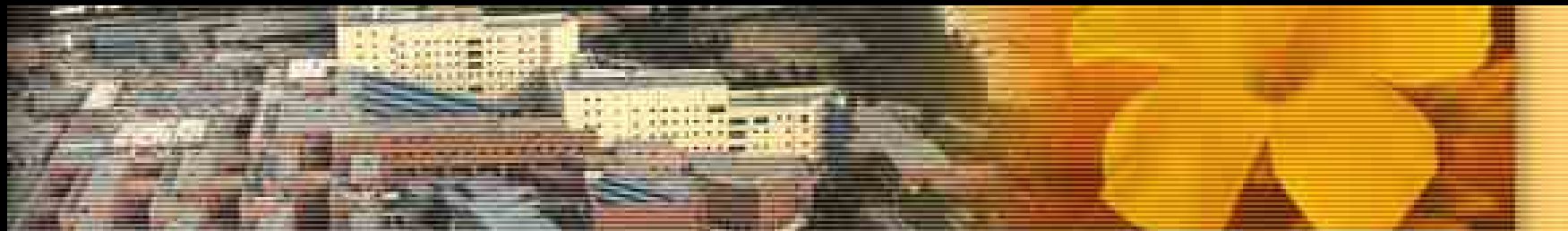


ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Γιάννης Καλομενίδης

2η Πνευμονολογική Κλινική
Ιατρικής Σχολής Αθηνών



Επιδημιολογία

- Στις Δυτ χώρες: 3-5% των ασθενών με TB
<1% ασθενών με ΥΣ
το 1/3 σε ασθενείς > 60 ετών
- Στις αναπτυσσόμενες: \approx 30% των ασθενών με TB
30-86% ασθενών με ΥΣ
- HIV (-) με TB 20% έχει ΥΣ
- HIV (+) με TB 38% έχει ΥΣ
- WHO: κατά την τρέχουσα 10ετία, η παγκόσμια επίπτωση της TB πλευρίτιδας αναμένεται να είναι 18.2-62 περιπτώσεις/ 100.000 κατοίκους στις αναπτυσσόμενες χώρες και 0,42-0,77/100.000 στις δυτ χώρες

