

Δερμοαντίδραση φυματίνης Mantoux

Κατερίνα Δημάκου

Φυματίωση

- ❑ Το $\frac{1}{3}$ του πληθυσμού έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης
 - ❑ 2 εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο από TBC
 - ❑ Το 10% θα εμφανίσει ενεργό νόσο

 - ❑ Παράγοντες κινδύνου - λανθάνουσα φυματίωση
- HIV λοίμωξη
-

Σχετικός κίνδυνος ενεργού φυματίωσης σε ειδικά νοσήματα

Νόσος	RR
HIV λοίμωξη	9,9
Παλαιά TBC	5,2
Χρ. Νεφρική ανεπάρκεια	2,4
Infiximab	2,0
Αρρυθμιστος διαβήτης	1,7
Πυριτίαση	1.7
Γαστρεκτομή	1,3

Ο ρόλος της Mantoux στον έλεγχο της φυματίωσης

- Η ανίχνευση και θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης μειώνει τον κίνδυνο ενεργού TBC
 - Κύριος στόχος για τον έλεγχο της νόσου
 - Διαγνωστικό μέσο : **δερμοαντίδραση φυματίνης**
-

Ιστορικά στοιχεία για την φυματινοαντίδραση Mantoux

- 1891 : ΟΤ θεραπευτική χρήση (Koch)
 - 1907 : διαγνωστική χρήση (von Pirquet)
 - 1908 : τεχνική της ενδοδερμικής έγχυσης (Charles Mantoux)
 - 1934 : παράγωγο κεκαθαρμένης φυματίνης -PPD
 - 1939 : PPD-S Seibert and Klenn

 - ***Η PPD-S παραμένει το standard διεθνώς για την φυματίνη μέχρι σήμερα***
-

Μηχανισμός TST

- Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο → Ευαισθητοποιημένα T λεμφοκύτταρα
- Αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου (φυματίνη) → ενεργοποίηση T λεμφοκυττάρων → έκλυση IFN-γ και άλλων κυτταροκινών
→ περαιτέρω ενεργοποίηση λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων και ενδοθηλιακών → συρροή στη θέση της έγχυσης ουδετεροφίλων και στη συνέχεια λεμφοκυττάρων και μονοκυττάρων → εξαγγείωση ινωδογόνου → ινώδες

