



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΑΤΡΩΝ  
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά  
μαθήματα ΠΠ

# Φυματίωση

Ενότητα 4: Νοσήματα του αναπνευστικού

Κυριάκος Καρκούλιας, Επίκουρος Καθηγητής  
Σχολή Επιστημών Υγείας  
Τμήμα Ιατρικής

# Σκοποί ενότητας

- Επιδημιολογία φυματίωσης
- Διάγνωση πνευμονικής φυματίωσης
- Αντιφυματική αγωγή



# Ιστορική αναδρομή

- Robert Koch 1882
- Οι βάκιλοι μεταδίδονται με την εισπνοή



[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Robert\\_Koch\\_in\\_seine\\_Laboratorium.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Robert_Koch_in_seine_Laboratorium.jpg)

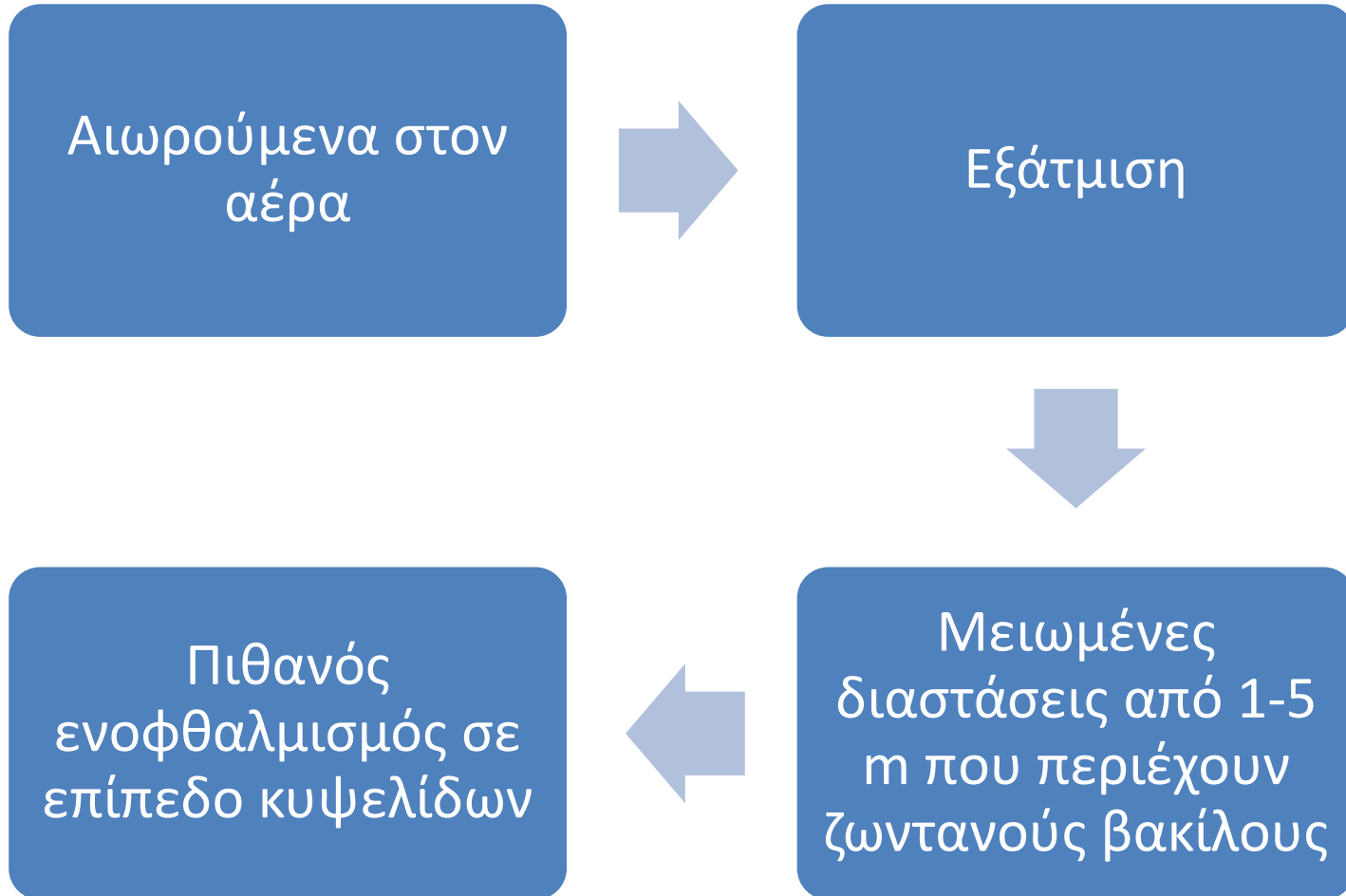


# Επιδημιολογία

- Επίπτωση: 2 δισεκατομμύρια
- Νέα περιστατικά ανά έτος: 8 εκατομμύρια
- Θάνατοι ανά έτος: 2 εκατομμύρια (εκτός HIV)
  
- Μετά από 120 χρόνια από την ανακάλυψη του βακίλου και παρά τη δραστικότητα των φαρμάκων, η φυματίωση είναι η πρώτη αιτία θανάτου από λοιμώδες αίτιο.



# Επιδημιολογία



# Μικροβιολογία

- Η ομάδα που περιλαμβάνει τα στελέχη της φυματίωσης είναι το mycobacterium tuberculosis complex, με πιο σημαντικό το M. tuberculosis hominis (MTB).
- Ενδοκυττάριο παθογόνο που μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο.
- Αφθονία λιπιδίων στο κυτταρικό τους τοίχωμα που τους προσδίδει:
  - Μακρύ χρόνο πολλαπλασιασμού
  - Οξεάντοχα χαρακτηριστικά