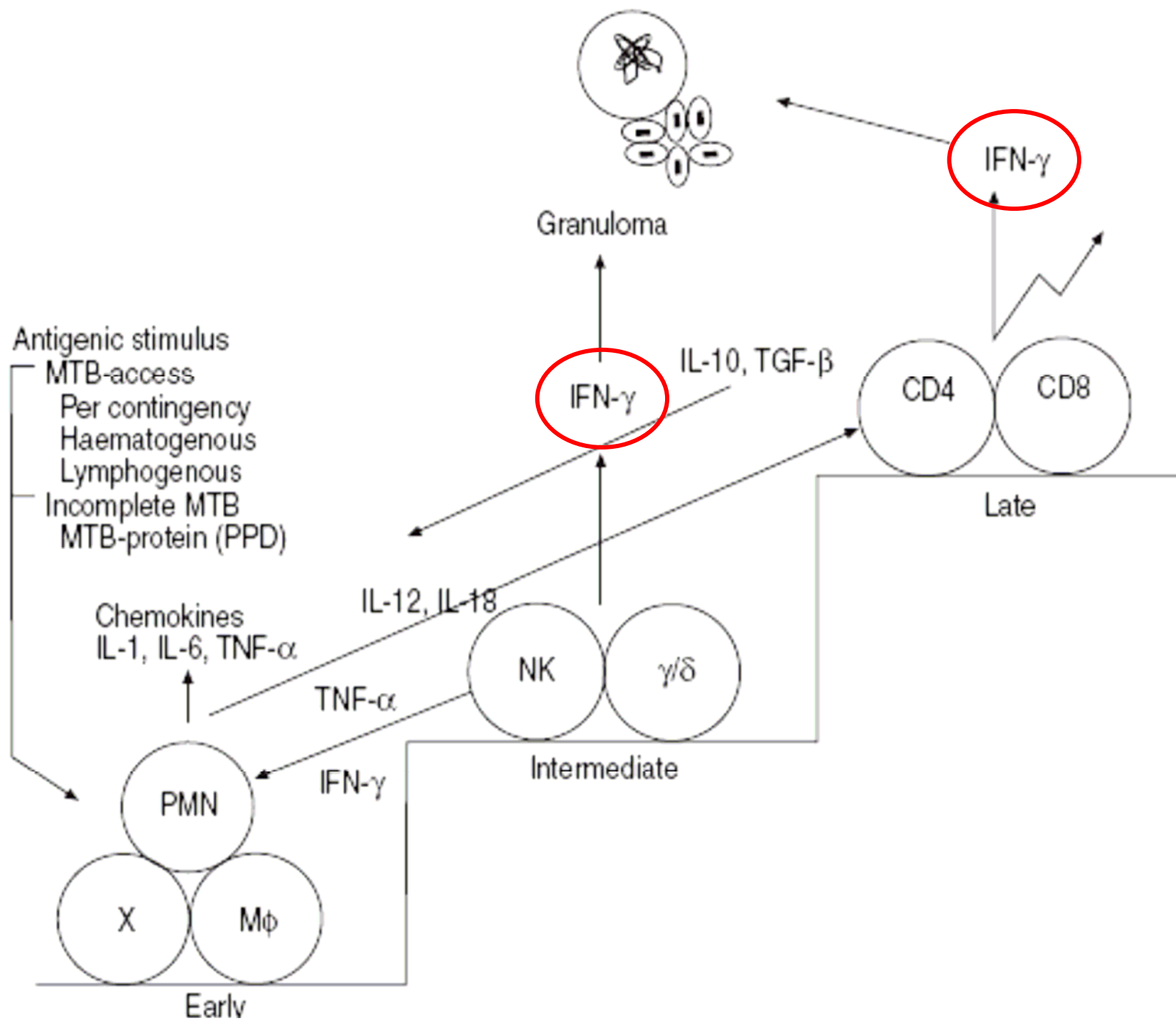
Παθογένεση

- Πρωτοπαθής ή μετα-πρωτοπαθής
- Ρήξη περιφερικής πνευμονικής εστίας
- Αιματογενής
- Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV στις πρωτεΐνες του μυκοβακτηριδίου
- Στο ΥΥ ανευρίσκονται περισσότερα και εντονότερα ευαισθητοποιημένα στο μυκοβακτηρίδια T-λεμφοκύτταρα, καθώς και μεγαλύτερη αναλογία CD4+ κυττάρων από ότι στο αίμα
- ~ 70% των λεμφοκυττάρων είναι CD4+
- Φλεγμονή, ↑ διαπερατότητας, ↓ λεμφικής παροχέτευσης

Παθογένεση



- Σε ευαισθητοποιημένα ποντίκια
- 24 h: υπερέχουν τα ουδετερόφιλα
- 2-5 d: υπερέχουν τα μακροφάγα
- Μετά τα λεμφοκύτταρα
- Τα μεσοθηλιακά κύτταρα όταν εκτεθούν στον BCG εκκρίνουν χημειοκίνες για ουδετερόφιλα και μακροφάγα



Κλινική εικόνα

- **Οξεία μορφή:** πυρετός (~ 85%), ξηρός βήχας (~70%), θωρακαλγία πλευριτικού τύπου (~75%), δύσπνοια
- **Χρόνια μορφή:** καταβολή, απώλεια βάρους, δεκατική πυρετική κίνηση
συχνότερη σε ηλικιωμένους και HIV(+)