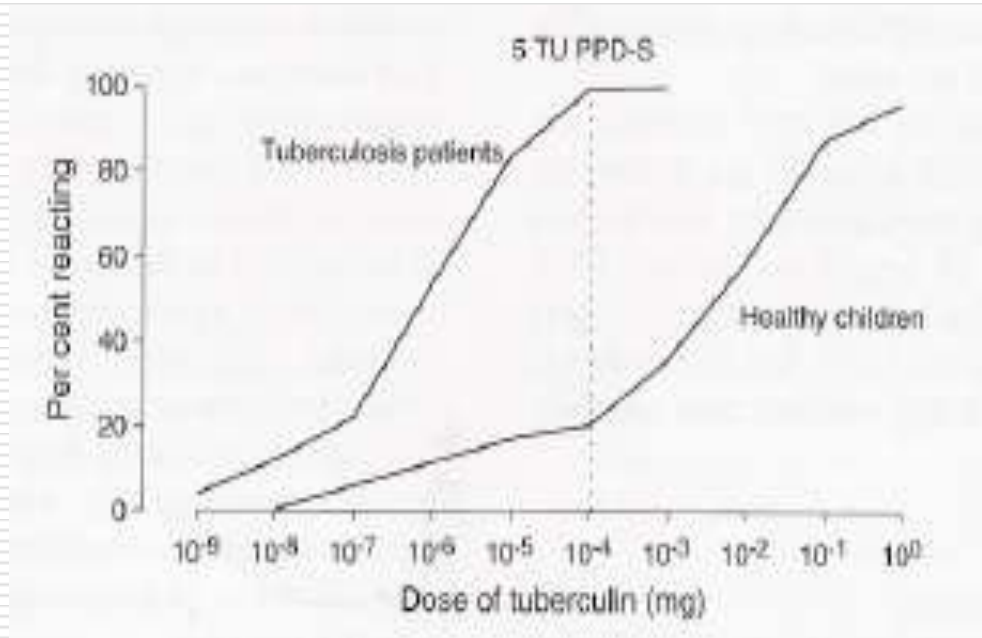


Δερματική διήθηση

Δερμοαντίδραση Mantoux

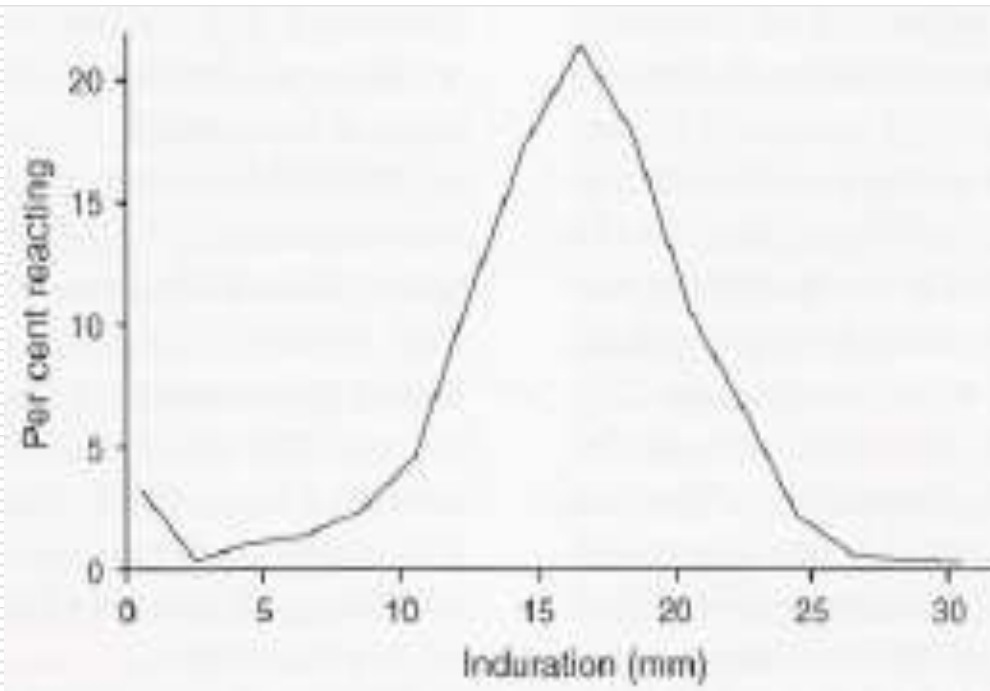
- Βασίζεται στην ανίχνευση επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησίας στη PPD, ένα μίγμα αντιγόνων που μοιράζονται διάφορα μυκοβακτηρίδια.
-ανάπτυξη κυτταρικής ανοσίας - δημιουργία της δερματικής αντίδρασης
 - PPD: διήθημα υπερκειμένου της καλλιέργειας του μυκοβακτηριδίου φυματίωσης
 - 200 αντιγόνα- μερικά κοινά με NTM και M.bovis BCG
-

Αντίδραση σε αυξανόμενες δόσεις φυματίνης (ασθενείς με φυματίωση – υγιή παιδιά)

