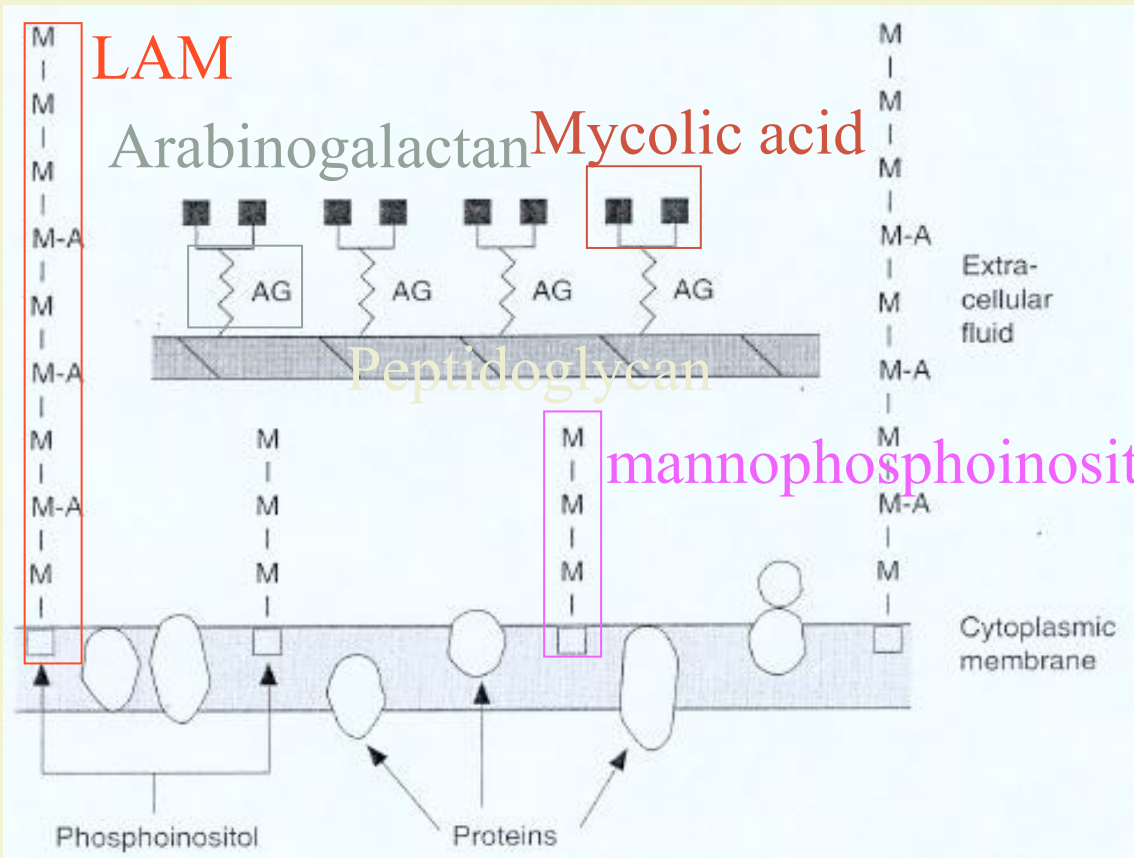
ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΩΝ

- Υγρά “στείρα” : άμεσος εμβολιασμός
- Δείγματα αναπνευστικού- ούρα: ρευστοποίηση
 - Ρευστοποίηση-συμπύκνωση
 - Μέθοδος — Petroff, NALC/NaOH
 - Φυγοκέντρωση
 - Τεχνική-χρόνος-vortex
- Βαμβακοφόροι στυλεοί : άμεσος εμβολιασμός

ΑΜΕΣΟ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΜΑ

- Χρώση Ziehl Neelsen
- Χρώση Kinyoun
- Χρώση φθορίζουσα auramine O.
- Αξιολόγηση :
 - Ειδικότητα $\geq 99 \%$
 - Ευαισθησία 25 – 75 %
- Θετικό αποτέλεσμα αν στο δείγμα υπάρχουν
> 650cfu/250 ml





ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κανένα	Αρνητική για οξεάντοχα και αλκοολάντοχα βακτήρια
1-2/300 πεδία	(+) 2 ^ο δείγμα
1-9/100 πεδία	Θετική 1+
1-9/10 πεδία	2+
1-9/1 πεδίο	3+
>9/ πεδίο	4+

ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ

- **Θρεπτικά υλικά:**
 - **Loewenstein-Jensen.** Middlebrook 7H10, 7H11, Broth 7H9
 - L-J: αυγά, πουρές πατάτας, γλυκερόλη, άλατα, πράσινο του Μαλαχίτη
- **Χρόνος επώασης : 7- 8 εβδομάδες.**
 - Επώαση σε 37°C, σε ατμόσφαιρα 10% CO₂
- **Ταυτοποίηση** σε γένος και είδος : 2-4 εβδομάδες.
- **Υγρά Υλικά:** Ημι- εως και πλήρως αυτοματοποιημένα συστήματα:
 - BACTEC 460 και 9000 MB, MGIT 960 (Becton Dickinson), ESP II System (Trek Systems), BacT/ALERT (Biomerieux), MB Redox (Biotest)
 - Μέσος χρόνος ανίχνευσης (+) ΜβΦ καλλιιεργειών : 9-14 ημέρες

ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ

- **ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ ΦΑΙΝΟΤΥΠΙΚΗ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ**

- Βέλτιστη θερμοκρασία ανάπτυξης, χρόνος ανάπτυξης αποικιών, παραγωγή χρωστικής, μορφολογία αποικιών, βιοχημικές δοκιμασίες
 - Παρατεταμένος χρόνος λήψης αποτελέσματος

- **ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΜΕ ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥΣ**

- Υβριδισμός νουκλεϊκών οξέων
- PCR και υβριδισμός
- προσδιορισμός αλληλουχίας γονιδίων (16S rRNA, hsp65) ή PCR-RFLP

ΑΜΕΣΗ ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΟ ΚΛΙΝΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ

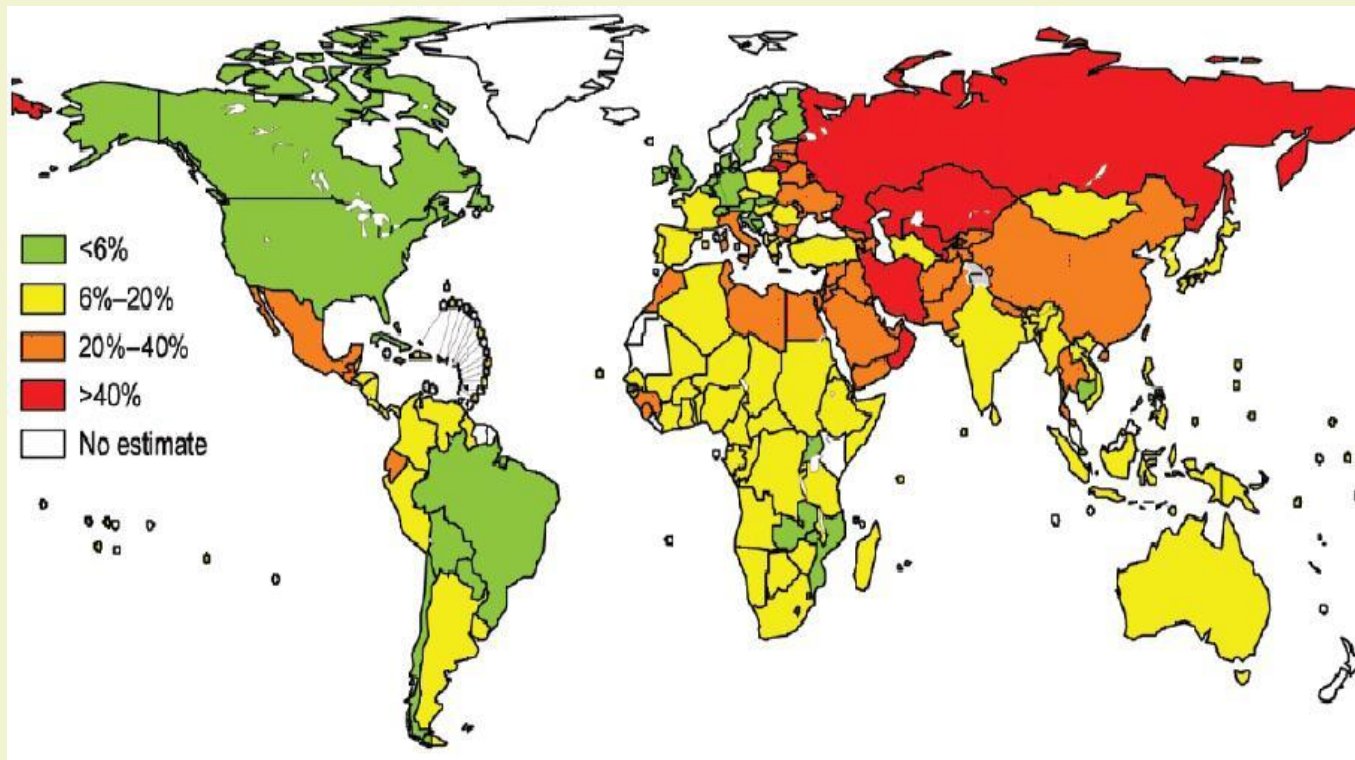
- **Μέθοδοι πολλαπλασιασμού νουκλεϊκών οξέων - PCR**
 - **Ευαισθησία:** εύρος 75-85% (σε δείγματα αναπνευστικού)
 - πάντα μικρότερη από αυτήν της καλλιέργειας
 - **Ειδικότητα:** > 95%
- Παρέχει μόνον προκαταρκτικά αποτελέσματα
- Μεγάλο κόστος (εφαρμογή μόνο σε επιλεγμένα δείγματα)
- Ποτέ δεν παραλείπεται η καλλιέργεια
 - - διότι θέτει την οριστική διάγνωση
 - - διότι απαιτείται για τη διενέργεια του ελέγχου αντοχής

Η ΕΠΙΦΟΒΗ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ

- **Στελέχη MDR (MultiDrug Resistant)**
 - Ταυτόχρονη αντοχή σε **INH και RIF** (με ή χωρίς R σε άλλα Φάρμακα 1ης εκλογής)
- **Στελέχη XDR (Extensively Drug Resistant)**
 - MDR
 - Επιπλέον R-σε οποιαδήποτε κινολόνη
 - Επιπλέον R-σε 1 τουλάχιστον από τα **3 δευτερεύοντα ενέσιμα** (αμικασίνη, καναμυκίνη, καπρεομυκίνη)

MULTIDRUG RESISTANT TUBERCULOSIS

- **MDR-TB** : Αντοχή σε **RMP** και **INH**
- **XDR**: αντοχή σε RMP και INH και 2^{ης} γραμμής

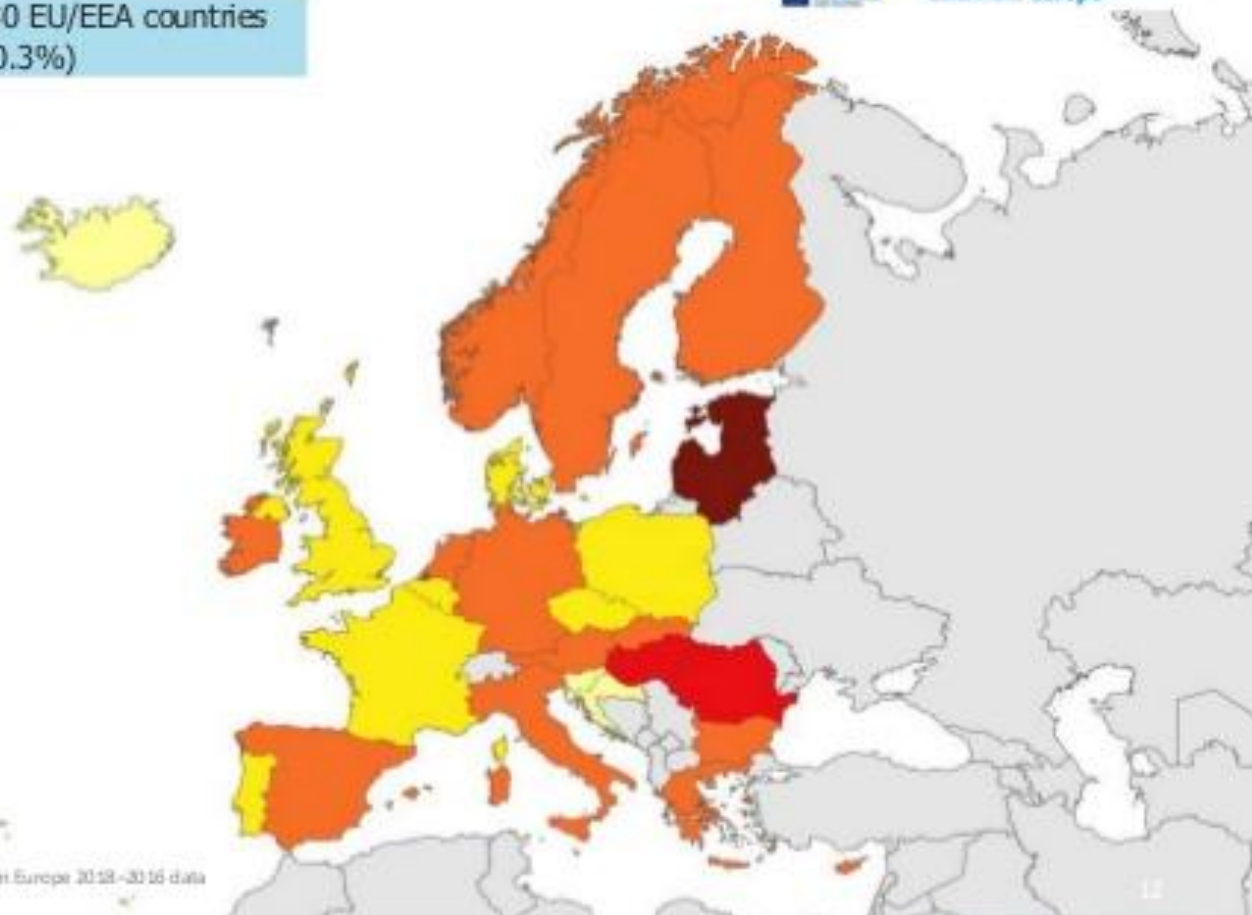


Multidrug-resistant TB (MDR TB), EU/EEA, 2016



1 322 MDR TB cases notified in 30 EU/EEA countries
3.7% of all TB cases (range 0–20.3%)