  - Το ανασοποιητικό απαντά ως αντίδραση ξένου σώματος



# Μικροβιολογία

- Το ένα τρίτο του πλυθησμού της γής έχει προσβληθεί από τον βάκιλο.
- 8-10 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται από τον βάκιλο τον χρόνο.
- 1.3 εκατομμύρια παιδιά νοσούν και 450.000 πεθαίνουν κάθε χρόνο.
- Ο κίνδυνος εξάπλωσης της πολυανθεκτικής φυματίωσης είναι μεγάλος και υπαρκτός.



# Ανοσολογική απάντηση

- Ξενιστής
  - Πλεονεκτήματα
    - Ενεργοποιημένα Μακροφάγα
    - Αναστολή του πολλαπλασιασμού των μικροβίων που επέρχεται με την καταστροφή των ανενεργών μονοκυττάρων
  - Μειονεκτήματα
    - Ανενεργά μακροφάγα
    - Ρευστοποιημένο υλικό της τυροειδικής νέκρωσης
- Μυκοβατηρίδια
  - Πλεονεκτήματα
    - Ικανότητα του να πολλαπλασιάζεται εύκολα στα ανενεργά μακροφάγα
    - Ικανότητα του να πολλαπλασιάζεται εξωκυττάρια στο ρευστοποιημένο υλικό και στις κοιλότητες
  - Μειονεκτήματα
    - Αδυναμία να επιβιώσει στα ενεργοποιημένα κυψελιδικά μακροφάγα
    - Αδυναμία να πολλαπλασιασθεί στο στερεό υλικό της τυροειδικής νέκρωσης





# Ανοσολογική απάντηση

- Ενδογενής ανοσία
  - Μακροφάγα
  - Ουδετερόφιλα
  - Κύτταρα φυσικοί φονείς
  - Συμπλήρωμα
  - Επιφανειοδραστικός παράγοντας
  - Αντιμικροβιακές ουσίες
- Χυμική ανοσία
  - Β-λεμφοκύτταρα
  - Αντισώματα
- Κυτταρική ανοσία
  - CD4+
  - CD8+
  - CD1+ (Restricted)
  - γδ- T
  - NK-λεμφοκύτταρα (CD56, LAK, CD1)
  - TH1 – TH2 στην TBC