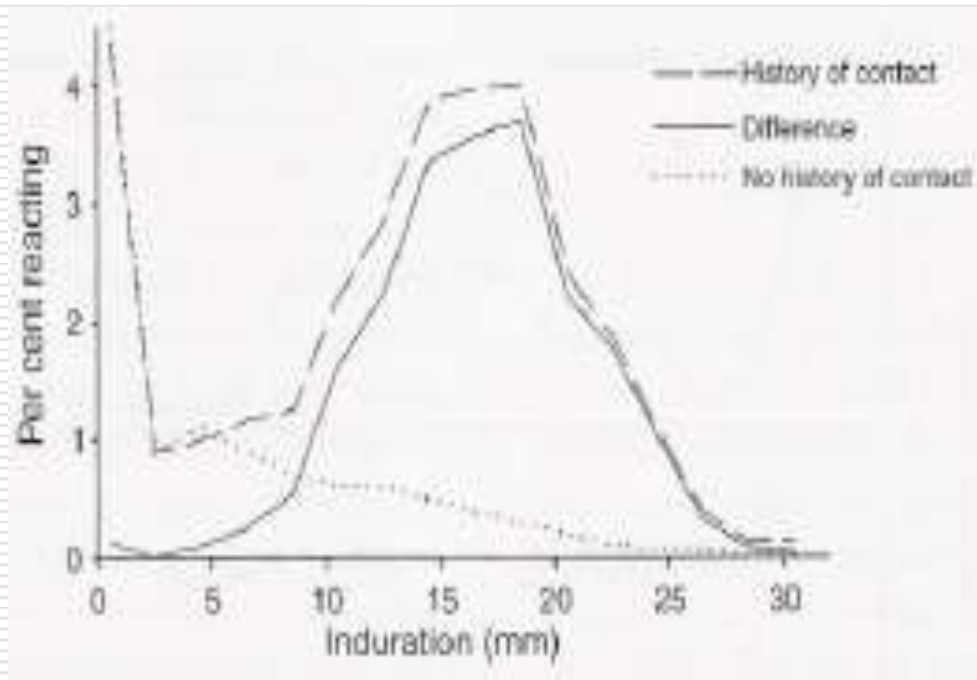


Δόση φυματίνης: 10^{-4} mg, 5TU

Καμπύλη κατανομής Mantoux σε ασθενείς με φυματίωση



Καμπύλη κατανομής της δερμοαντίδρασης φυματίνης με και χωρίς επαφή με νόσο



Κίνδυνος για ενεργοποίηση της νόσου σε άτομο με θετική Mantoux : 5-10%

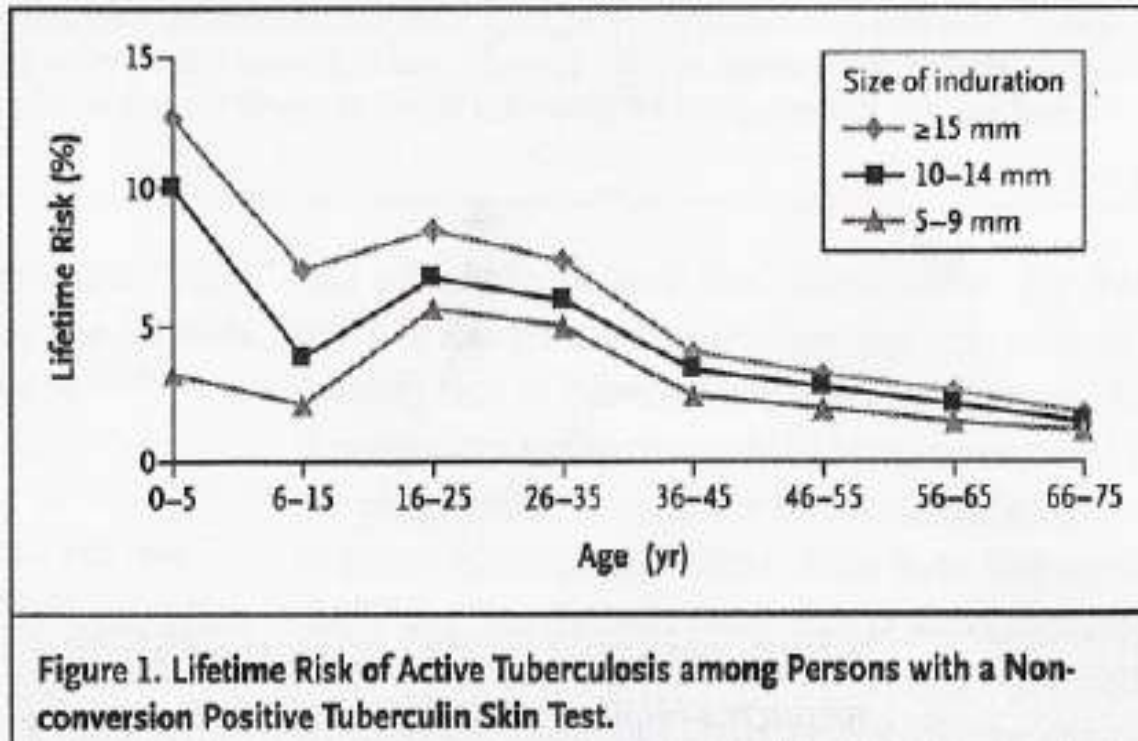
Σχέση με :

