

Διαγνωστικά λάθη στη φυματίωση

Απόστολος Παπαβασιλείου¹,
Αιμιλία Τσαρουχά²,
Ηλίας Μανιαδάκης²

¹ Αντιφυματικό τμήμα & Μονάδα Ανθεκτικής Φυματίωσης

² 8η Πνευμονολογική κλινική ΝΝΘΑ «Η Σωτηρία»

Αλληλογραφία: Τσαρουχά Αιμιλία, Ραιδεστού 201, 185 46 Πειραιάς
e-mail: emilygeola@yahoo.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των ασθενειών. Είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινικών εκδηλώσεων και γι' αυτό συχνά η διάγνωση της μπορεί να διαλάθει. Η διάγνωση της τίθεται από το συνδυασμό των συμβατών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων με θετική τη δερμοαντίδραση mantoux και τη βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετική καλλιέργεια και ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Η μη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι δεν την υποψιαζόμαστε. Τα διαγνωστικά λάθη στην προσέγγιση ενός ασθενή με φυματίωση αφορούν κυρίως στην ανεπαρκή αξιολόγηση του ιστορικού και των συμπτωμάτων και τυχόν ευρημάτων από τη φυσική εξέταση. Η αξιολόγηση της δερμοαντίδρασης mantoux, της ακτινογραφίας και αξονικής τομογραφίας θώρακος και ο έλεγχος των πτυέλων (μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργειες και μοριακές τεχνικές) συχνά υποκρύπτουν λάθη που απομακρύνουν τη διάγνωση. Τέλος λάθη λόγω συνύπαρξης άλλων νοσημάτων και ειδικών κλινικών μορφών της (μηνιγγίτιδα, κεχροειδής, πλευρίτιδα και εξωπνευμονική) συχνά μας απομακακρύνουν από την απόφαση χορήγησης αντιφυματικής αγωγής.

Η φυματίωση ποτέ μέχρι σήμερα δεν είχε εξαλειφθεί. Τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι υπάρχει μία νέα παγκόσμια κρίση, κυρίως λόγω της μετανάστευσης και του AIDS. Κάθε χρόνο αναφέρονται 8-10.000.000 νέες περιπτώσεις και 2.000.000 θάνατοι από φυματίωση¹.

Ο καλύτερος τρόπος για να εμποδίσουμε την εξάπλωση της νόσου, είναι αρχικά η σοβαρή κλινική υποψία και ακολούθως η διάγνωση της νόσου όσο έγκαιρα γίνεται, ώστε η θεραπεία κυρίως αλλά και τα άλλα μέτρα ελέγχου να μειώσουν τη μεταδοτικότητα, νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από ποικιλία κλινι-

κών εκδηλώσεων και για το λόγο αυτό συχνά η διάγνωση της μπορεί να διαλάθει ακόμη και από ιατρούς που δεν αναμενόταν. Η αδιάγνωστη φυματίωση είναι η δεύτερη αιτία αγωγών κατά των ιατρών για αποζημιώσεις για νόσους του αναπνευστικού συστήματος μετά την πνευμονική εμβολή². Οι ιατροί οφείλουν να είναι εξοικειωμένοι με τις διαφορετικές μορφές εμφάνισης της φυματίωσης και γι' αυτό σε κάθε ασθενή, αλλά ιδιαίτερα στον ασθενή που εμφανίζει συμπτώματα από το αναπνευστικό, πρέπει πάντα να τίθεται και η υποψία της φυματίωσης. Η φυματίωση είναι ο μεγαλύτερος μίμος όλων των ασθενειών. Μιμείται νόσους όπως, βακτηριακή πνευμονία, βρογχογενές καρκίνωμα, λέμφωμα, σαρκοείδωση, μυκητιασική πνευμονία, πνευμονοκονιώσεις, βρογχεκτασίες, κοκκιωμάτωση Wegener⁵.