Proportion of cases



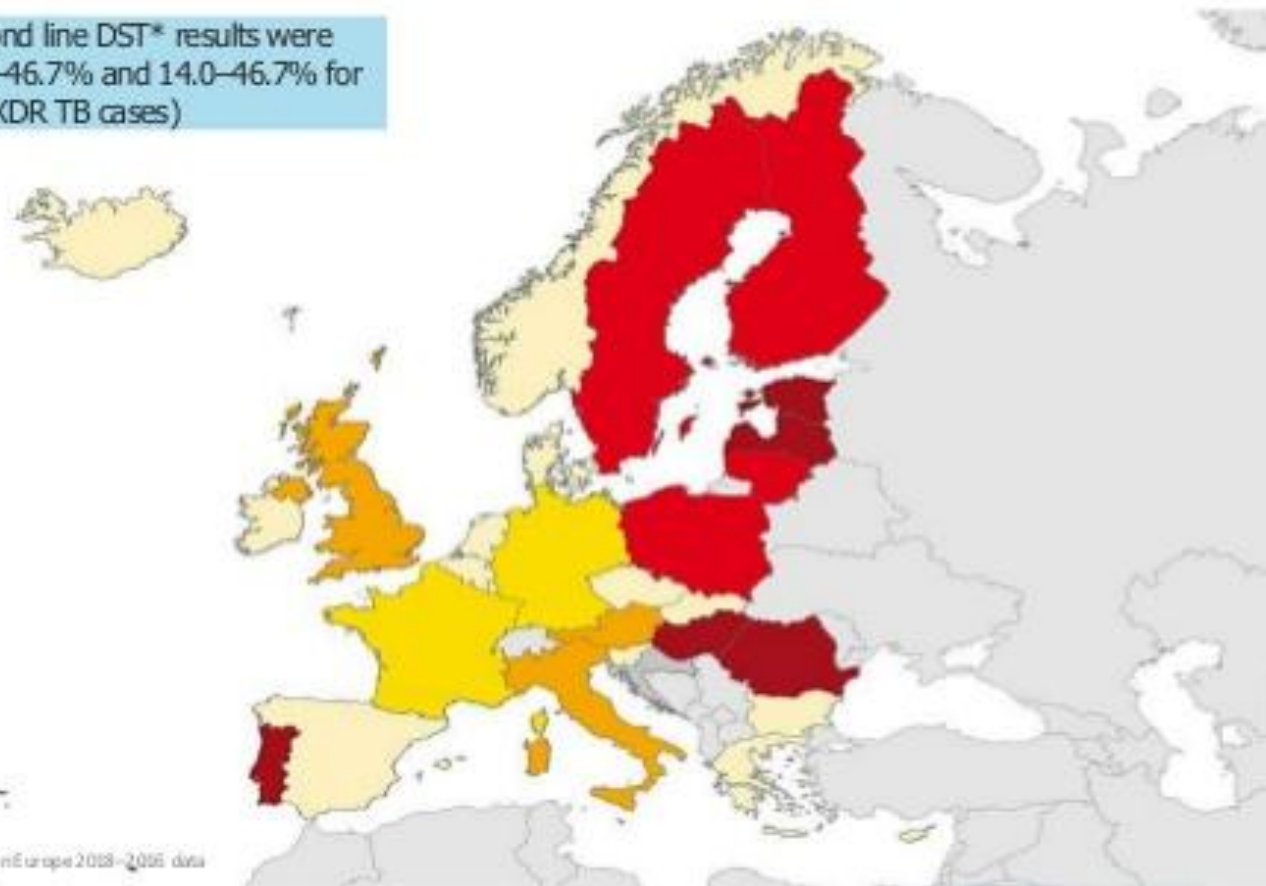
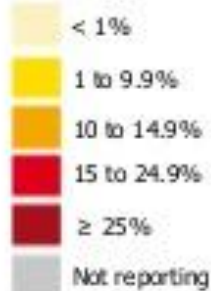
Source: ECDC/WHO (2018). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018–2016 data

Extensively drug-resistant TB (XDR TB), EU/EEA, 2016



20.1% of MDR TB cases with second line DST* results were extensively drug-resistant (range 0–46.7% and 14.0–46.7% for countries reporting more than five XDR TB cases)

Proportion of MDR TB cases



* DST – drug susceptibility test

Source: ECDC/WHO (2018). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018–2016 data

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

- Τα περισσότερα Μβ ανθεκτικά σε “κοινά” αντιμικροβιακά

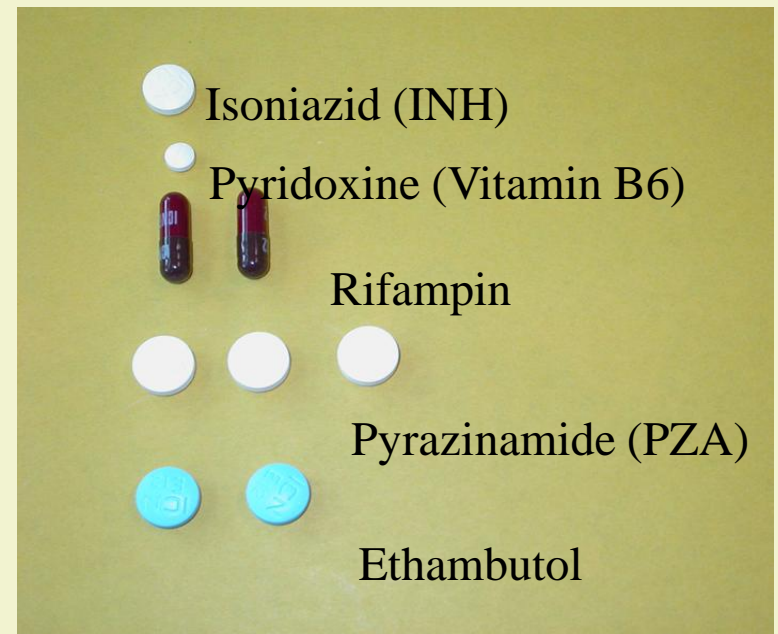
- **Αντιφυματικά 1ης εκλογής**

- Ισονιαζίδη (INH)
- Ριφαμπικίνη (RIF)
- Πυραζιναμίδη (PZA)
- Εθαμβουτόλη (EMB)
- Στρεπτομυκίνη (SM)

- Χορήγηση συνδυασμού Φαρμάκων

- Μακροχρόνια χορήγηση θεραπείας

- **Εφαρμογή Directly Observed Therapy (DOT).**



Summary of the standard empirical regimens for treatment of TB (WHO, 2016)

Treatment	Drugs	Treatment duration
Drug-susceptible TB	Isoniazid (INH) Rifampicin (RIF) Pyrazinamide (PZA) Ethambutol (EMB)	6-month regimen: 2 months intensive phase (HRZE) 4 months continuation phase (HR)
MDR-TB	A fluoroquinolone (FLQ) (group A): levofloxacin, moxi, - An injectable drug (group B): amikacin (AMK), capreomycin (CAP), kanamycin (KAN), streptomycin (STR) -At least two drugs (group C): ethionamide/prothionamide, cycloserine, linezolid, clofazimine - -ZA (group D1)	20-month regimen: -8 months intensive phase - -12-18 months continuation phase
MDR-TB short regimen	A FLQ (group A): MFX (or GFX) An injectable drug (group B): KAN - Two drugs (group C): PTO and clofazimine - High-dose INH, PZA, and EMB (group D1)	9-12-month regimen : - 4 months intensive phase - 5 months continuation phase