- ηλικία
- μέγεθος Mantoux
- παρουσία άλλων συνθηκών

Κίνδυνος για ενεργό TBC

Κίνδυνος ενεργού νόσου	Διάμετρος Mantoux	Συνθήκη
> 20%	≥ 10	HIV λοίμωξη Παλαιά TB
10-20%	≥ 15	Πρόσφατη μεταστροφή Ηλικία ≤ 35 Λήψη infliximab
10-20%	≥ 10	Ηλικία 0 – 5 έτη

Κίνδυνος ενεργού TB ανά ηλικία – μέγεθος Mantoux



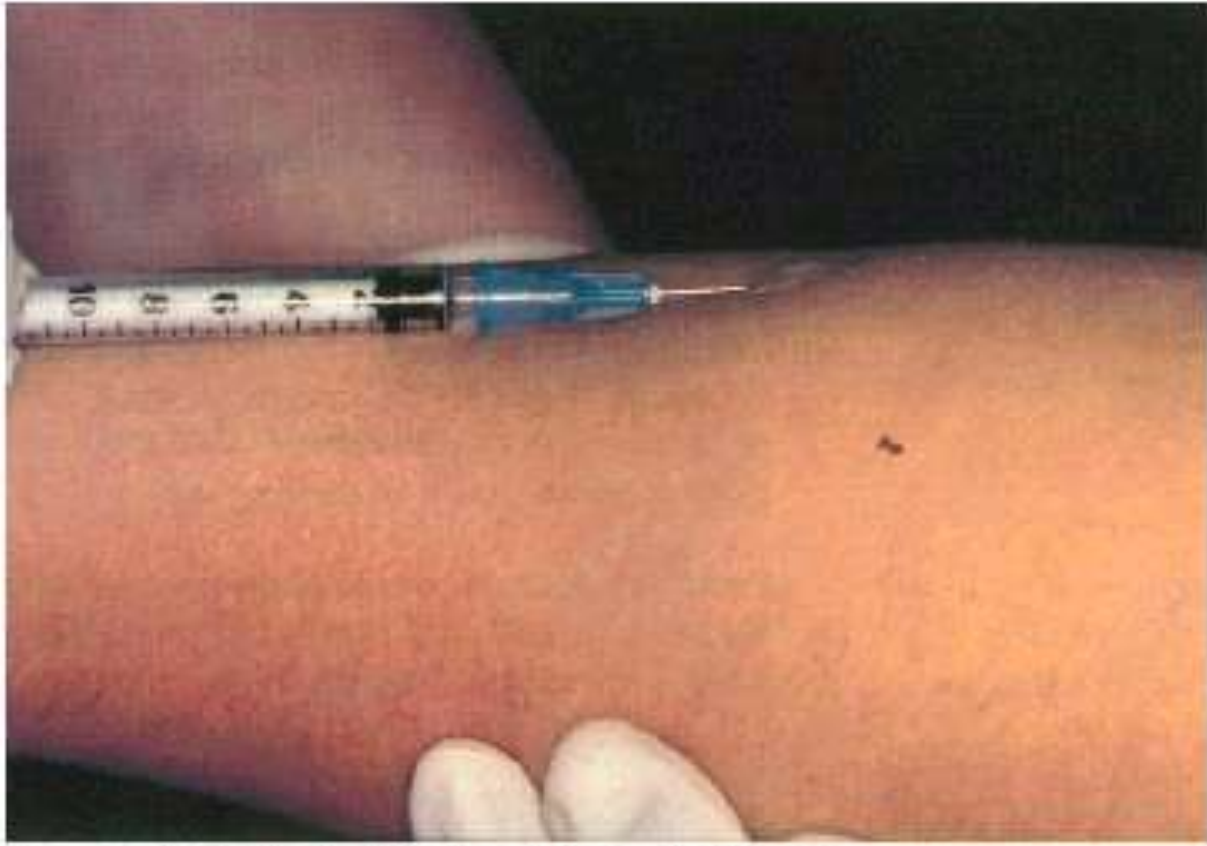


Figure 3.1 Giving the Mantoux tuberculin skin test.





Figure 3.2 Only the induration is being measured. This is **CORRECT**.



Figure 3.3 The erythema is being measured. This is **INCORRECT**.

Κριτήρια θετικής Mantoux

Διήθηση 5 mm

- HIV οροθετικοί
- Πρόσφατη επαφή με άτομο με ενεργό φυματίωση
- Χρόνια ανοσοκαταστολή

Διήθηση 15 mm

- Άτομα χωρίς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση

Κριτήρια θετικής Mantoux

Διήθηση 10 mm

- Μετανάστευση από χώρα με υψηλή επίπτωση φυματίωσης
- Χρήση IV ναρκωτικών
- Διαμονή και εργασία σε χώρους υψηλού κινδύνου
- Προσωπικό εργαστηρίου φυματίωσης
