

# ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΥΠΕΖΩΚΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ

Γιάννης Καλομενίδης



Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας  
Ιατρικής Σχολής Αθηνών  
Νοσοκομείο “Ευαγγελισμός”

# Παθοφυσιολογικά στοιχεία

- Πρωτοπαθής ή μετα-πρωτοπαθής
- Ρήξη περιφερικής πνευμονικής εστίας
- Αιματογενής ή λεμφογενής διασπορά
- Αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου IV στις πρωτεΐνες του μυκοβακτηριδίου
- Φλεγμονή, ↑ διαπερατότητας
- Αυτοϊώμενο κλινικό φαινόμενο, η σημασία του οποίου έγκειται στο ότι συχνότατα σηματοδοτεί την έλευση πνευμονικής φυματίωσης αν δεν χορηγηθεί αντι-TB αγωγή

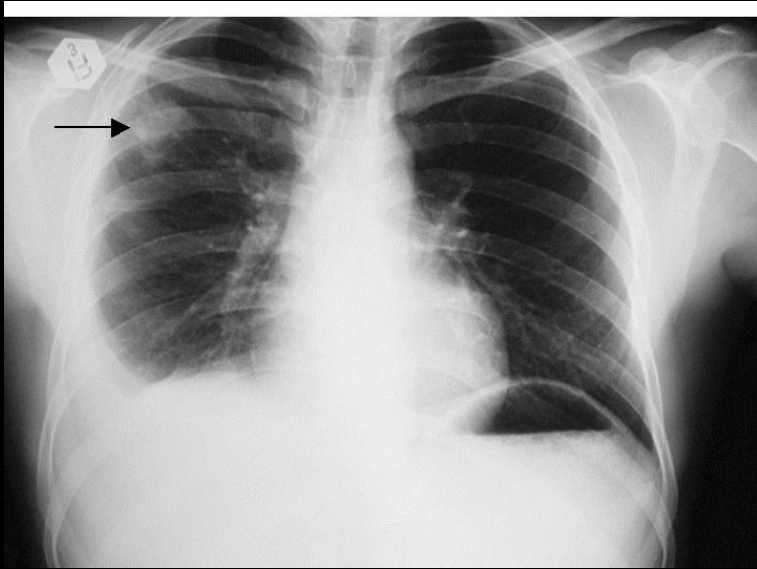
# Κλινική εικόνα

- Συχνότερη η οξεία εμφάνιση: 1/3 έχει συμπτώματα < 1 εβδομάδα και τα 2/3 < 1 μήνα
- **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(+)

# Ακτινολογική Εικόνα

- Συνήθως μονόπλευρη συλλογή
- $\leq 10\%$  αμφοτερόπλευρη, συχνότερα σε HIV (+)
- Το μέγεθος ποικίλει: συνήθως  $< 1/3$  του ημιθωρακίου - σπάνια καταλαμβάνει  $> 3/4$  ημιθωρακίου