ΠΡΟΛΗΨΗ-ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ

- Χορήγηση BCG στα βρέφη ? (Bacillus Calmette Guerin: εξασθενημένο *M. bovis*)
- Αποτελεσματικότητα στη παιδική TB ~ 80%
- Γενικότερα αποτελεσματικό; Αμφίβολο!
- Μείωση της συχνότητας εξωπνευμονικών εντοπίσεων
- Θετική pprd (όχι 5-10 χρόνια μετά)

ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

- Σε **ασθενείς HIV –θετικούς**
 - Αν CD4 <100 κυττ./ml
- Σε **οικογένειες** με ασθενή με TB λοίμωξη
- **Θετική ppr** σε άτομο <35 ετών
- **Θετική ppr** σε άτομα με ανοσοκαταστολή

MYCOBACTERIA OTHER THAN TUBERCULOSIS-MOTT ή NTM

ΠΝΕΥΜΟΝΑΣ

M avium complex

M kansasii

M xenopi

M abscessus

M malmoense

M fortuitum

M celatum

M asiaticum

M sulgai

ΜΑΛΑΚΑ ΜΟΡΙΑ/ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ

M marinum

M ulcerans

M fortuitum

M abscessus

M chelonae

M avium complex

M kansasii

M malmoense

M terrae

ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ

M avium complex

M kansasii

M chelonae

M abscessus

M haemophilum

M genavense

M scrofulaceum

M celatum

M simiae

M malmoense

ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ

M avium complex

M scrofulaceum

M malmoense

M genavense

ΜΟΤΤ

- Αίτιο λοιμώξεων σε ανοσοανεπαρκείς ασθενείς
- Δεν μεταδίδονται από άνθρωπο σε άνθρωπο
-
- Δεν προξενούν νόσο σε υγιείς
- Πλέον συχνά: *M. avium*
- Τα άλλα είδη: σπάνια

M. avium- M. intracellulare complex (*M. avium*)

- **Ασθενείς non-AIDS**
 - σπάνια λοίμωξη
- **AIDS**
 - ευκαιριακές λοιμώξεις συχνά
- **πολυαντοχή**

M. AVIUM- M. INTRACELLULARE COMPLEX

- **Ανοσοεπαρκή άτομα**
 - **Ηλικιωμένοι άνδρες καπνιστές**
 - Βραδέως αναπτυσσόμενη νόσο
 - **Ηλικιωμένες γυναίκες μη καπνίστριες –sdr Lady Windermere**
 - Εμφάνιση όζων και βρογχιεκτασίες
 - Χρόνια καταστολή του βήχα
- **Μονήρες πνευμονικό οζίδιο**

MYCOBACTERIA ΚΑΙ AIDS

- Το *M. avium* είναι λιγότερο λοιμογόνο από το *M. tuberculosis*
- Το πιο **συχνό** μυκοβακτηρίδιο στις αναπτυγμένες χώρες σε ασθενείς με AIDS
 - Στις αναπτυσσόμενες το *M. tuberculosis*
 -
- *M. avium* προσβάλλει αν:
 - ο αριθμός των CD4 μειώνεται πολύ
 - Η νόσος είναι γενικευμένη και δεν φείδεται κανενός οργάνου
 - Τεράστιος αριθμός μυκοβακτηριδίων στους ιστούς

ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ AIDS

- Συστηματική νόσο
- Δερματικές βλάβες- λεπρωματώδεις



M. BOVIS

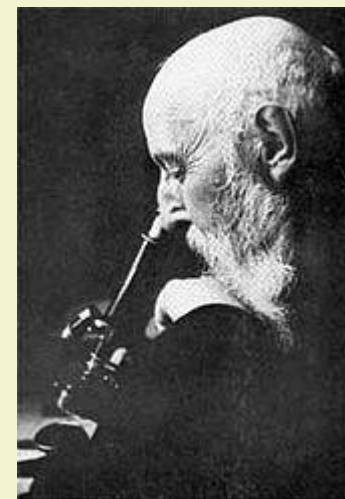
- Μετάδοση από τα **βοοειδή**
- **Θετική** αντίδραση ppd
- **Σπάνια** προξενεί νόσο στον άνθρωπο

MYCOBACTERIUM LEPRAE
M. LEPROMATOSIS???