- Άτομα ↑κινδύνου ενεργού νόσου (πυριτίαση, διαβήτης, καρκίνος, λέμφωμα, γαστρεκτομή, χ. νεφρική ανεπάρκεια κ.ά)
- Παιδιά < 4 ετών

Τι δηλώνει απάντηση στην PPD - θετική Mantoux;

- Λοίμωξη από μυκοβακτηρίδιο**
 - Λοίμωξη από άτυπα (NTM)
 - Εμβολιασμός με BCG
-

Ψευδώς θετική Mantoux

- **BCG**
 - **Άτυπα μυκοβακτηρίδια**
 - ↑ δόση φυματίνης
-

Ψευδώς αρνητική Mantoux

Η αρνητική δοκιμασία δεν αποκλείει ούτε τη νόσο ούτε τη μόλυνση

- Ανεργία λόγω ανοσοκαταστολής
 - **HIV λοίμωξη**
 - φάρμακα
- Πρόσφατη λοίμωξη (έως 10 εβδ.) ή βαρεια νόσος

Αρνητική Mantoux

- 30% των ασθενών με μόλυνση από HIV και μυκοβακτηρίδιο
 - 60% των ασθενών με AIDS
 - 10 – 20% των ασθενών με ενεργό φυματίωση
-

Πλεονεκτήματα Mantoux

- ❑ Απλή δοκιμασία
 - ❑ Χαμηλό κόστος
 - ❑ Δεν απαιτεί ειδικό εργαστήριο
 - ❑ Σημαντική για χώρες με υψηλή επίπτωση και πτωχά μέσα
 - ❑ Εύκολη εφαρμογή για επιδημιολογικούς σκοπούς
-
- ❑ Θετική συσχέτιση : Mantoux – κινδύνου για ενεργό TB