----50-65% των ασθενών έχει θετική φυματινοαντίδραση

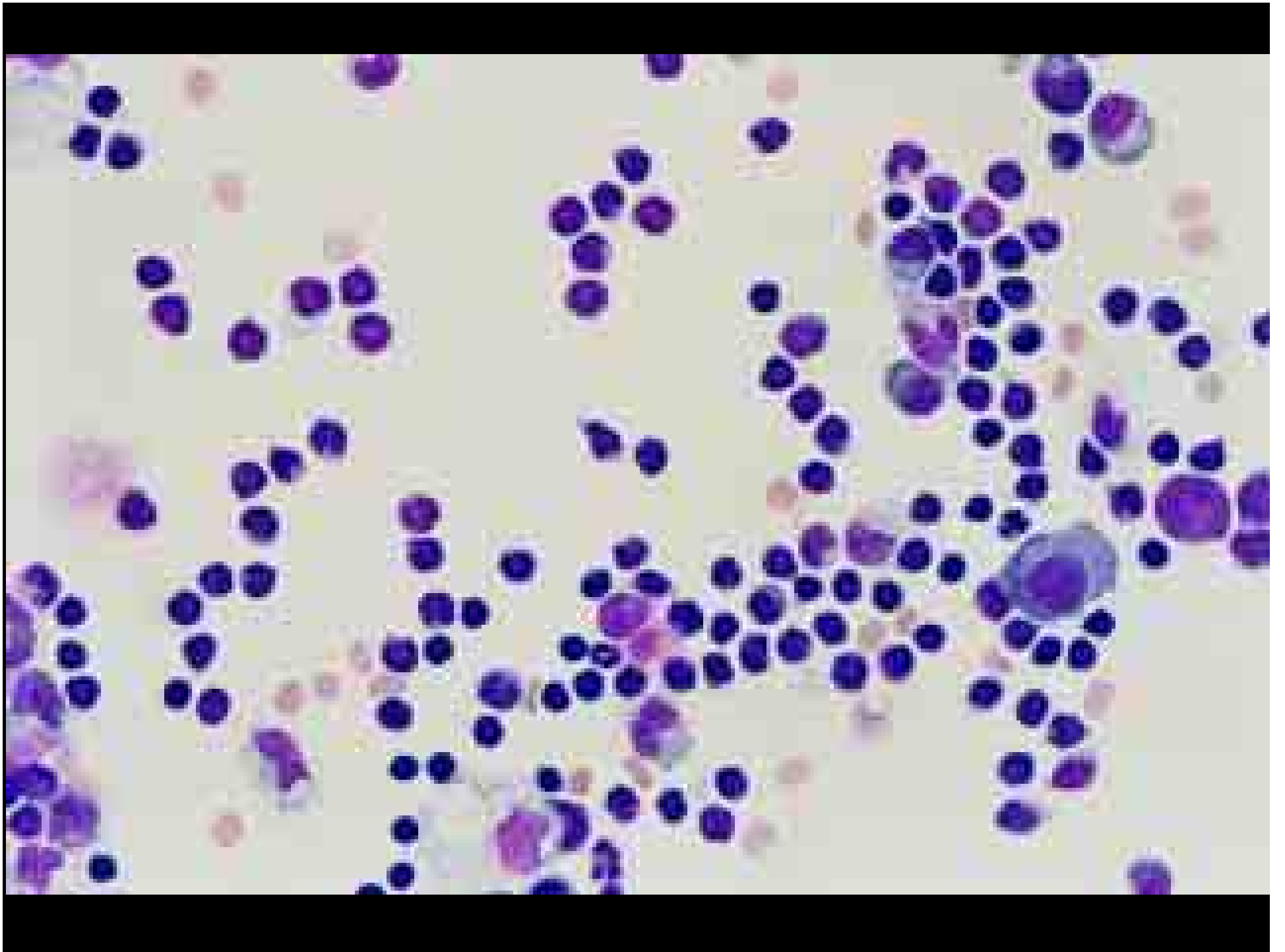
Όταν ελεγχθούν σε 8 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων τότε αναμένεται η αντίδραση να είναι θετική

Ακτινολογική Εικόνα

- Συνήθως μονόπλευρη
- ~ 10% αμφοτερόπλευρη, συχνότερα σε HIV (+)
- Το μέγεθος ποικίλει
- Σπάνια καταλαμβάνει $> \frac{3}{4}$ ημιθωρακίου
- Ψάξτε για συμπαραμαρτούσες παρεγχυματικές εστίες
- Με **CT** θώρακα, ~40% έχουν παρεγχυματική νόσο και ~40% πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια

Τα χαρακτηριστικά του υγρού

- Εξίδρωμα με υπεροχή λεμφοκυττάρων (95% T-λεμφοκύτταρα)
- Σπάνια, σε αρχικά στάδια υπερέχουν τα πολυμορφοπύρρηνα (<5%)
- Αριθμός κυττάρων υγρού: 30 – 24.000 / μ L
- Τάση για υψηλή τιμή λευκόματος (μέση τιμή 5g/dL)
- Μεγάλη διακύμανση pH, γλυκόζης, LDH



Διάγνωση

1. Αναζήτηση του μυκοβακτηριδίου σε
ΥΥ και πτύελα

2. ADA

3. IFN- γ

4. Βιοψία υπεζωκότα

ΠΥ για B-Koch:

Το **άμεσο** (+) σε 0-1% αλλά μέχρι 20%
σε HIV(+)

Η **καλλιέργεια** (+) σε 10-50%. Η ΕΥ
ανεβαίνει από 30% σε 50% αν γίνει
αμέσως ενοφθαλμισμός του υγρού σε ζωμό
BACTEC

Πτύελα για B-Koch:

Η κ/α (+) σε 4-7% (με ακτινολογικά κφ παρέγχυμα)

Προκλητά πτύελα: η κ/α (+) σε **45%** όταν υπήρχε εμφανής παρεγχυματική νόσος και **55%** όταν δεν υπήρχε.