Η κλινική εκδήλωση της νόσου στους πνεύμονες μπορεί να είναι τυπική ή άτυπη. Η άτυπη απαντάται κυρίως σε ανοσοκαταστολή και εμφανίζεται με βλάβες στους κάτω λοβούς, διάχυτα διηθήματα, ενδοβρογχικές βλάβες, φυματώματα και υπεζωκοτική συλλογή. Όταν εμφανίζεται σαν οξεία κατάσταση π.χ με δύσπνοια και αναπνευστική ανεπάρκεια πολύ συχνά δεν την υποψιαζόμαστε³.

Διαγνωστικές δυσκολίες υπάρχουν όταν συνυπάρχει με άλλη νόσο πχ βρογχογενή καρκίνο, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις, σαρκοείδωση, λέμφωμα, βακτηριακή πνευμονία κλπ. Μεγάλη διαγνωστική δυσκολία υπάρχει επίσης στην αιματογενή διασπορά με φυσιολογική ακτινογραφία θώρακα, κυρίως σε ανοσοκατασταλμένους και ηλικιωμένους. Η εξωπνευμονική φυματίωση παρουσιάζει και αυτή διαγνωστικές δυσκολίες και απαιτεί επεμβατικές εξετάσεις. Μπορεί να προσβάλλει οποιοδήποτε όργανο του σώματος δημιουργώντας αποστήματα, όπως πχ. στο δέρμα. Προσβάλλει επίσης το περικάρδιο και τον εγκέφαλο με φυμάτωμα, απόστημα και μηνιγγίτιδα. Για το λόγο αυτό δεν αποτελεί έκπληξη η ανεύρεση σε νεκροψίες φυματικών εστιών οι οποίες ποτέ δε διαγνώστηκαν⁴.

Σήμερα, η μη διάγνωση της φυματίωσης οφείλεται κυρίως στο ότι δεν την υποψιαζόμαστε. Οι κυριότερες αιτίες της μη υποψίας της νόσου οφείλονται κυρίως στο ότι 1) σήμερα η φυματίωση απαντάται κυρίως στα πολύ μεγάλα αστικά κέντρα και είναι σπάνια στην επαρχία (συνθήκες διαβίωσης, μετανάστευση). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα όλο και λιγότεροι ιατροί να είναι έμπειροι στην ανεύρεση και αντιμετώπιση της νόσου. Ακόμη και μεταξύ των πνευμονολόγων, μερικές φορές, παρατηρούνται σοβαρά λάθη² και 2) οι φαρμακευτικές εταιρείες σε ένα σημαντικό ποσοστό συμμετέχουν στην επιμόρφωση – εκπαίδευση των ιατρών, δείχνοντας μεγαλύτερο ενδιαφέρον σε νόσους των πλουσίων πχ. άσθμα και όχι των φτωχών όπως η φυματίωση, συνδέοντας συχνά το βήχα με το άσθμα και αγνοώντας τη φυματίωση για την οποία

εδώ και 40 χρόνια δεν έχουν ανακαλύψει κανένα πρωτεύον φάρμακο.

Οι κυριότερες μορφές εμφάνισης της πνευμονικής φυματίωσης είναι:

1) ασυμπτωματική μορφή, η οποία ανακαλύπτεται τυχαία σε ακτινογραφία θώρακος, 2) μορφή με εκδήλωση βήχα για διάστημα μεγαλύτερο από 2-3 εβδομάδες ή μεταβολή του βήχα σε καπνιστή η οποία οδηγεί σε ακτινογραφία θώρακος, 3) υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, 4) αδικαιολόγητη κακουχία, κόπωση 5) πνευμονία που δεν υποχωρεί με τα συνήθη αντιβιοτικά, 6) αποτυχία να αναρρώσει κάποιος μετά από «επίμονο κρουλόγημα», 7) ανεξήγητη απώλεια βάρους, 8) αιμόπτυση και 9) επιμέρους δυσπεψία⁵.