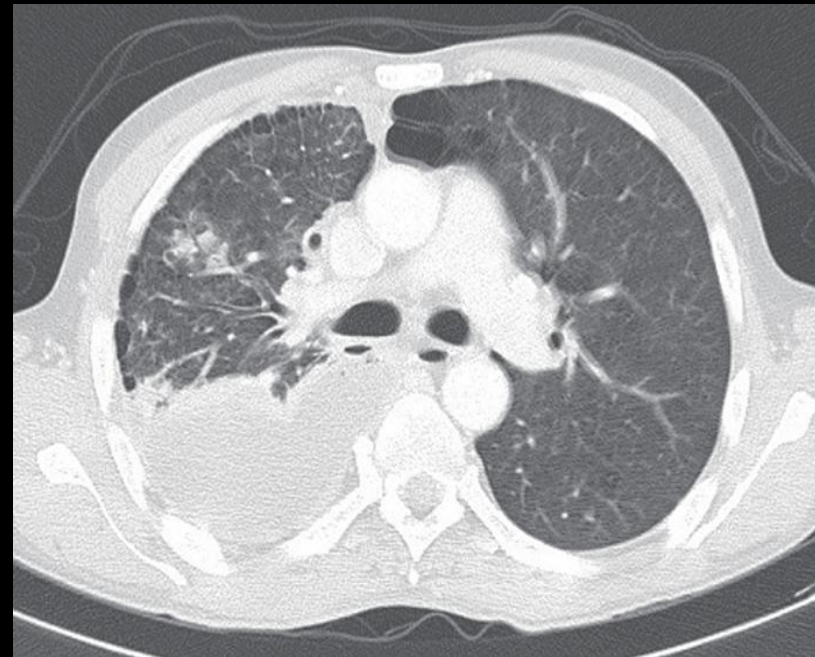
# Παρεγχυματική προσβολή

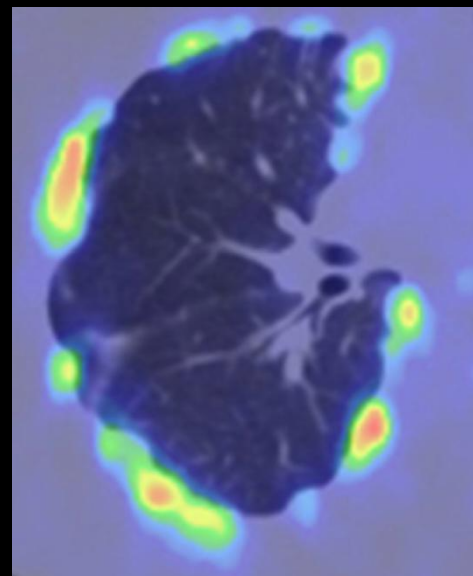
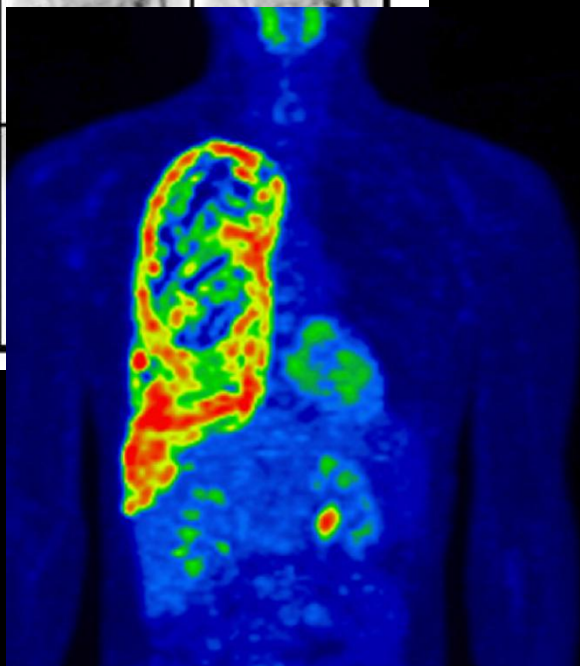
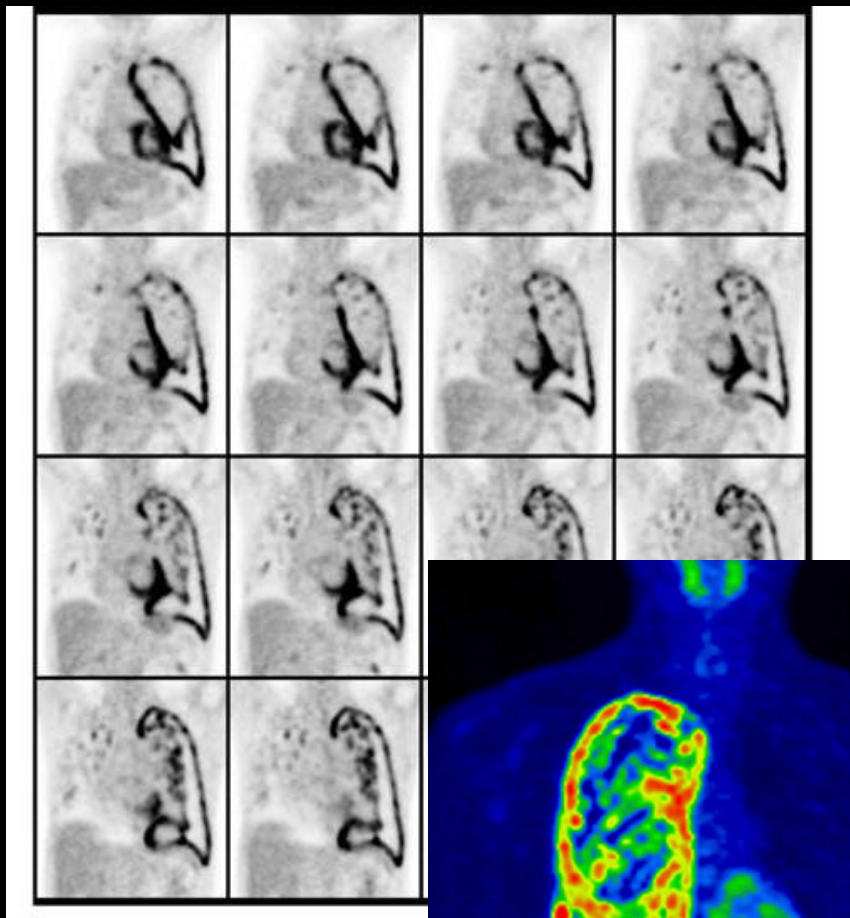