Το 11% αυτών χωρίς παρεγχυματική νόσο είχε (+) άμεσο

Conde et al. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 723.

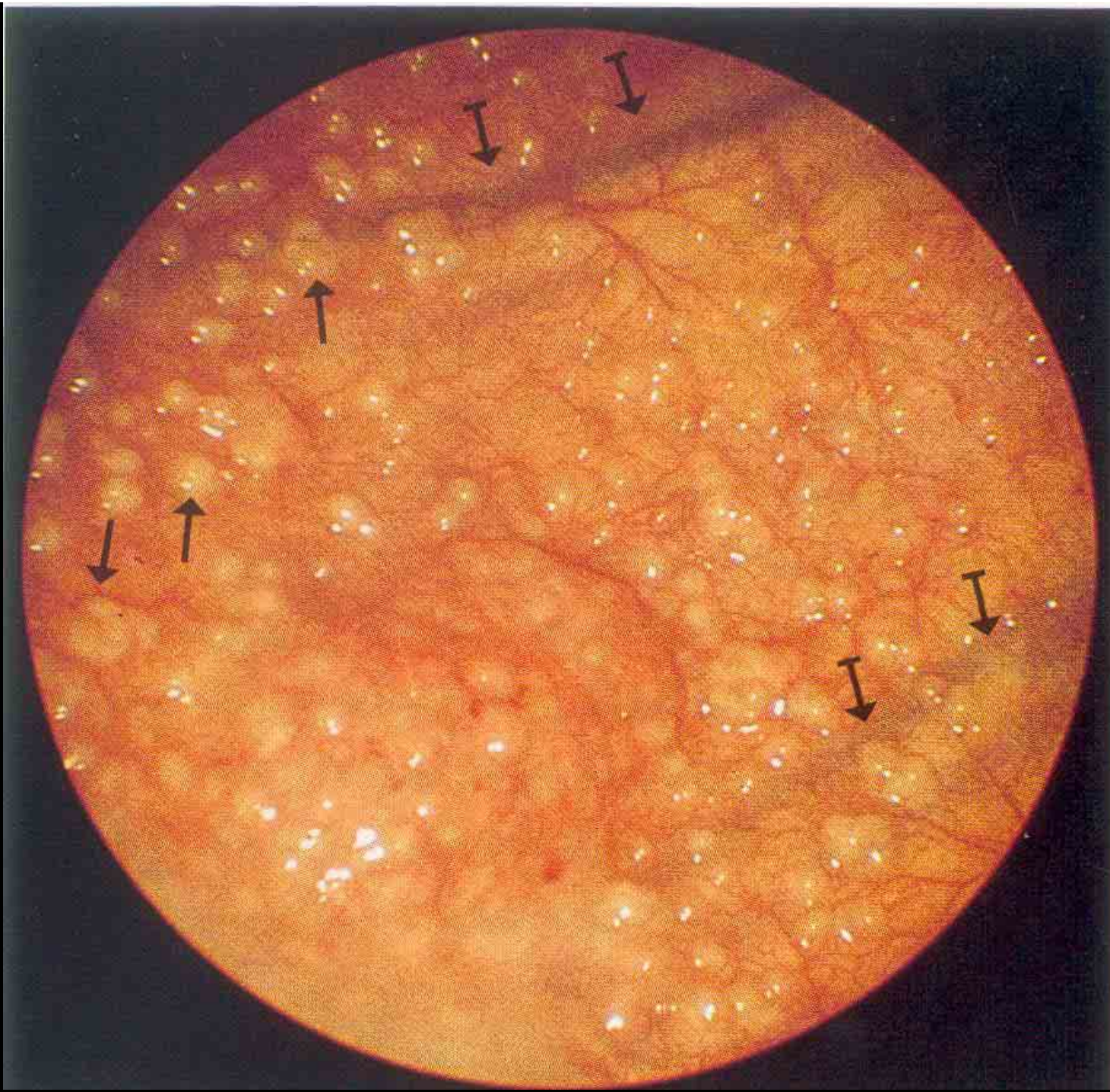
Βιοψία υπεζωκότα

Ευαισθησία:

Με βελόνη μέση 69 % (εύρος 28% - 88%)

Θωρακοσκοπική: περίπου 100%

Το δείγμα θα πρέπει να υποβάλλεται τόσο για ιστολογική εξέταση όσο και για μικροβιολογική μελέτη (B-Koch)



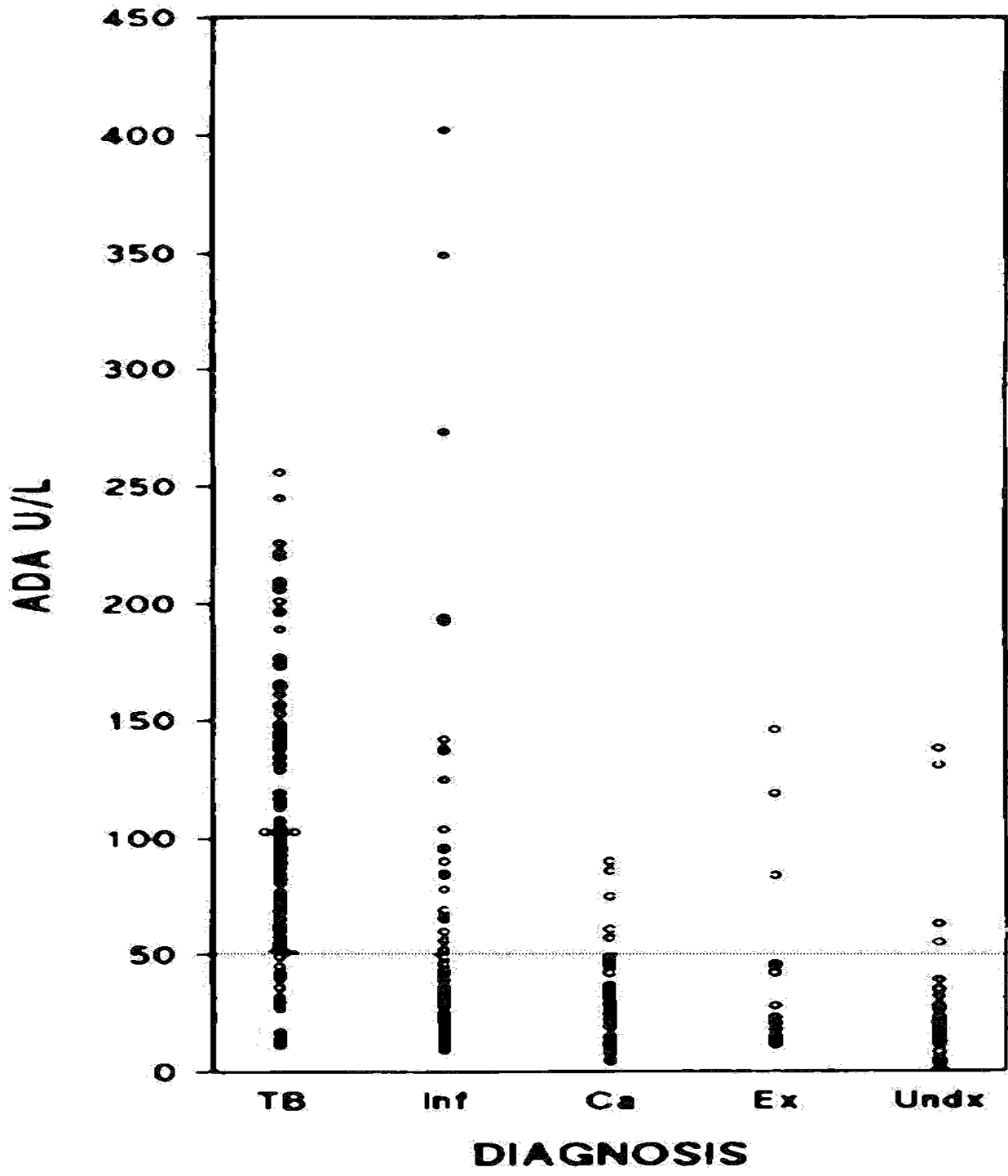
ADA

Όριο 40-50 U/L. **EY: 88-100 %** και **EΙΔ: 81-98%**

Υψηλή ευαισθησία και σε HIV(+)

Ειδικότητα $\geq 95\%$ αν εξεταστούν οι ΥΣ με
Λεμφοκύτταρα/ΠΜΠ $>0,75$

Ψευδώς (+): Παραπνευμονικές, ρευματοειδής,
Πυρετός Q, **αιματολογικές κακοήθειες**, βρουκέλωση,
τουλαραιμία, σπάνια βρογχογενές Ca, μεσοθηλίωμα



472 ασθενείς, 143 με
φυματιώδη ΥΣ.