Η διάγνωση της φυματίωσης τίθεται από το συνδυασμό των συμβατών κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων με θετική τη δερμοαντίδραση mantoux και τη βακτηριολογική επιβεβαίωση με θετική καλλιέργεια και ταυτοποίηση ότι πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης. Συχνά (σε ποσοστό 20-25%) οι καλλιέργειες μπορεί να είναι αρνητικές. Τότε η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με την απάντηση στην χορήγηση αντιφυματικής θεραπείας (θεραπευτικό κριτήριο), δυστυχώς χωρίς όμως να έχουμε έλεγχο ευαισθησίας στα φάρμακα. Στην περίπτωση που έχουμε στη διάθεση μας ένα θετικό αποτέλεσμα μοριακής τεχνικής (ιδίως της Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test - AMTD2) το θεωρούμε σαφώς ως αποδεικτικό φυματίωσης αλλά πρέπει να αξιολογούμε **πάντα τη σοβαρή κλινική υποψία** και βεβαίως να έχουμε υπόψη μας ότι στερεί τη δυνατότητα να γίνει έλεγχος της ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα⁵.

Τα διαγνωστικά λάθη στην προσέγγιση ενός ασθενή με φυματίωση είναι κυρίως τα παρακάτω:

1. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΙΣΤΟΡΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ

Ιστορικό έκθεσης σε φυματίωση, προηγηθείσα φυματίωση, προηγούμενη θετική mantoux και ιστορικό θεραπείας με αντιφυματικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα.

- Βήχας που επιμένει για περισσότερο από 15 μέρες, βράγχος φωνής, θωρακικός πόνος, δύσπνοια, αιμόπτυση από το αναπνευστικό σύστημα. Γενικά συμπτώματα, όπως απώλεια βάρους, πυρετός, νυκτερινές εφιδρώσεις, ανορεξία, κόπωση, ρίγη είναι ύποπτα και για φυματίωση.
- Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS που εμφανίζουν πολύ συχνά κεχροειδή και εξωπνευμονική φυ-

ματίωση η οποία προσβάλλει άλλα όργανα με συμπτώματα όπως κεφαλαλγία, σύγχυση, εμέτους, ισχιαλγία, υπερπυρεξία, αιματοουρία κλπ.

- Η παρουσία προδιαθεσικών παραγόντων, όπως ανοσοκαταστολής, AIDS, σακχαρώδους διαβήτη, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, πυριτίασης, κακοηθειών, γαστρεκτομής, ειλεοτυφλικής παράκαμψης, χρήσης στεροειδών ή ενδοφλέβιων ουσιών, θεραπείας με αντι TNF κλπ.
- Η παρουσία κοινωνικό – οικονομικών παραγόντων όπως είναι η μετανάστευση, η χώρα προέλευσης, ο συγχρωτισμός, η επαγγελματική έκθεση σε πυρίτιο (από τσιμεντοβιομηχανίες ή λατομεία).

2. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΥΧΟΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

Η φυσική εξέταση του ασθενούς είναι απαραίτητη. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να μην είναι αποκαλυπτική. Ευρήματα όμως, όπως διογκωμένοι λεμφαδένες, ηπατομεγαλία, αυχενική δυσκαμψία, σύγχυση και ευρήματα συμβατά με υπεζωκοτική και περικαρδιακή συλλογή, μπορεί να οδηγήσουν σε ταχεία διάγνωση⁶.

3. ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΕΡΜΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ

Διήθηση δέρματος >5 mm θεωρείται θετική :

- Όταν υπάρχει πρόσφατη στενή επαφή με φυματίωση
- Στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS
- Όταν υπάρχουν ινωτικά στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος
- Όταν έχει προηγηθεί μεταμόσχευση οργάνου
- Σε λήψη πρεδνιζόνης > 15 mg για περισσότερο από ένα μήνα

Στο σημείο αυτό πρέπει να σημειωθεί ότι ψευδώς αρνητικές φυματινοαντιδράσεις μπορεί να παρατηρηθούν στις ακόλουθες περιπτώσεις :

- σε λανθασμένη τεχνική χορήγησης και απειρία
- σε βαριές μορφές φυματίωσης (μηνιγγίτις, κευχροειδής, εκτεταμένη νόσος)
- σε βαριά συστηματική νόσο
- σε ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις
- σε εμβολιασμό με ζώντες ιούς
- σε υποσιτισμό
- σε νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια
- σε λήψη ανοσοκατασταλτικών, ηλικιωμένους κ.α.