**α/α θώρακα:** 20-67% παρεγχυματικές εστίες

## CT θώρακα

- 40-86% έχουν παρεγχυματικές βλάβες
- 64% σε άνω λοβό
- 19% σπήλαια
- 40% πυλαία ή μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια

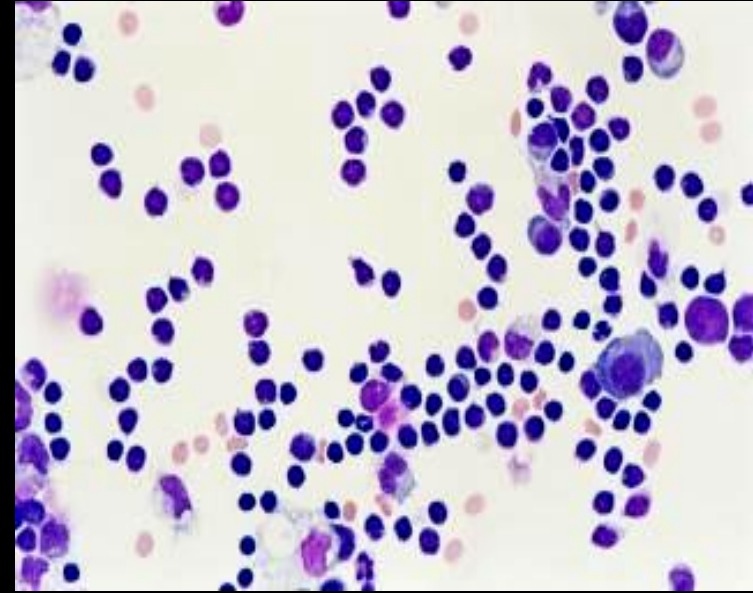




Και η PET μπορεί να είναι θετική

# Τα χαρακτηριστικά του υγρού

- Ορώδες υγρό, αλλά και 11-12% αιματηρό
- Αριθμός κυττάρων: μέχρι και 24.000 / $\mu$ L
- Εξίδρωμα με υπεροχή **λεμφοκυττάρων** (!)
- Σε αρχικά στάδια μπορεί να υπερέχουν τα **πολυμορφοπύρρηνα**
- Τάση για υψηλή τιμή λευκώματος (μέση τιμή 5g/dL)
- Μεγάλη διακύμανση pH, γλυκόζης,  
pH < 7.30 στο 20%



# Τα πολυμορφοπύρηννα;

- 39/354 (9,5 - 11%) ήταν πολυμορφοπυρηνικές
- Απώλεια βάρους, WBC < 11.000/μL και φτωχή ανταπόκριση στην αντι-μικροβιακή αγωγή συνιστούν TB στις πολυμορφοπυρηνικές
- Συχνότερα (+) άμεσο και κ/α του υγρού και υψηλότερη ADA (80 vs 62 U/l, P =0.02 ) από ότι οι λεμφοκυτταρικές
- Σε 1 εβδομάδα το 80 % έγινε λεμφοκυτταρική