EY 91%

EIA 81% → 95% (Δ)

Burgess et al.

Chest 1996; 19:414

ADA σε μη φυματιώδεις λεμφο-μονοκυτταρικές συλλογές

Τρεις μελέτες με 809 συνολικά ασθενείς

ADA > 40 μόνο 18 (2.2%)

6 λεμφώματα, 5 παραπνευμονικές, 3 βρογχογενή νεοπλάσματα, 1 μεσοθηλίωμα, 1 μεταστατικό από παχύ έντερο, 1 ΟΛΛ, 1 «ιδιοπαθής»

ADA > 70 μόνο 2

Lee et al. Chest 2001; 120: 356

Porcel & Vines Vhest 2002; 121: 1379

Jimenez Castro et al. Eur Respir J 2003; 21: 220

IFN- γ

595 ασθενείς (82 TB)

ΕΥ: 98 %, ΕΙΔ: 98 %.

Ψευδώς (+) σε αιματολογικές
κακοήθειες.

Ικανοποιητική απόδοση και σε ασθενείς
με ανοσοκαταστολή.

Villena et al. Am J Med. 2003;115:365

ADA (n=405)

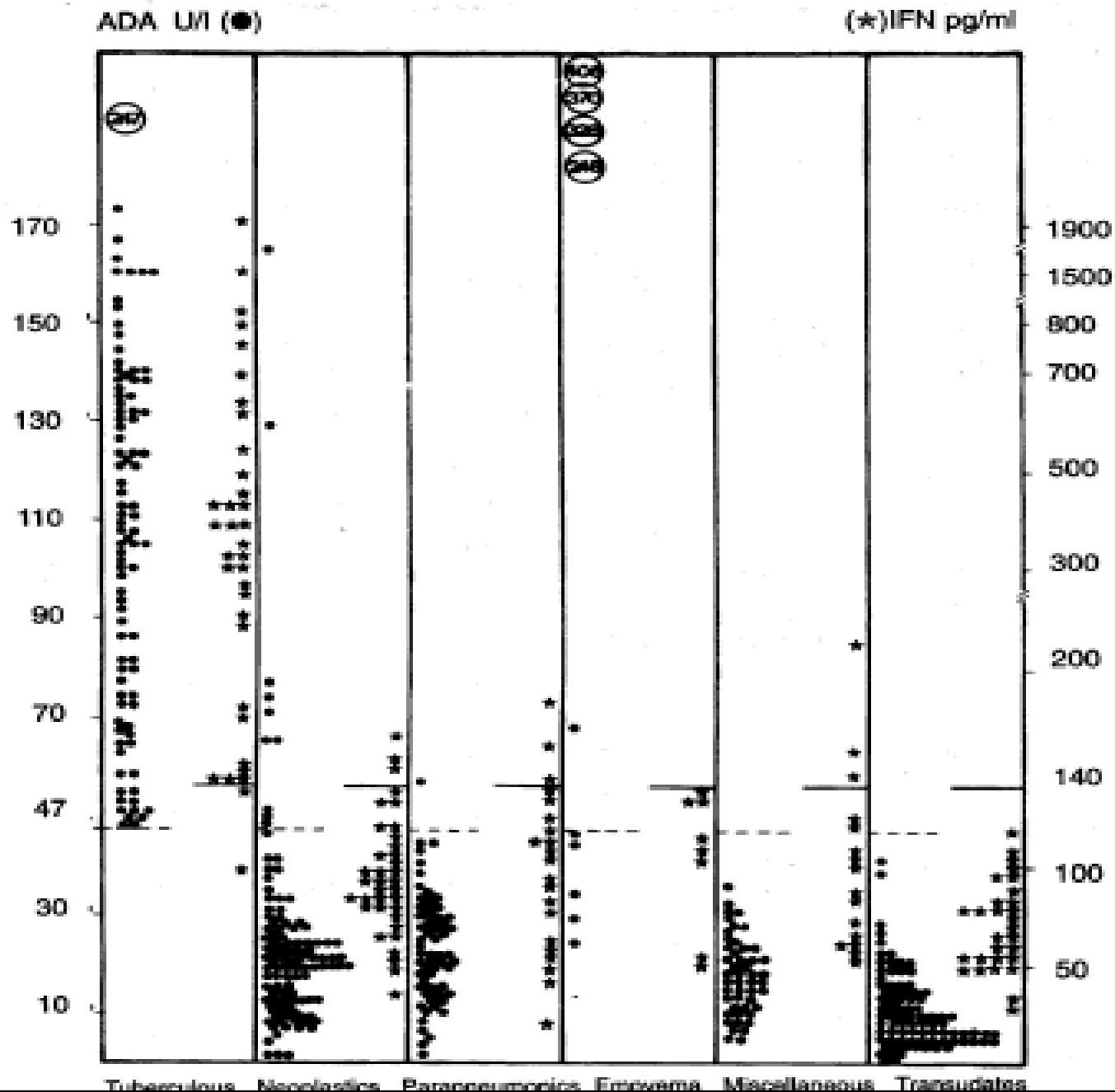
Ev 100%

Eiδ 95%

IFN-γ (n=145)

Ev 94 %

Eiδ 92%



Valdes et al. Chest 1993; 103:458-465

ADA ή IFN- γ ;

Γενικά λιγότερες μελέτες για IFN- γ

IFN- γ το ίδιο αποτελεσματική με ADA

IFN- γ πιο ακριβή από ADA

ADA ή κλειστή βιοψία υπεζωκότα;

Προοπτική, 51 ασθενείς (42 με TB πλευρίτιδα)

	Positive (false) n	Negative (false) n	Sensitivity %	Specificity %	Positive PV	Negative PV
Bronchial wash	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
Pleural fluid						
Culture	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
<u>ADA $\geq 50U \cdot L^{-1}$</u>	37 (1)	9 (2)	95	89	0.97	0.8
<u>L:N ≥ 0.75</u>	41 (4)	10 (5)	88	56	0.9	0.5
<u>ADA $\geq 50 U \cdot L^{-1}$ and L:N ≥ 0.75</u>	33 (0)	13 (4)	89	100	1	0.69
Abrams needle						
Histology and AFB stain	28 (0)	23 (14)	67	100	1	0.39
Culture	20 (0)	31 (22)	48	100	1	0.29
<u>Overall</u>	33 (0)	18 (9)	79	100	1	0.5
Medical thoracoscopy						
Histology and AFB stain	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Culture	32 (0)	19 (10)	76	100	1	0.47