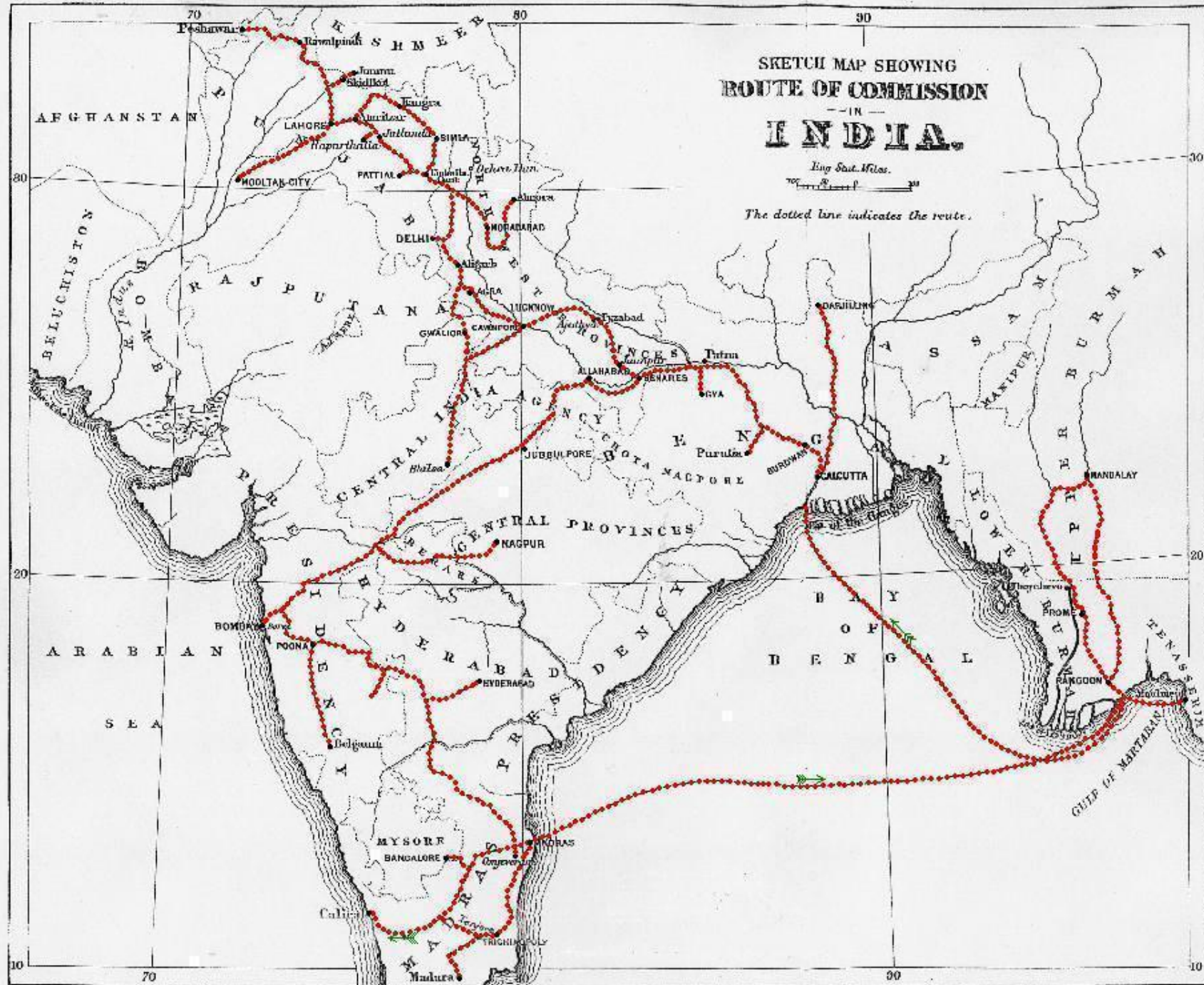
ΝΟΣΟΣ HANSEN - *M. LEPRAE*

- Έχει περιγραφεί από το 600 π.Χ.
- Ανακαλύφθηκε το **1873** από το Νορβηγό **Gerhard Armauer Hansen**
- **Τροπικές** και **υπό ανάπτυξη χώρες**
- **U.S.A-100** νέα περιστατικά ανά έτος
- Μόλυνση μετά από **μακρόχρονη επαφή** με νοσούντα, δήγμα εντόμου, θηλασμός.



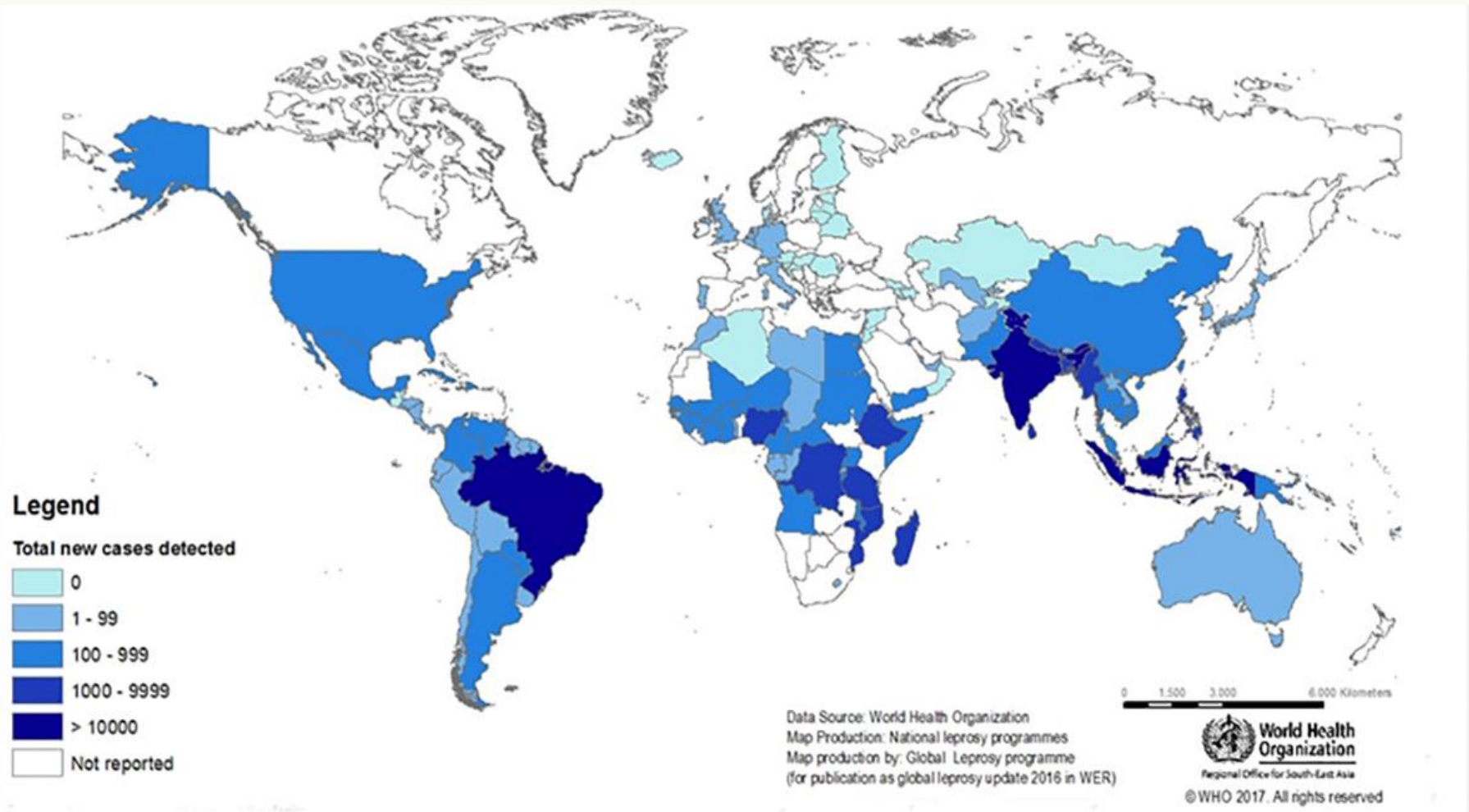
ΝΟΣΟΣ HANSEN ΣΗΜΕΡΑ!

- **2009 : 244.796** νέα περιστατικά
- **2010 : 211.903** περιστατικά
 - 54% στην Ινδία
 - 15% στη Βραζιλία.
- Μεταξύ των νέων περιστατικών το 55% είναι πολυβακτηριακά και το 9% σε παιδιά.



ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΥΓΕΙΑΣ: 2016

GEOGRAPHICAL DISTRIBUTION OF NEW LEPROSY CASES, 2016. COURTESY OF WHO. 210 000 ΝΕΑ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΕΤΗΣΙΩΣ

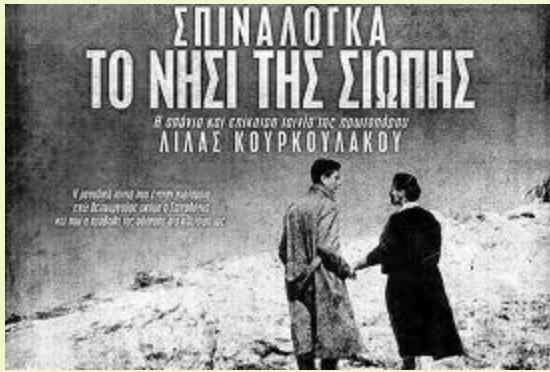


2018 : 208,619 new cases of leprosy were reported from 127 countries



Ελλάδα spina lunga

1905-1957

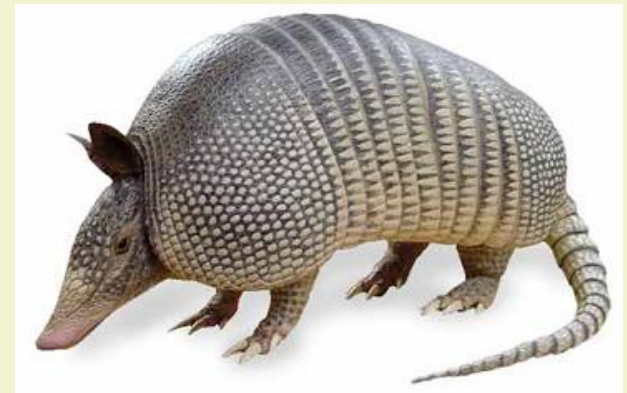


ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ....