*Lin M-T et al. Respir Med 2009; 103:820-26*

*Bielsa S et al. In J Tuberc Lung Dis 2013;17:85-9*

*Lee J et al. Am J Med Sci 2016;351:153-9*

*Choi H et al. PLoSOne 2016 27;11:e0165428*



# Δερμοαντίδραση Mantoux

- ▶ **Αρνητική** στο 1/2 - 1/3
  - ανασταλτικός πληθυσμός μονοκυττάρων
  - περιχάρκωση των λεμφοκυττάρων στην υπεζ κοιλότητα
  - λανθάνουσα περίοδος
- ▶ **Θετική** σχεδόν πάντα σε 6-8 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων

# Διάγνωση

1. Αναζήτηση του **μυκοβακτηριδίου** σε υπεζωκοτικό υγρό και πτύελα
2. **Βιοχημικοί** δείκτες στο υγρό: ADA, IFN- $\gamma$ , IL-27
3. **Βιοψία** υπεζωκότα

# B-Koch σε Υπεζωκοτικό Υγρό/πτύελα

- Το **άμεσο (+)** σε <10%.

- Η **καλλιέργεια (+)** σε 10-70% (συχνότερα <30%)

*Luzze et al. Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:746-53*

- Η αύξηση του **όγκου** του υγρού (100 αντί 5 ml) επιταχύνει την θετικοποίηση της κ/α αλλά δεν αυξάνει την ευαισθησία

*von Groote-Bidlingmaier F et al. Thorax 2013;68:290-1*

- **Πόσα** δείγματα;

77 ασθενείς με TB πλευρίτιδα και 2<sup>ο</sup> δείγμα για κ/α: 9 (+) μόνο στο 1<sup>ο</sup> – 10(+)  
μόνο στο 2<sup>ο</sup> – 15(+)  
και στα δύο. 43 (-) και στα δύο.

*Ko Y et al. PLoSONE 2017; e0181798*

- **κ/α πτυέλων:** θετική σε μέχρι και 55% των περιπτώσεων (προκλητά)

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

*Ruan SY et al. Thorax 2012; 67:822-7*

# Βιοψία υπεζωκότα

## Εναισθησία:

Με βελόνη μέση 69 % (εύρος 28% - 88%)

- κοκκίωμα: 50-97%

- κ/α (+): 39-80% (στο 10% των (+) κ/ων η ιστολογική είναι αρνητική)

Θωρακοσκοπική: περίπου 99%

*Wang Z et al. Respir Med 2015; 109:1188-92*

Το δείγμα θα πρέπει να υποβάλλεται τόσο για ιστολογική εξέταση όσο και για μικροβιολογική μελέτη



# ADA

- Όριο 40-50 U/L. ΕΥ: 88-100 % και ΕΙΔ: 81-98%
- ΕΙΔ  $\geq$  95% αν εξεταστούν οι λεμφοκυτταρικές ΥΣ

*Burgess et al. Chest 1996; 19:414*

- Ψευδώς (+) κυρίως σε: Παραπνευμονικές/εμπύημα, αιματολογικές κακοήθειες κλπ
- Η ΘΠΑ διαφέρει σημαντικά ανάλογα με την συχνότητα της TB στον πληθυσμό της μελέτης
- Η ΑΠΑ παραμένει υψηλή (>90 %) σε κάθε πληθυσμό