<u>Overall</u>	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
<u>Combined Abrams needle, ADA $\geq 50U \cdot L^{-1}$ and L:N ≥ 0.75</u>	39 (0)	12 (3)	93	100	1	0.75

Η κλειστή βιοψία προσθέτει πολύ λίγο στην ADA

Diacon A et al. WRJ 2003; 22: 589

Αν θέλουμε την ευαισθησία του στελέχους....

	Positive (false) n	Negative (false) n	Sensitivity %	Specificity %	Positive PV	Negative PV
Bronchial wash	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
Pleural fluid						
Culture	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
ADA $\geq 50\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	37 (1)	9 (2)	95	89	0.97	0.8
L:N ≥ 0.75	41 (4)	10 (5)	88	56	0.9	0.5
ADA $\geq 50\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ and L:N ≥ 0.75	33 (0)	13 (4)	89	100	1	0.69
<u>Abrams needle</u>						
Histology and AFB stain	28 (0)	23 (14)	67	100	1	0.39
Culture	20 (0)	31 (22)	48	100	1	0.29
Overall	33 (0)	18 (9)	79	100	1	0.5
<u>Medical thoracoscopy</u>						
Histology and AFB stain	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Culture	32 (0)	19 (10)	76	100	1	0.47
Overall	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Combined Abrams needle, ADA $\geq 50\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$ and L:N ≥ 0.75	39 (0)	12 (3)	93	100	1	0.75

...η κ/α δείγμα από θωρακοσκόπηση είναι πιο αποτελεσματική από κλειστή βιοψία

Τι κάνω με την ΑΔΑ

- **< 40** = απίθανη ΤΒ. Βιοψία αν υπάρχει έντονη κλινική υποψία
- **40 -70** = πιθανή ΤΒ. Βιοψία μόνο αν κλινικά υποπτεύομαι άλλη νόσο
- **> 70** = εξαιρετικά πιθανή ΤΒ. Δίνω πάντα αγωγή εκτός αν είναι προφανής άλλη διάγνωση