Όταν το αποτέλεσμα της mantoux δε θεωρείται αξιόπιστο είναι προτιμότερο να γίνεται και δοκιμασία με test ιντερφερόνης – γ, δηλαδή με Quantiferon TB GOLD¹⁶.

4. Η ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ

Η α/α θώρακος πρέπει πάντα να γίνεται στα άτομα με θετική mantoux για λόγους διαφορικής διάγνωσης της φυματίωσης από τη λανθάνουσα φυματική λοίμωξη.

Απόλυτες ενδείξεις για ακτινογραφία θώρακος είναι :

- 1) η πρόσφατη μεταστροφή της mantoux
- 2) σε άτομα που παρουσιάζουν θετική mantoux για πρώτη φορά
- 3) σε άτομα που είναι δύσκολο να υποβληθούν ξανά σε mantoux για παρακολούθηση
- 4) σε ασθενείς με συμπτώματα ή και φυσικά σημεία συμβατά με φυματίωση
- 5) στους ανοσοκατασταλμένους και ασθενείς με AIDS ύποπτους για φυματίωση, στους οποίους η mantoux κατά κανόνα δεν είναι αξιόπιστη.

Τις περισσότερες φορές η οπισθοπρόσθια και πλάγια προβολή αρκούν. Μερικές φορές όμως, ανάλογα με την παρατήρηση του ιατρού, μια λορδωτική προβολή ίσως βοηθήσει καλύτερα.

Πρέπει πάντα να έχουμε υπόψη ότι η ακτινογραφία δεν αποδεικνύει ούτε αποκλείει τη διάγνωση της φυματίωσης. Ακτινολογικά ευρήματα όπως 1) εντόπιση των βλαβών στο κορυφαίο ή οπίσθιο τμήμα του άνω λοβού ή στον κορυφαίο του κάτω λοβού και 2) παρουσία κοιλότητας ή κοιλοτήτων, σε αυτά τα τμήματα, είναι λίαν ύποπτα φυματίωσης.

Βλάβες οποιουδήποτε μεγέθους και πυκνότητας είναι δυνατόν να παρατηρηθούν οπουδήποτε στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενώ είναι συχνοί και οι κοιλοτικοί σχηματισμοί. Επίσης, μπορεί να ανδειχθούν διογκωμένοι πυλαίοι και παρατραχειακοί λεμφαδένες, υπεζωκοτική συλλογή, παρεγχυματικές διηθήσεις, ατελεκτασία, οζιδιακή ή κευχροειδής απεικόνιση. Οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με AIDS συνήθως εμφανίζουν άτυπη ακτινολογική εικόνα με διηθήσεις οπουδήποτε, συχνά χωρίς κοιλότητα. Η διογκωση πυλαίων ή μεσοθωρακικών λεμφαδένων μπορεί να είναι το μόνο ακτινολογικό εύρημα. Στις περισσότερες περιπτώσεις σ' αυτούς τους ασθενείς η ακτινογραφία ερμηνεύεται ως αρνητική (7). Πρέπει πάντα να ρωτάμε για διαθέσιμες παλιές ακτινογραφίες έτσι ώστε να γίνει σύγκριση με την πρόσφατη. Οποιαδήποτε αλλαγή στις ακτινογραφίες πρέπει να αξιολογείται και να διερευνάται κατάλληλα. Επίσης οποιαδήποτε βλάβη παρατηρηθεί πρέπει να παρακολουθείται μέχρι εξάλειψης της ή μέχρι τελικής διάγνωσης.

5. ΑΠΟΥΣΙΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ ΗΡCΤ ΕΠΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑΣ ΘΩΡΑΚΟΣ

- Στους ασθενείς που εμφανίζουν σημεία και συμπτώματα συμβατά με φυματίωση πχ. αιμόπτυση,
- σε όσους τίθεται σοβαρή κλινική υποψία και είναι

- ανοσοκατασταλμένοι και ασθενείς με AIDS,
- όσοι βρίσκονται σε απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση και
- σε όσους ελήφθη μη αναμενόμενη εξέταση θετικών πτυέλων για οξείαντοχα ή θετική καλλιέργεια

και έχουν ακτινογραφία θώρακος χωρίς ευρήματα πρέπει να υποβάλλονται σε πληρέστερο ακτινολογικό έλεγχο με αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας.

6. ΑΚΑΤΑΛΛΗΛΟΣ ΚΑΙ ΑΝΕΠΑΡΚΗΣ ΒΑΚΤΗΡΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΤΥΕΛΩΝ

Στον ασθενή με κλινική και ακτινολογική υποψία πνευμονικής ή λαρυγγικής φυματίωσης πρέπει απαραίτητα να εξετάζονται μικροσκοπικά 3 τουλάχιστον δείγματα πρωινών πτυέλων, κατά προτίμηση συνεχόμενων ημερών, για οξείαντοχα μικρόβια και να ακολουθεί καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια.

Ο ασθενής όταν ξυπνήσει το πρωί, αμέσως ξεπλένει το στόμα του καλά με νερό, παίρνει 3 βαθιές εισπνοές και αμέσως βήχει δυνατά, με προσπάθεια για απόχρεμψη στο κατάλληλο αποστειρωμένο δοχείο που κρατά. Κατάλληλο είναι δείγμα τουλάχιστον 5 ml, δηλαδή 1 κουταλάκι του γλυκού. Κλείνει καλά το καπάκι και το δοχείο μεταφέρεται στο ψυγείο του μικροβιολογικού εργαστηρίου άμεσα για να αποφύγουμε τυχόν επιμολύνσεις. Αν ο ασθενής είναι εξωτερικός, πρέπει το ταχύτερο να προσκομίσει το δείγμα στο εργαστήριο με παγοκύστη, αν η εξωτερική θερμοκρασία είναι μεγάλη.

Οι ασθενείς που δεν έχουν απόχρεμψη πρέπει να υποβληθούν σε πρόκληση πτυέλων, εισπνέοντας με μάσκα, 3 ml υπέρτονου διαλύματος NaCl. Στην περίπτωση που ο ασθενής πάσχει από βρογχικό άσθμα και ΧΑΠ, για να μην προκληθεί βρογχόσπασμος από την εισπνοή του υπέρτονου NaCl διαλύματος, είναι προτιμότερο να προηγηθεί εισπνοή βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου. Αυτό πρέπει να γίνει σε κατάλληλο χώρο απομόνωσης για να αποφευχθεί η πιθανή μεταδοτικότητα. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν δίνει πτύελα ούτε με πρόκληση, τότε απαραίτητα πρέπει να ληφθεί γαστρικό υγρό νωρίς το πρωί, πριν σηκωθεί από το κρεβάτι του από τον ύπνο. Διαφορετικά, πρέπει να υποβληθεί σε βρογχοσκοπικό έλεγχο και λήψη εκπλύματος βρογχικού δένδρου και brushing ή και ενδοβρογχικής βιοψίας ενδεχομένως, ανάλογα πάντα από τα υπάρχοντα ευρήματα.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι όταν αποστέλλουμε υλικό βιοψίας (ιστοκαλλιέργεια) στο εργαστήριο για μικροσκοπική εξέταση και καλλιέργεια για μυκοβακτηρίδια δεν πρέπει να βάζουμε φορμόλη.