# Κοκκίωμα

- Συγκρότημα κυττάρων κυτταρικής ανοσίας
  - Επιθηλιοειδή κύτταρα
  - CD4+
  - CD8+
  - Πλασματοκύτταρα
- Κυτταροκίνες και υποδοχείς στο κοκκίωμα
  - IL-8, MCP-1
  - RANTES, MIP- $\alpha$ , MIP2
  - MCP-3, MCP-5
  - IP-10



# Ανοσολογική απάντηση

- Παράγοντες που καθορίζουν την εξέλιξη της επαφής με το βάκιλο:
  - Μέγεθος σταγονιδίων
  - Λοιμογόνος δύναμη του στελέχους
  - Αριθμός εισπνεομένων βακίλων
  - Δραστηριότητα κυψελιδικών μακροφάγων



# Στάδια λοίμωξης

- Φαγοκυττάρωση
- Συμβίωση
- Νέκρωση



# Παθογένεια

- Ο ρόλος των λεμφοκυττάρων T
  - Σημαντικός ρόλος της CMI επειδή το μικρόβιο είναι ενδοκυττάριο
  - Τα λεμφοκύτταρα T CD4+ αναγνωρίζουν τα αντιγόνα και συμμετέχουν στην ανοσολογική απάντηση των MTB κυρίως μέσω της παραγωγής IFN- $\gamma$  και επιστρατεύοντας συνεχώς επιπλέον κύτταρα φλεγμονής
- Πολλοί παράγοντες μειώνουν την δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων T CD4+:
  - Λοίμωξη HIV
  - Ηλικία
  - Κυτταροστατικά φάρμακα



# Παθογένεια

- Ρευστοποίηση
  - Κυτταροτοξικά κύτταρα (T και NK )
  - Ανοξία-Ισχαιμία
  - Τοξικά προϊόντα κυττάρων
  - Τοξικά προϊόντα από την αποσύνθεση νεκρών μυκοβακτηριδίων
- Μεγάλη ανάπτυξη μικροβιακού πληθυσμού
- Μεγάλη πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών
- Εκτεταμένη διασπορά της νόσου
- Μεγάλη διάρκεια μολυσματικότητας



# Παθογένεια

- LTBI
  - Λοίμωξη υποκλινική χωρίς συμπτωματολογία, χωρίς ακτινολογικά ευρήματα και χωρίς βακτηριολογική επιβεβαίωση. Είναι άτομα με θετικό το test Mantoux και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, άτομα δηλαδή που έχουν έρθει σε επαφή με το μικρόβιο κατά το παρελθόν.
- Φυματίωση
  - Νόσος με εκδηλώσεις κλινικές, βακτηριολογικές και ακτινολογικές
  - Πνευμονική
  - Εξωπνευμονική



# Κλινικές καταστάσεις

- 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.





# Πνευμονική φυματίωση

- Πρωτοπαθής
  - Παρεγχυματική νόσος
  - Λεμφαδενίτιδα
  - Πλευρίτιδα
  - Κεχροειδής Φυματίωση
  - Ατελεκτασία
- Μεταπρωτοπαθής
  - Παρεγχυματική νόσος με κοιλότητα
  - Ετερογενή διηθήματα με οζίδια
  - Νόσος των αεραγωγών (βρογχεκτασίες, βρογχιολίτιδα, ουλώδεις στενώσεις)
  - Πλευρίτιδα η εμπύημα
  - Φυματίωση του θωρακικού τοιχώματος



# Εξωπνευμονική φυματίωση

- Σοβαρού βαθμού:
  - Μηνιγγίτιδα, Κεχροειδής, Περικαρδίτιδα, Περιτονίτιδα, Αμφίπλευρες υπεζωκοτικές συλλογές, Σπονδυλικής στήλης, Εντερική, Ουρογεννητικού συστήματος
- Όχι σοβαρού βαθμού:
  - Λεμφαδενίτιδα, Πλευρίτιδα, Οστική (όχι ΣΣ), Περιφερικών αρθρώσεων, Επινεφριδίων