- **Σποραδικά κρούσματα**
 - Μετανάστες
- Ορισμένα χωριά της Β. Ελλάδας
- Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (Στεφάνου Δ., Λεβειδιώτου Σ)
 - **1982-1993: 15 περιστατικά**
 - 3 περιστατικά φυματιώδης μορφή
 - 2 περιστατικά ενδιάμεση μορφή
 - 10 περιστατικά λεπροματώδης

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

- *M. leprae*: είναι αερόβιο, ακίνητο, αναπτύσσεται σε 37°C, και σε pH7.
- Προσβάλλει τα κύτταρα Schwann
- Δεν καλλιεργείται σε τεχνητά θρεπτικά υλικά, μόνον σε πέλμα ποντικού
- Χρόνος γενεάς : 14 ημέρες
- Χρόνος επώασης : 3-10 έτη
- Προξενεί νόσο σε....



ΝΟΣΟΣ HANSEN

- **Χρόνια κοκκιωματώδης νόσος με αργή εξέλιξη**
- Μετάδοση με σταγονίδια (ρινικός βλεννογόνος)
- Χρόνος επώασης **3-10 χρόνια**
- Περιορίζεται στα πλέον **ψυχρά μέρη** του σώματος:
 - δέρμα, μύτη, ανώτερο αναπνευστικό.
- Σπάνια σε εγκέφαλο, ήπαρ, σπλήνα, νεφρούς, οστά.
- Προσβάλλει περιφερικά νεύρα (κύτταρα Schwann-απομυελίνωση).

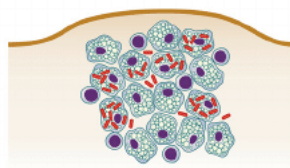
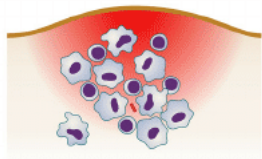
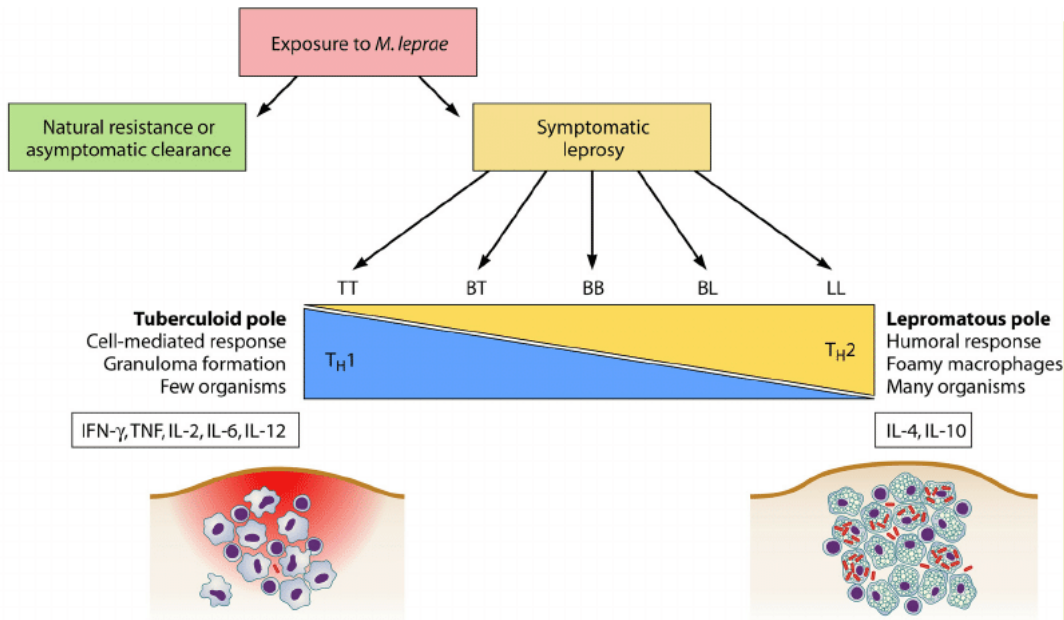
ΟΡΙΣΜΟΣ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΛΕΠΡΑΣ



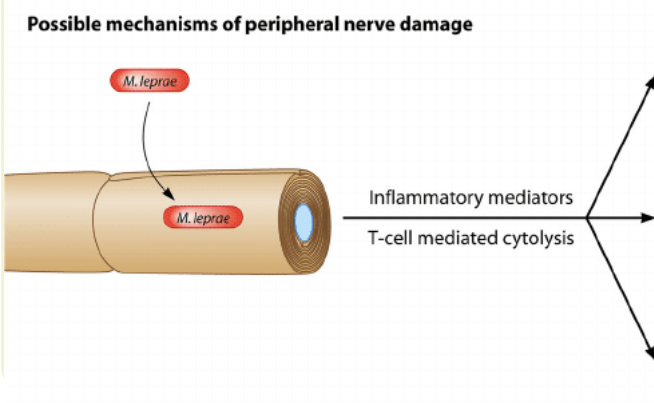
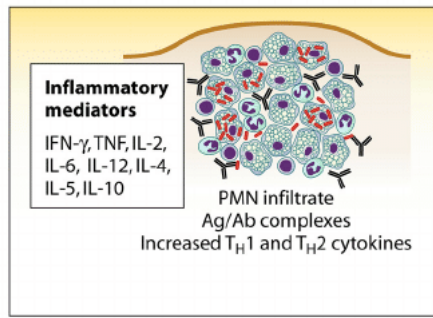
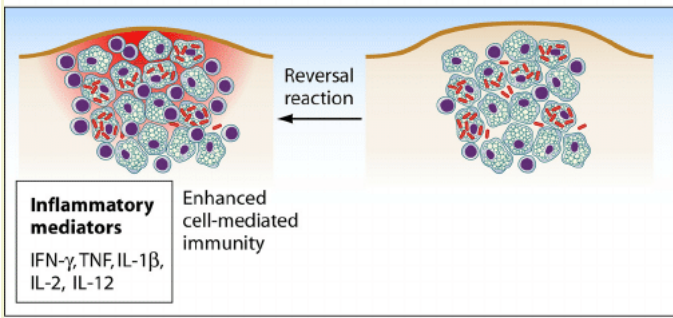
- Ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα:
- **Δερματικές βλάβες** (υπο- ή υπερ-χρωες ή ερυθρηματώδεις) με υπαισθησία
- **Βλάβη περιφερικών νεύρων**
- **Θετική χρώση για οξεάντοχα-αλκοολάντοχα βακτήρια**

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

- 5 ΜΟΡΦΕΣ
- Από Λεπροματώδη.....
-Μέχρι Φυματιώδη
- Αναζωπυρώσεις!!