Ισοένζυμα ADA

TBC κυρίως ADA2

- 103 ΥΣ

ADA > 40 ☞ EY: 89%, EΙΔ: 91%

ADA1/ADA < 0.42 ☞ EY: 100%, EΙΔ 99%

Perez-Rodriguez et al. Respir Med 1999; 93:816-21

- 350 ΥΣ

ADA > 47 ☞ EY: 100%, EΙΔ: 91%

ADA2 > 40 ☞ EY: 100%, EΙΔ 96%

Ψευδώς (+) --- ADA: 11/89 νεο, 13/69 παραπνευμονικές

--- ADA2: 8/89 νεο, 4/69 παραπνευμονικές

Valdes et al. ERJ 1996; 9: 747-51

PCR για φυματιώδη ΥΣ

EY: 20-100% EΙΔ:85 -100% (σε μία μόνο μελέτη 78%)

Τείνει να είναι θετική όταν είναι θετική και η κ/α

- *Querol et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1977.*

PCR → EY=81% EΙΔ=100%.

ADA (όριο 45) → EY= 86% EΙΔ 98%.

- *Villegas et al. Chest 2000;118:1355*

PCR → EY=74% EΙΔ=90%,

ADA (όριο 45.5) → EY= 88% EΙΔ 86%.

- *Lima DM et al. Chest 2003;124:909*

PCR → EY=31% EΙΔ= 97%,

ADA (όριο 40) → EY= 67% EΙΔ =72%.

PCR για φυματιώδη ΥΣ

- EY: 17,5% και EΙΔ: 98%
- Smear (+) → EY: 100%
- Smear (-) culture (+) → EY: 33%
- Smear (-) culture (+)* → EY: 3,7%

* biopsy (+)

Moon JW et al. Clin Infect Dis 2005;41:660-6

Θεραπεία

- Τριπλή ή τετραπλή αντι-TB
- Θεραπευτική παρακέντηση παρουσία έντονων συμπτωμάτων. Ανακουφίζει την δύσπνοια αλλά δεν μειώνει την πιθανότητα υπολλειματικής παχυπλευρίτιδας (>1cm) στο βμηνο

Lai et al. Thorax 2003; 58:149-51

- Τα στεροειδή (0,75-1 mg/Kg) προσφέρουν ταχύτερη υποχώρηση της συλλογής χωρίς επίδραση στην συχνότητα υπολειπόμενου ινοθώρακα σε σχέση με placebo

Lee C et al. Chest 1988;94:1256-9

Calarza I et al. Thorax 1995; 50:1305-7

Wyser C et al. Chest 1996; 110:333-8

Κλινική πορεία

- Χωρίς αγωγή, υποχώρηση σε 2-4 μήνες
- 2/3 θα αναπτύξουν πνευμονική TB την επόμενη 5ετία, ποσοστό που μειώνεται δραματικά με την αγωγή
- Με αγωγή ο πυρετός υποχωρεί μέσα σε 2 εβδομάδες αλλά μπορεί να επιμένει και 2 μήνες
- Με αγωγή απορρόφηση του ΥΥ στους κατά μέσο όρο σε 6 εβδομάδες
- Με INH/RIF/PZ, στο 25% υπάρχει ακόμη υγρό μετά 6 μήνες

Ormerod LP et al. Tuberc Lung Diseases 1995;76:25-7

- \approx 50% έχει παχυπλευρίτιδα 6-12 μήνες από την έναρξη της αγωγής, συνήθως χωρίς λειτουργικά προβλήματα

Βρογχο-υπεζωκοτικό συρίγγιο

- Σπάνια
- Συμβαίνει επιμόλυνση με κοινά μικρόβια
- Αντι-TB αγωγή + σωλήνες παροχέτευσης
- Μπορεί να χρειαστεί όψιμο χειρουργείο (2-3 μήνες μετά)

Φυματικό εμπύημα

- Συνήθως σε έδαφος παλαιάς θωρακοπλαστικής ή θεραπευτικού πνευμοθώρακα
- χρόνια νόσος με ↓ βάρους και χαμηλό πυρετό καθώς και παχυσμένο-ασβεστοποιημένο υπεζωκότα
- Το πύον είναι πλούσιο σε μυκοβακτηρίδια
- Παρατεταμένη αντι-TB αγωγή