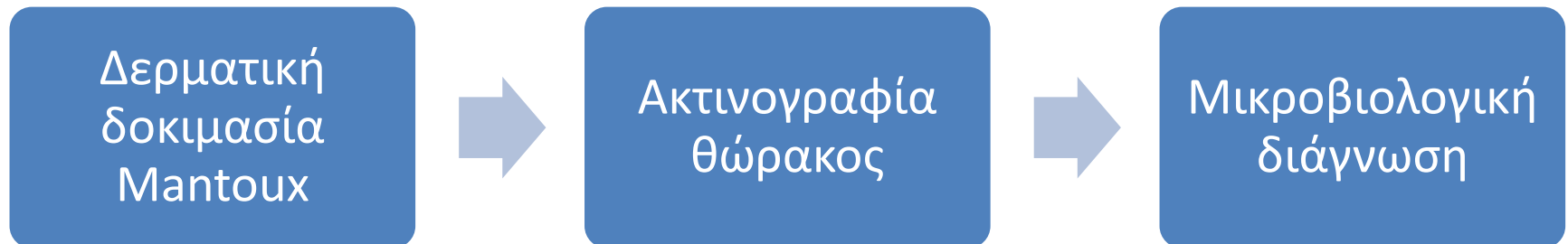


# Κλινική εικόνα

- Σημεία και συμπτώματα πνεύμονα:
  - Βήχας παραγωγικός (> από 3 εβδομάδες)
  - Θωρακικό άλγος
  - Αιμόπτυση
- Σημεία και συμπτώματα συστηματικά: πυρετός, ρίγος, νυκτερινές εφιδρώσεις, ανορεξία, απώλεια βάρους, κόπωση
- Φυσική εξέταση: συνήθως μη ειδική



# Διαγνωστικός αλγόριθμος σε υποψία ΤΒ



# Μικροβιολογική εξέταση

- Μικροσκόπιο
  - Πιθανή διάγνωση
  - Παρουσία οξεάντοχων βακίλων
  - Ziehl Neelsen χρώση
- Η παρουσία βακίλων στο υπό εξέταση υλικό (πτύελα, γαστρικό υγρό) είναι σημείο μέγιστης μολυσματικότητας
- Καλλιέργεια
  - Οριστική διάγνωση
  - Αναγκαίες 4-8 εβδομάδες για την ανάπτυξη των βακίλων
  - Διαγνωστικά δείγματα: πτύελα, δείγμα ιστού



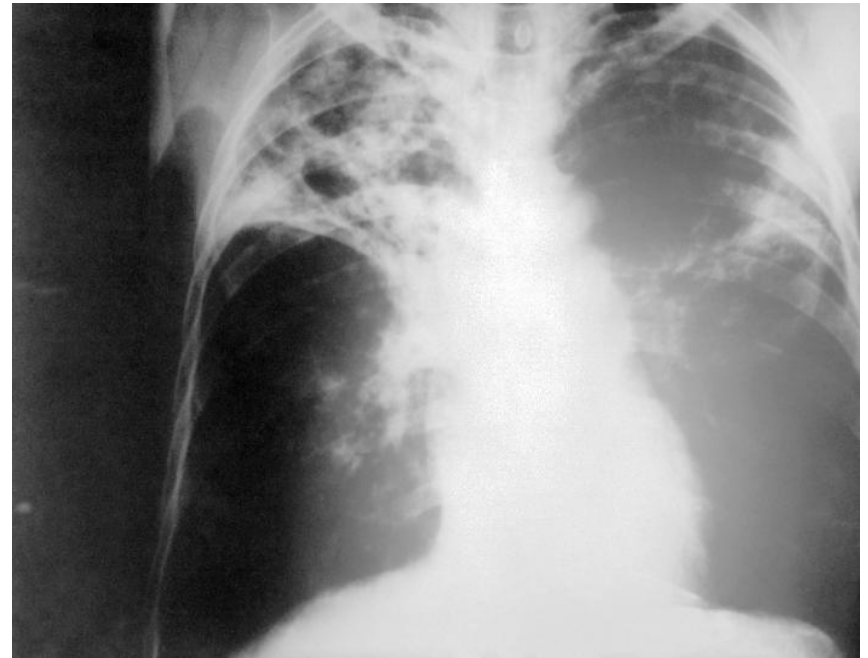
# Μικροβιολογική εξέταση

- Μέθοδος PCR για την ανίχνευση του βακίλου
- Test ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα



# Ακτινολογική εξέταση

- Ακτινογραφία
  - Μίμος
- Κλασσική εικόνα:
  - Άνω λοβοί
  - σπήλαια
- ΑΡΝΗΤΙΚΗ ακτινογραφία (HIV)



[https://en.wikipedia.org/wiki/Chest\\_photofluorography](https://en.wikipedia.org/wiki/Chest_photofluorography)



# Δοκιμασία Mantoux

- Χρήση για screening, LTBI
- Περιορισμένη ειδικότητα και ευαισθησία για TB
- Ενδοδερμική έγχυση φυματίνης
- Το άτομο με ανοσολογική μνήμη σχηματίζει φυσαλίδα
- Ανάγνωση μετά από 48-72 h
- Μετράμε τη διήθηση και όχι το ερύθημα

## Cut-off θετικό σε άτομα υψηλού κινδύνου

$\geq 5$ mm	$\geq 10$ mm	$\geq 15$ mm
<ul style="list-style-type: none"><li>- HIV θετικοί</li><li>- πρόσφατη επαφή TB</li><li>- Rx με εκδηλώσεις TB</li><li>- μεταμοσχευμένοι και ανοσοκατεσταλμένοι</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- μετανάστες από επικίνδυνες χώρες</li><li>- χρήστες εν ουσιών</li><li>- εργατικό δυναμικό σε χώρους υψηλού κινδύνου</li><li>- πυριτίαση, διαβήτης, ΧΝΑ, καρκίνος, λευχαιμίες</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου</li></ul>





# Δοκιμασία Mantoux

- Ψευδώς θετική
  - cross-αντίδραση με άλλα μυκοβακτηρίδια
  - Εμβολιασμός με BCG
  - Booster effect
  - Τρόπος χορήγησης
  - Τρόπος ανάγνωσης
- Ψευδώς αρνητική
  - Λοιμώξεις- Μεταβολικά νοσήματα
  - Θρέψη -φάρμακα (κορτιζόνη)
  - Νοσήματα αιματολογικά
  - Ηλικία (νεογνά, ηλικιωμένοι)
  - Stress (χειρουργείο)
- Σε σχέση με την ανάγνωση
  - Απειρία
  - Αργοπορία μετά τη προετοιμασία
  - Ανεπαρκής ποσότητα
- Σε σχέση με τη φυματίνη
  - Κακή συντήρηση-αραίωση



# Quantiferon

- In vitro με μέτρηση της IFN- $\gamma$  που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα T ως απάντηση στο αντιγόνο της φυματίωσης.
- Για τη διέγερση χρησιμοποιούμε αντιγόνα ESAT-6 και CFP-10, ειδικά για MTB
- QuantiFERON-TB Gold<sup>®</sup>: μέτρηση της ποσότητας παραγωγής IFN- $\gamma$  με τη μέθοδο Elisa.
- T-SPOT.TB<sup>®</sup>: μέτρηση του αριθμού των λεμφοκυττάρων T που παράγουν IFN- $\gamma$ , με τεχνική Elispot.