ENL



tuberculoid (TT)

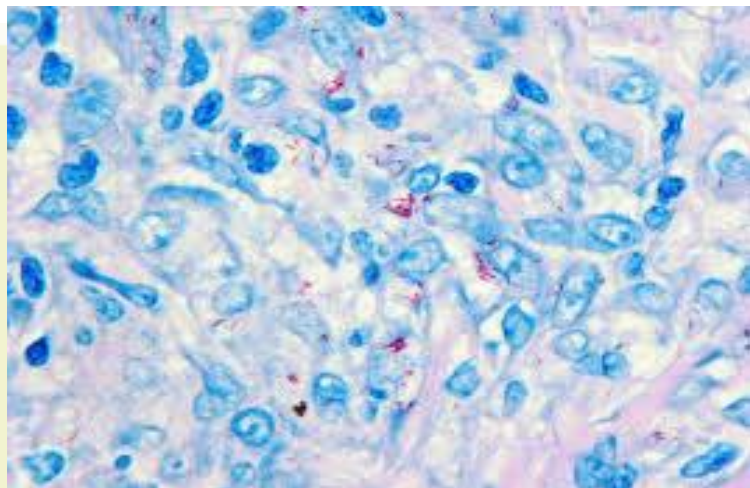
borderline tuberculoid (BT)

borderline borderline (BB)

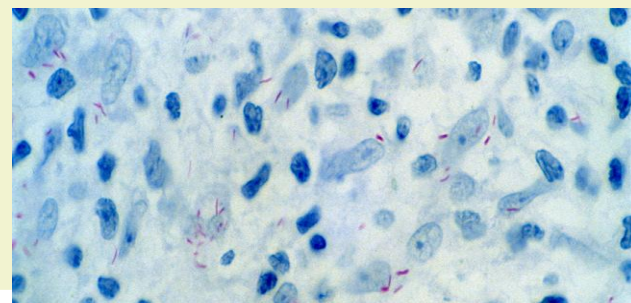
borderline lepromatous (BL)

lepromatous (LL) leprosy

ΛΕΠΡΟΜΑΤΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ:

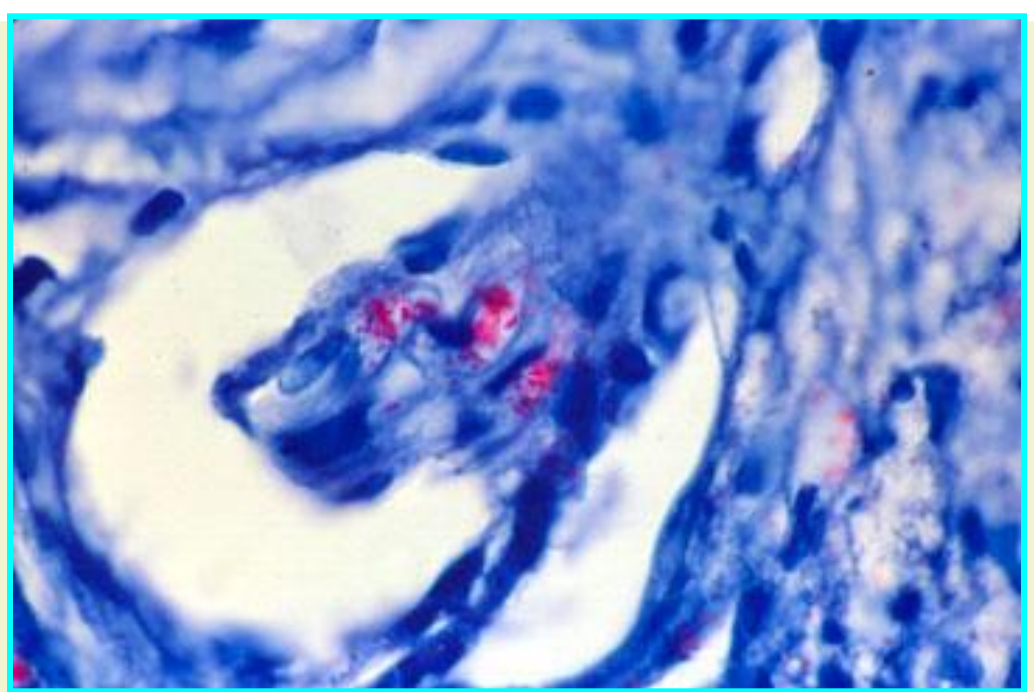


- **Μεγάλος αριθμός βακτηρίων** : 10^{12} /gr ιστού
- **Μειωμένη** απόκριση T-λεμφοκυττάρων
- **Αυξημένος** τίτλος Abs
- Αρνητικό **test lepromin**



ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

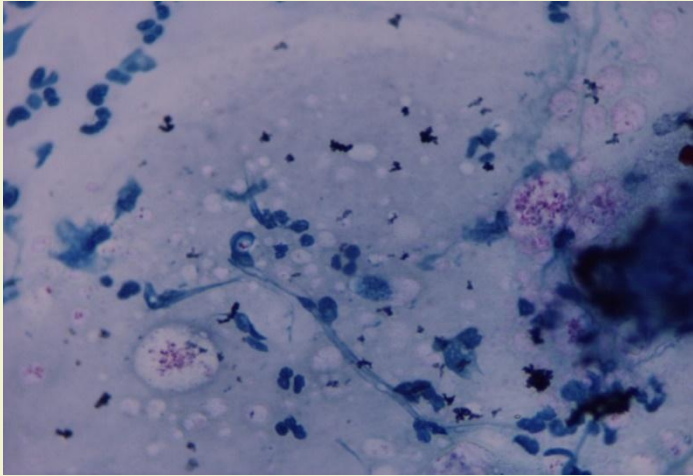
- Πολλαπλές βλάβες όχι κοκκιωματώδεις, καταστροφή ιστών
- CD4:CD8 = 1:2
- Στην περιοχή της βλάβης αριθμός βακτηρίων 10^{12} ανά gr ιστού
- Ανοσολογική απόκριση στο *M. leprae* τύπου Th2, με παραγωγή υψηλών τίτλων Abs
- Αρνητική δερματινοαντίδραση (Lepromin ή Mitsuda).





Έλκη, καταστροφή οστού (μολύνσεις, τραυματισμοί, καταστροφή νεύρων)