*Skouras V, Kalomenidis I. Curr Opin Pulm Med 2016; 22:367-77*

# ADA στην κλινικά πράξη

Study	Cutoff (U/l)	Prevalence		False-positives	False-negatives
		Actual <sup>a</sup>	Hypothetical		
Skouras <i>et al.</i> [10 <sup>***</sup> ]	31	10	1–10	80 ± 10 <sup>b</sup>	1 ± 1 <sup>b</sup>
			11–40	41 ± 12 <sup>b</sup>	5 ± 2 <sup>b</sup>
			41–70	16 ± 5 <sup>b</sup>	15 ± 5 <sup>b</sup>
Greco <i>et al.</i> [12]	47	34	5	59	0.4
			25	19	2.4
			85	1	24
Porcel <i>et al.</i> [31]	35	14	1	92.8	0.1
			14	44.5	0.8
Garcia-Zamalloa <i>et al.</i> [77] (unselected effusions)	40	7.4 11.8 31.3	–	58.1	0.6
			–	31.8	2.3
			–	9.8	4.4
Garcia-Zamalloa <i>et al.</i> [77] (lymphocytic effusions)	40	7.4 11.8 31.3	–	33.3	1.2
			–	6.2	2.2
			–	0	5.3

- Όταν η πιθανότητα της TB πλευρίτιδας είναι  $\leq 10\%$  η **θετική ADA** δεν είναι ασφαλής για να θέσει την διάγνωση
- Η **αρνητική ADA** βοηθά στον αποκλεισμό TB σε κάθε συνθήκη

*Skouras V, Kalomenidis I. Curr Opin Pulm Med 2016; 22:367-77*

*Wang W et al. Thorax 2017*

# Ανθεκτική TB πλευρίτιδα στην Ελλάδα

103 ασθενείς με (+) κ/α στην υπεζωκοτική κοιλότητα  
– όχι στον πνεύμονα

Cases	Pulmonary TB <i>n</i> (%)	Pleural TB <i>n</i> (%)	<i>P</i> value
Total, <i>n</i>	4194	103	—
Susceptible	3724 (89)	88 (85)	0.79
Resistant	244 (6)	11 (11)	0.06
INH-resistant	159 (4)	3 (3)	0.63
RMP-resistant	37 (1)	0 (0)	0.35
EMB-resistant	59 (1)	1 (1)	0.73
PZA-resistant	4 (0.1)	0 (0)	0.76
SM-resistant*	226 (5)	4 (4)	0.54
INH/SM-resistant	34 (1)	2 (2)	0.20
INH/SM/EMB-resistant	12 (0.3)	1 (1)	0.19
MDR-TB	131 (3)	3 (3)	0.95
XDR-TB	24 (1)	1 (1)	0.58

10% τουλάχιστον από INH-ανθεκτικά μυκοβατηρίδια

# Μοριακός έλεγχος στο υγρό

Μετανάλυση (20 μελέτες)

EY 62%

EΙΔ 98%

*Pai et al. BMC Infect Dis 2004;4:6*

- 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*

**Κανένα τεστ δεν έχει έγκριση από τον για διάγνωση εξωπνευμονικής TB**



# IGRAs στο υγρό

- Χαμηλή ειδικότητα σε ενδημικές περιοχές (δυσκολία διάκρισης μεταξύ ενεργούς και λανθάνουσας λοίμωξης)
- Στο υγρό δυσκολίες ερμηνείας λόγω υψηλών επιπέδων διαλυμένης IFN $\gamma$ .
- **Η εξέταση στο υγρό δεν υπερέχει αυτής του αίματος**
- **Υστερούν έναντι των βιοχημικών δεικτών**

*Ariga H et al. Clin Infect Dis 2007;45:1559, Losi M et al. ERJ 2007; 30:1173, Wilkinson KA et al. Clin Infect Dis 2005; 40:184, Baba K et al. BMC Infect Dis 2008; 8: 35, Chegou NN et al. Respiration 2008;76:131, Sohn Y et al. Chest 2005; 128:396s, Liu F et al. PLoSOne 3013; 8: e83857, Zhou et al Respirology 2011; 16:473-80, Aggarwal AN et al. J Clin Microbiol 2015, Dheda K et al. ERJ 2009; 34:1118-26*

# Κλινική πορεία

- Χωρίς αγωγή

⇒ υποχώρηση σε διάστημα εβδομάδων-μηνών

~2/3 θα αναπτύξουν πνευμονική TB την επόμενη 5ετία, ποσοστό που μειώνεται δραματικά με την αγωγή