Αν η απάντηση της μικροσκοπικής για οξείαντοχα είναι θετική, και υπάρχει σοβαρή υποψία από τα κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα, αυτό αποτελεί την πρώτη βακτηριολογική ένδειξη φυματίωσης. Μόνο η θετική καλλιέργεια σε στερεό ή υγρό υλικό και η ταυτοποίηση ότι

πρόκειται για μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης αποδεικνύει και επισφραγίζει την κλινική διάγνωση.

Η καλλιέργεια σε στερεό θρεπτικό υλικό Loewenstein-Jensen απαιτεί 6-8 εβδομάδες ενώ σε υγρό υλικό BACTEC MGIT 960 2-3 εβδομάδες. Η καλλιέργεια είναι απαραίτητη για την ταυτοποίηση και τον έλεγχο ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

7. Η ΛΑΘΕΜΕΝΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΙΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗΣ ΕΞΕΤΑΣΗΣ ΠΤΥΕΛΩΝ

Μία από μόνη της θετική εξέταση πτυέλων δεν αρκεί για τη διάγνωση της πιθανής φυματίωσης, εαν δεν υπάρχουν συμβατά κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα και τούτο διότι θετική απάντηση μπορεί να υπάρχει λόγω παρουσίας άτυπων μυκοβακτηριδίων, νοκάρδιας, *B. subtilis*, κρυπτοσποριδίου και άλλων.

Ψευδώς θετική απάντηση υπάρχει 1) σε λάθη του εργαστηρίου όπως : επιμολύνσεις, λάθος στις τεχνικές, artifacts και από πρόσμιξη τροφών και επιμολυσμένου νερού από άτυπα μυκοβακτηρίδια και 2) σε ενεργοποίηση μικρής και παλαιάς φυματικής εστίας από νεόπλασμα ή οξεία λοίμωξη⁵.

Ψευδώς αρνητική απάντηση μπορεί να παρατηρηθεί όταν το κλινικό δείγμα είναι ακατάλληλο, ο αριθμός των μυκοβακτηριδίων είναι μικρός, υπάρχει έλλειψη εμπειρίας και λάθη στις τεχνικές.

8. ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΕΣ ΚΑΛΙΕΡΓΕΙΕΣ ΓΙΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Λάθη γίνονται παντού, ακόμη και στα καλύτερα και ποιτικότερα εργαστήρια του κόσμου. Ενδείξεις για ψευδώς θετική καλλιέργεια αποτελούν τα παρακάτω, όταν :

- όλα τα δείγματα ενός ασθενή έχουν αρνητική τη μικροσκοπική εξέταση για οξείαντοχα και δίδουν μόνο μια θετική καλλιέργεια
- δεν υπάρχουν κλινικά και απεικονιστικά ευρήματα συμβατά με φυματίωση
- την ημέρα που προσκομίστηκε το δείγμα με τη «θετική» καλλιέργεια υπήρξε στο εργαστήριο και άλλο δείγμα με θετική μικροσκοπική και καλλιέργεια
- η ανάλυση του DNA του «θετικού» δείγματος είναι παρόμοια με το άλλο θετικό χωρίς να σχετίζονται επιδημιολογικά τα δύο αυτά άτομα
- υπήρξε παρατεταμένος χρόνος παρακολούθησης της ανάπτυξης ή ανευρέθηκαν ελάχιστες αποικίες σε στερεό υλικό, συνήθως κάτω από 50⁸.

9. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΤΕΧΝΙΚΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Οι νεώτερες μοριακές τεχνικές για την αναγνώριση του

μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης είναι: η Amplified Mycobacterium Tuberculosis Direct Test (AMTD2) της εταιρείας Gen Probe που έχει λάβει έγκριση από το FDA για χρήση σε θετικά και αρνητικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση και η AmpliCor Mycobacterium Tuberculosis Test (AmpliCor MTB) της εταιρείας Roche για χρήση μόνο σε θετικά πτύελα στη μικροσκοπική εξέταση. Το FDA προς το παρόν δεν έχει δώσει έγκριση για τα εξωπνευμονικά δείγματα.