Inf Cont Hosp Epid 1998

Int J Tuberc Lung Dis 1999

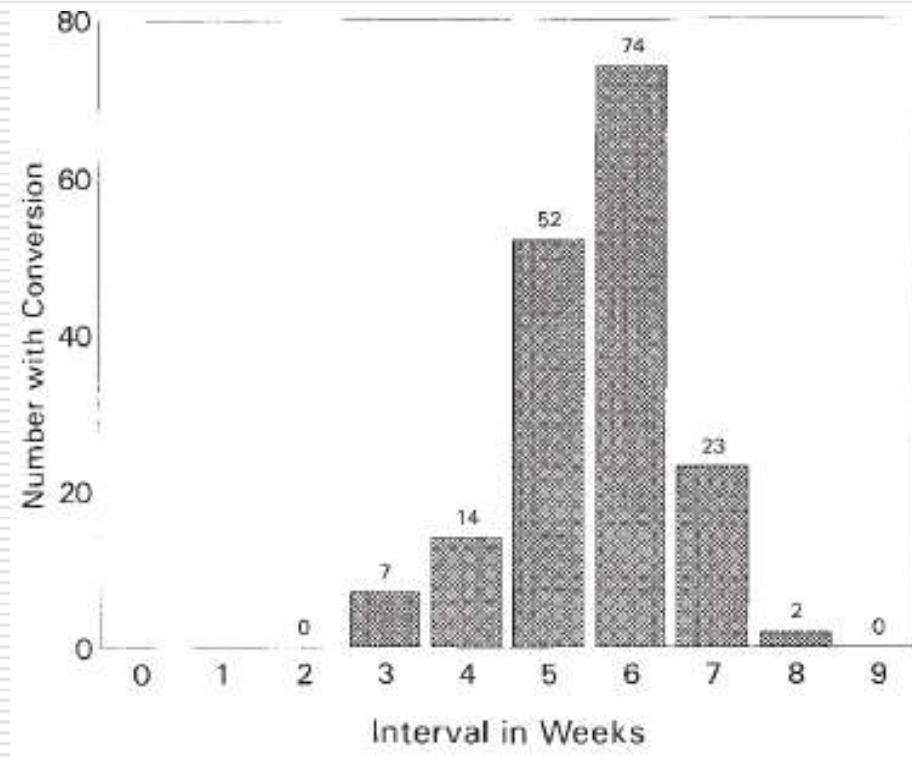
Περιορισμοί ΜΑΝΤΟΥΧ

- ❑ Απαιτούνται 2 επισκέψεις
 - ❑ Υποκειμενικότητα (έγχυση, ανάγνωση, ερμηνεία)
 - ❑ Φλεγμονή του δέρματος, δερματολογικές παθήσεις
 - ❑ Δόση PPD
 - ❑ Διαφορετικά cut-offs
 - ❑ Booster φαινόμενο
 - ❑ **Μειωμένη ειδικότητα και ευαισθησία**
-

Επαναλαμβανόμενα Mantoux test – προβλήματα

- Μείωση της διαμέτρου-
- Αύξηση της διαμέτρου –
 - 1) τυχαία, λάθη στην τεχνική
 - 2) Booster φαινόμενο (ανοσολογική επανάκλιση προϋπάρχουσας επιβραδυνομένου τύπου υπερευαισθησίας σε αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου, χωρίς νέα λοίμωξη)
 - 3) νέα λοίμωξη (μεταστροφή)

Χρόνος θετικοποίησης της ΜΑΝΤΟΥΧ μετά από γνωστή έκθεση (172 άτομα)



Μετά την δερμοαντίδραση Mantoux τι;

Νέες τεχνολογίες- ο ρόλος τους στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης

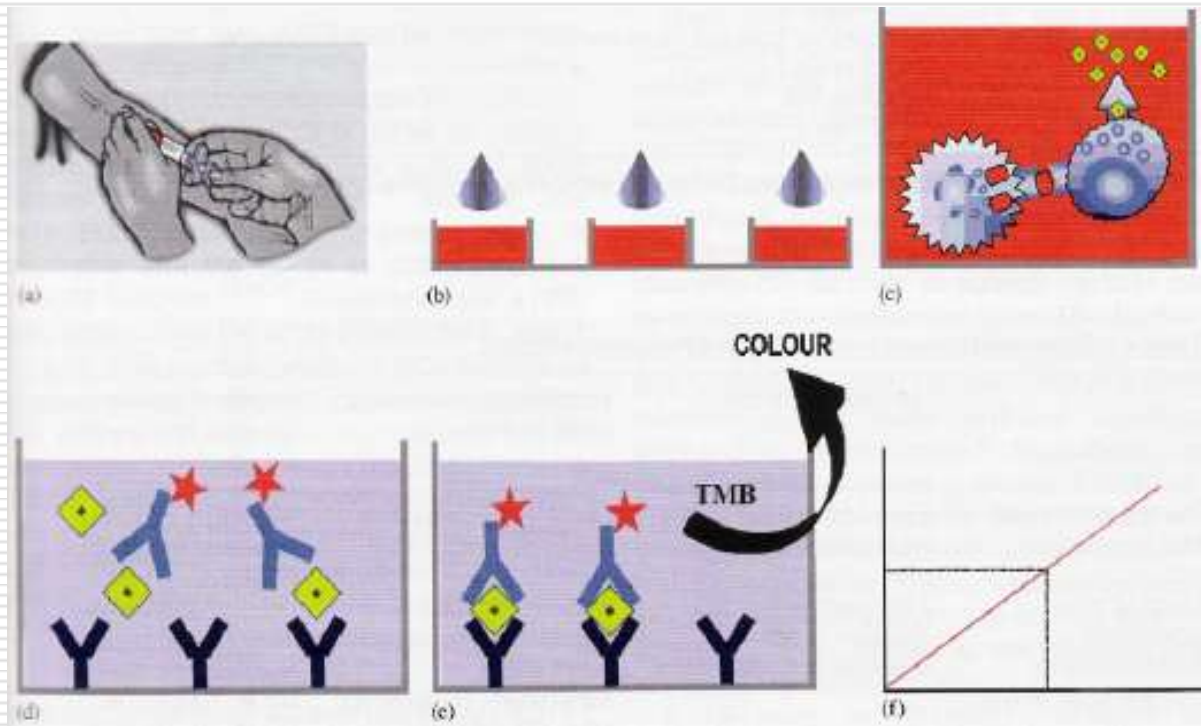
Νέες δοκιμασίες

- QuantiFERON, QFN gold: υπολογισμός INF- γ
 - T SPOT TB : ανίχνευση T- λεμφοκυττάρων

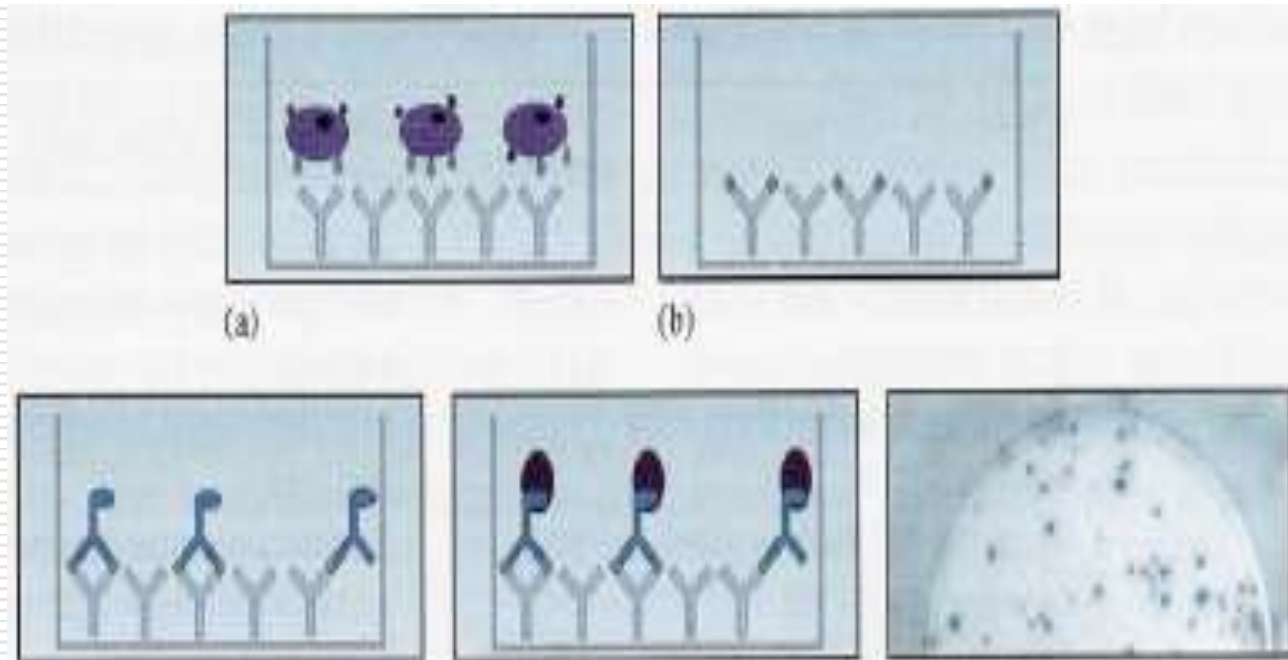
 - Αντιγόνα ειδικά του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης:
 - MPT-64 (1986)
 - ESAT-6 (1995)
 - CFP-10 (1998)