- Με αγωγή

⇒ ο πυρετός υποχωρεί συνήθως μέσα σε 2 εβδομάδες αλλά μπορεί να επιμένει και 2 μήνες

⇒ απορρόφηση του ΥΥ κατά μέσο όρο σε 6 εβδομάδες  
στο 25% υπάρχει ακόμη υγρό μετά 6 μήνες

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

⇒ ≈ 50% έχει κάποιου βαθμού παχυπλευρίτιδα (κυρίως οι εγκυστωμένες) 6-12 μήνες από την έναρξη της αγωγής, συνήθως χωρίς σημαντικά λειτουργικά προβλήματα (FVC>70%)

*Lai YF et al. Thorax 2009; 64: 806-9 Lai Y-F et al. Thorax 2003; 58:149-52*

*Viedma EC et al. Respiratory Med 2006; 100: 2013-42*

*Bhuniya S et al Ann Thor Surg 2012;7:215-9, Chung C-L et al. ERJ 2008; 31:1261-7*

# Θεραπεία

- Συμβατική αντι-TB αγωγή  
Αν δεν έχουμε ευαισθησίες σε υψηλή υποψία για ανθεκτικότητα θα πρέπει να συνεχίσουμε τν ΕΜΒ;
- Στεροειδή;
- Παροχέτευση του υγρού;

# Στεροειδή

- Τυχαιοποιημένες μελέτες (6 μελέτες, N=633)
- Δόση: συνήθως αρχίζοντας από 0,75-1 mg/Kg
- Αποτέλεσμα: ταχύτερη υποχώρηση των συμπτωμάτων/απορρόφηση της συλλογής, λιγότερη υπολειμματική παχυπλευρίτιδα (;)
- Δύο μελέτες (Galerza, Wyser) αρνητικές

*Bang JS et al. Tuberculosis Respir Dis 1997;44:52-8, Lee C et al. Chest 1988;94:1256-9*

*Lee BH et al. Tuberculosis Respir Dis 1999;46:481-8, Galarza I et al. Thorax 1995; 50:1305-7, Wyser C et al. Chest 1996; 110:333-8, Elliott AM et al J Infect Dis 2004;190:869-78*

Σε HIV(+) ασθενείς, συνοδεύεται από ανάπτυξη σ Kaposi

*Elliott AM et al J Infect Dis 2004;190:869-78*

➔ Ανεπαρκή δεδομένα που υποστηρίζουν την γενικευμένη χρήση του

*Engel ME et al Cochrane Database Syst Rev 2007; 17:CD001867*

# Παροχέτευση

- Τυχαιοποιημένες μελέτης
- Ανακουφίζει την δύσπνοια αν υπάρχει
- Ίσως, στις εγκυστωμένες ΥΣ μειώνει την υπολειμματική παχυπλευρίτιδα, αν επιπλέον χορηγείται ενδοπεζωκοτικά στρεπτοκινάση αλλά το λειτουργικό όφελος σε αυτήν την περίπτωση είναι αμελητέο

*Lai Y-F et al. Thorax 2003; 58:149-52*

*Viedma EC et al. Respiratory Med 2006; 100: 2013-42*

*Bhuniya S et al Ann Thor Surg 2012;7:215-9*

*Chung C-L et al. ERJ 2008; 31:1261-7*

# Συμπεράσματα

- Η νόσος συνήθως εμφανίζεται **κλινικά** σαν οξεία φλεγμονώδης ΥΣ – σπανιότερα μιμείται κλινικά κακοήθη ΥΣ
- Ο αριθμός των βακίλων στον υπεζωκότα είναι μικρός γι αυτό η μικροβιολογική διάγνωση από το **υγρό** δεν είναι συχνή ή/και καθυστερεί
- Ο ασφαλέστερος τρόπος διάγνωσης είναι η **βιοψία** υπεζωκότα (ιστολογική και κ/α)
- Οι βιοχημικοί δείκτες (**ADA**) μπορεί να υποστηρίξουν την διάγνωση σε περιπτώσεις αυξημένης επιδημιολογικής/κλινικής υποψίας αλλά κυρίως να αποκλείσουν την νόσο
- **Θεραπεύεται** όπως η πνευμονική TB