# Έλεγχος TB

- Βασικές αρχές:
  - Κατάλληλη αγωγή και παρακολούθηση ασθενών με TB
  - Ανίχνευση περιστατικών, και θεραπεία σε ομάδες κινδύνου
  - Άτομα σε επαφή με πάσχοντες από TB
  - Άτομα με HIV
  - Εμβολιασμός με BCG
  - Έγκαιρη διάγνωση



# Εμβολιασμός BCG

- BCG παράγεται από ανενεργό στέλεχος *M. bovis*
- Χαμηλή αποτελεσματικότητα: 0-80%
- Προστασία στα μωρά από σοβαρές μορφές όπως (μηνιγγίτιδα και κεχροειδή φυματίωση)
- Παρενέργειες (1-10%): ερεθισμός τοπικός και λεμφαδενοπάθεια
- Θετικοποιεί το TST, που εξασθενεί με τα χρόνια



# Αντιφυματική αγωγή

- Βασικές αρχές αντιφυματικής αγωγής:
  - Η θεραπεία είναι μακροχρόνια
  - Γίνεται ορθολογική επιλογή φαρμάκων
  - Χορηγούνται ταυτόχρονα 2 ή και περισσότερα αντιφυματικά φάρμακα
  - Χορήγηση φαρμάκων άπαξ ημερησίως και κατά προτίμηση ταυτόχρονα



# Αντιφυματική αγωγή

Φάρμακα	Δόση ημερήσια (mg/kg)	Διαλειπόν τως 3x/εβδ	Διαλειπό ντως 2x/εβδ
Ισονιαζίδη (H)	5	10	15
Ριφαμπικίνη (R)	10	10	10
Πυραζιναμίδη (Z)	25	35	50
Εθαμβουτόλη (E)	15	30	45
Στρεπτομυκίνη (S)	15	15	15



# Αντιφυματική αγωγή

- Πρώτη φάση (2-3μήνες)
  - Ταχεία καταστροφή ΜΤΒ
- Δεύτερη φάση (4-6μήνες)
  - Αποστείρωση



# Αντιφυματική αγωγή

- Κορτικοειδή στη θεραπεία της φυματίωσης
  - Μηνιγγίτιδα (II-III), Περικαρδίτιδα
  - Φαρμακευτική υπερευαισθησία, N. Addison
  - Φυματική ιριδοκυκλίτις, Σοβαρή μορφή - σήψη
  - Πλευρίτιδα – περιτονίτις, Ενδοβρογχική εντόπιση
  - Ουρητηρική εντόπιση, Πυλαία λεμφαδενίτιδα με ατελεκτασία
  - Λαρυγγίτιδα





# Αντιφυματική αγωγή

- Παρενέργειες φαρμάκων:
  - Εξάνθημα (ΟΛΑ), Γαστρεντερικές διαταραχές (ΟΛΑ)
  - Ηπατοτοξικότητα (HRZ), Περιφερική νευρίτιδα (H)
  - Οπτική νευρίτιδα (Z), Υπερουριχαιμία (Z)
  - Νεφροτοξικότητα (Z,E,SM), Νευροτοξικότητα (SM)
  - Ωτοτοξικότητα (SM), Λευκοπενία, Θρομβοπενία (R)
  - Αντίδραση υπερευαισθησίας (ΟΛΑ)



# Συμπεράσματα

- Η ΤΒ αποτελεί σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως.
- Η αιτιολογική διάγνωση της ΤΒ βασίζεται στην αναγνώριση του παθογόνου στα διάφορα δείγματα (συνήθως πτύελα). Στο 1/3 των περιπτώσεων τα αποτελέσματα παραμένουν αρνητικά.
- Η θεραπεία της ενεργού νόσου περιλαμβάνει πολλά φάρμακα, με στόχο την αυξημένη πιθανότητα επιτυχίας και την αποφυγή ανθεκτικών στελεχών.



# Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



# Σημείωμα Ιστορικού Εκδόσεων Έργου

Το παρόν έργο αποτελεί την έκδοση 1.1.



# Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Σπυρόπουλος, Κυριάκος Καρκούλιας. «Φυματίωση. Νοσήματα του αναπνευστικού». Έκδοση: 1.1. Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:  
<https://eclass.upatras.gr/courses/MED983/>



# Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

# Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



# Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (1/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

**Εικόνες/Σχήματα/Διαγράμματα/Φωτογραφίες**

Δεν περιέχει.





# Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (2/2)

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

**Πίνακες**

Δεν περιέχει.