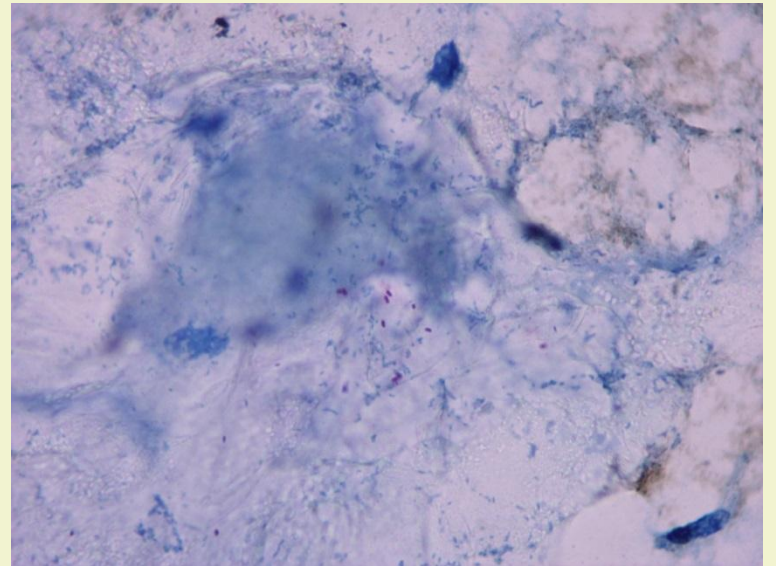
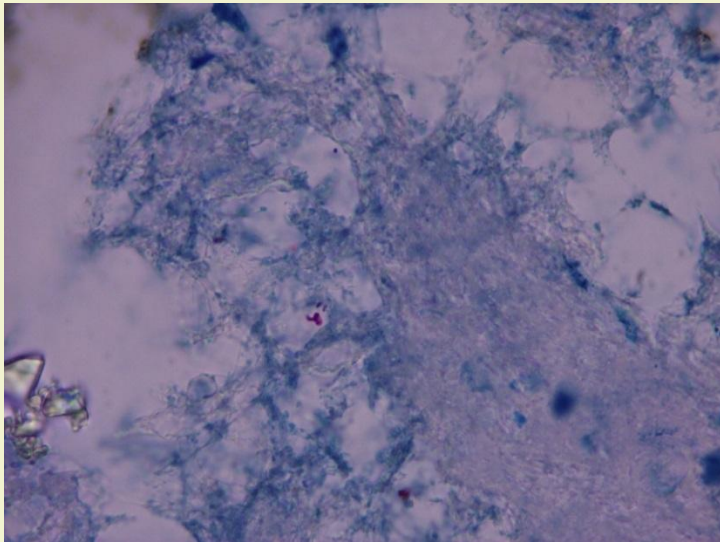
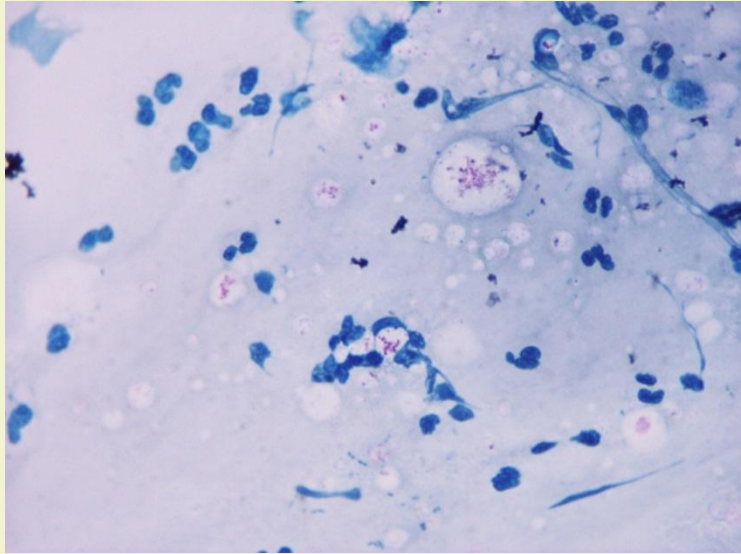
ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΜΟΡΦΗ



- **Λίγες βλάβες**
- **Μικρός αριθμός βακτηρίων**
- **Καλή ανοσολογική απόκριση (T-λεμφοκ)**

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

- **Κοκκιωματώδεις βλάβες με διαφοροποιημένα μακροφάγα, επιθηλιοειδή και γιγαντοκύτταρα**
- **Επικρατούν τα CD4+ T λεμφοκύτταρα**
- **Στην περιοχή της βλάβης χαμηλός αριθμός βακτηρίων ή καθόλου**
- **Ανοσολογική απόκριση στο *M. leprae* τύπου Th1, με παραγωγή IFN-γ**
- **Θετική δερματινοαντίδραση (Lepromin ή Mitsuda).**





(a) Tuberculoid (neural) leprosy



(b) Lepromatous (progressive) leprosy

Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

ΠΑΧΥΝΣΗ ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΩΝ ΝΕΥΡΩΝ



τύπος	Λεπροματώδης	Φυματιοειδής
πορεία	Εξελικτική- κακοήθης	Μη εξελικτική- καλοήθης
Δερματική βλάβη	εκσεσημασμένη	κηλίδα
Καταστροφή νεύρων	Αργά συμμετρικά	Σοβαρή ασύμμετρα
ΑFB στο δέρμα	άφθονα	λίγα
TEST λεπρομίνης	Αρνητικό	Θετικό
Κυτταρικού τύπου ανοσία	ανεπαρκής	Ακέραια
δέρμα	Κατασταλτικά T- λεμφοκ	Βοηθητικά T-λεμφοκ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- **Κλινικά σημεία:**
 - Δερματικές βλάβες
 - Υπαισθησία
 - Πάχυνση νεύρων
- **Εργαστηριακή διάγνωση**
 - Οξεάντοχη χρώση (με 5% H_2SO_4) σε :
 - Ρινικό???
 - Δερματικές αλλοιώσεις
 - Ανοσοϊστοχημία (δενδριτικά κ., CD1a, factor XIIIa)
 - Abs έναντι phenolic glycolipid-1 (PGL-1)
 - PCR

ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΛΕΠΡΟΜΙΝ: MITSUDA 1919

Εκχύλισμα μετά από βρασμό βακτηρίων από λεπροματώδεις βλάβες



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

ΟΙ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΟΙ ΑΝΘΡΩΠΟΙ ΕΙΝΑΙ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ

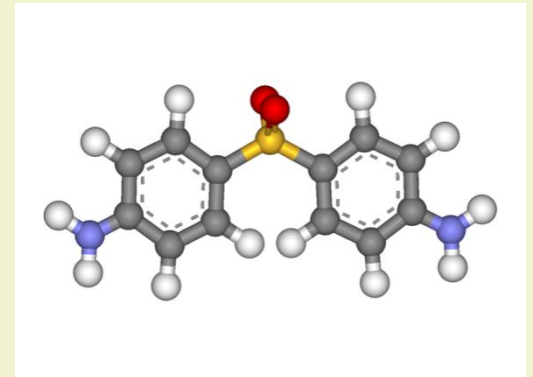


ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΗ....

- Οικογενής
 - Συσχέτιση με αλληλία **HLA-DR2**
 - Περιοχή του χρωμοσώματος 10 (υποδοχέας μαννόζης;;;)
 - Πολυμορφισμοί στον υποδοχέα **IL-12**, γονίδιο β2
 - Πολυμορφισμοί στον TLR-2
 - SNPs σε: CCDC122, C13orf31, NOD2, TNFSF15, HLA-DR, LRRK2 και RIPK2 συνδέονται με λεπροματώδη μορφή
 - *Pinheiro et al., Future Microbiol. Author manuscript; available in PMC 2011 December 1*
- Siddiqui et al 2001 Nature Genetics 27:439; Fitness et al 2002 Genes Immun 3:441; Ohyama et al 2005 J Clin Path 58:740.*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ (WHO)

- **Dapsone** (sulfone, αναστολή σύνθεσης διϋδροφολλικού), **Rifampin**,
- **Clofazimine** (iminophenazine, σύνδεση στη γουανίνη-αναστολή σύνθεσης DNA)
- Φθοριοκινολόνες (ofloxacin, refloxacin, sparfloxacin, and moxifloxacin)
- **Μακρολίδες** (clarithromycin)
- **Minocycline**
 - Ανάπτυξη αντοχής
 - 6-24 μήνες
- Ανοσοθεραπεία
- Το BCG προσφέρει μερική προστασία



ΕΚΠΡΙΖΩΣΗ...

- Θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων (MDT)
- Διάρκεια θεραπείας
- Πλήρης θεραπεία
- Προσέλευση για έλεγχο και θεραπεία

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Σύνθετη νόσος, το *M. leprae* βρίσκεται σε **μακροφάγα, μονοκύτταρα** και **κύτταρα Schwann**
- Διαφορετικές κλινικές εκδηλώσεις
- Αποτελεσματική θεραπεία (MDT)
- Το εύρος των κλινικών εκδηλώσεων δείχνει ότι η **κυτταρική ανοσία** προσφέρει προστασία (φυματιώδης) ενώ τα αντισώματα δεν προστατεύουν (λεπροματώδης)
- Γενετική προδιάθεση του ξενιστή
- Διαγνωστική προσπέλαση
 - Δεν είναι απλή