 - RD1: κωδικοποιεί αντιγόνα ειδικά για το μυκοβακτηρίδιο
-

Elisa (whole blood interferon-gamma assay)



Elispot technique



Ευαισθησία 96% για ενεργό νόσο vs 69% της TST

Συγκριτικά αποτελέσματα μεταξύ των διαφορετικών δοκιμασιών για τη λανθάνουσα φυματίωση

Kunst H et al. Resp Med 2006

	Mantoux	Whole blood Elisa (ppd)	INF-γ (RD1 ειδικά αντιγόνα)
BCG	Ψευδώς θετική	Πιθανόν λιγώτερο ψευδώς θετική	<u>Καλύτερη ειδικότητα για BCG</u>
Άτυπα μυκοβακτηρίδια	Ψευδώς θετική	Διάκριση μεταξύ M. avium και M. φυματίωσης	Διακρίνει πολλά άτυπα
Ανοσοκαταστολή (πχ HIV)	Ψευδώς αρνητική	Πιθανόν λιγώτερο ψευδώς αρνητική	<u>Καλύτερη ευαισθησία σε ανεργία</u>

Kunst H et al. Resp Med 2006

Πλεονεκτήματα τεχνικών που βασίζονται στα T- Λεμφοκύτταρα και INF-γ σε σχέση με την Mantoux

- ❑ Μεγαλύτερη ειδικότητα (σύγκριση με BCG και NTM)
- ❑ Μεγαλύτερη ευαισθησία
- ❑ Χωρίς υποκειμενικά λάθη
- ❑ Όχι φαινόμενο Booster
- ❑ Γρήγορα αποτελέσματα
- ❑ Πιθανόν cost saving

Απαιτείται περαιτέρω μελέτη

A systematic review of rapid diagnostic tests for the detection of tuberculosis infection

□ Tests for latent TB infection

- In total, 13 studies were included. Assays based on RD1-specific antigens, ESAT-6 or CFP-10, correlate better with intensity of exposure, and therefore are more likely than TST/purified protein derivative (PPD)-based assays to detect LTBI accurately. An additional advantage is that they are more likely to be independent of BCG vaccination status and HIV status.

Συμπεράσματα

- ❑ Οι διαγνωστικές δοκιμασίες παραμένουν **χωρίς ιδιαίτερες αλλαγές επί έναν αιώνα**
 - ❑ Η Mantoux, παρά τους περιορισμούς, παραμένει ως η πιο **ευρέως χρησιμοποιούμενη** δοκιμασία στην κλινική πράξη για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης
 - ❑ Οι **νέες δοκιμασίες** υπόσχονται βελτιωμένη διαγνωστική **ακρίβεια**
 - ❑ Απαιτείται ένα ακριβέστερο επιδημιολογικό εργαλείο για τον έλεγχο της φυματίωσης
-