Σήμερα στις ΗΠΑ η AMTD2 εφαρμόζεται απαραίτητα σαν εξέταση ρουτίνας σε κάθε θετικό δείγμα πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση, για επιβεβαίωση ότι η θετική μικροσκοπική οφείλεται σε φυματίωση και όχι σε άτυπο μυκοβακτηρίδιο, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν είναι σε θεραπεία για 7 ή περισσότερες μέρες και δεν έχει λάβει αντιφυματική θεραπεία τον τελευταίο χρόνο⁹.

Όταν λοιπόν έχουμε θετική μικροσκοπική πτυέλων και θετική μοριακή AMTD2, τότε η φυματίωση είναι σχεδόν βεβαία. Στην περίπτωση θετικής μικροσκοπικής και αρνητικής μοριακής AMTD2 τότε μάλλον πρόκειται για άτυπο μυκοβακτηρίδιο.

Στην περίπτωση αρνητικών πτυέλων στη μικροσκοπική εξέταση (με την προϋπόθεση σοβαρής κλινικής υποψίας) και θετικής μοριακής AMTD2 μάλλον πρόκειται για φυματίωση. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα όμως της AMTD2 δεν αποκλείει τη νόσο και πρέπει να αξιολογείται σε συνδυασμό με τις άλλες εξετάσεις και το βαθμό κλινικής υποψίας. Όταν δεν υπάρχει σοβαρή κλινική υποψία και η μικροσκοπική εξέταση είναι αρνητική τότε είναι προτιμότερο να μη γίνεται μοριακή τεχνική^{10,11}.

Στο Ηνωμένο Βασίλειο οι επίσημες οδηγίες αναφέρουν ότι οι μοριακές τεχνικές πρέπει να εφαρμόζονται σε θετική μικροσκοπική πτυέλων, όταν το αποτέλεσμα τους θα αλλάξει την αντιμετώπιση των ασθενών ή πριν από εκτεταμένη διερεύνηση επαφών με φυματίωση¹².

Συνοψίζοντας, η μοριακή τεχνική είναι πολύ χρήσιμη, ιδίως σε παρουσία σοβαρής κλινικής υποψίας αλλά ο ακρογωνιαίος λίθος της βακτηριολογικής διάγνωσης παραμένει η καλλιέργεια, από την οποία θα γίνει η ταυτοποίηση και ο έλεγχος ευαισθησίας στα αντιφυματικά φάρμακα.

10. ΟΤΑΝ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΜΕ ΑΡΝΗΤΙΚΑ ΠΤΥΕΛΑ ΜΙΜΕΙΤΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ

Η πνευμονική φυματίωση μερικές φορές εμφανίζεται σαν μια οξεία κατάσταση μιμούμενη κλινικά και ακτινολογικά πνευμονία. Αν τα πτύελα είναι αρνητικά (τουλάχιστον 3) και ο ασθενής δεν εμφανίζει σημαντική κλινική βελτίωση μετά από μία εβδομάδα αγωγής με αντιβιοτικά ευρέως φάσματος, (δεν συνιστάται η χρήση κινολόνης) η διάγνωση της φυματίωσης πρέπει να θεωρείται πολύ πιθανή, ιδιαίτερα σε απουσία λευκοκυττάρωσης^{5,13}.

Σε αυτή την περίπτωση και ενώ αναμένουμε τις καλλιέργειες, πολύ χρήσιμη θα ήταν η μοριακή τεχνική AMTD2 στα πτύελα του ασθενή, ιδιαίτερα στους ασθενείς με βαριά και απειλητική για τη ζωή κλινική κατάσταση, όπου η διάγνωση πρέπει να επισπεύδεται, ιδίως όταν πρόκειται για ανοσοκατασταλμένα άτομα και ασθενείς με AIDS.

11. ΟΤΑΝ Η ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ «ΠΑΛΑΙΑ»

Μερικές φορές όταν ένας ασθενής υποβάλλεται σε ακτινογραφία θώρακος για λόγους όπως : προεγχειρητικός έλεγχος, έλεγχος για άλλη νόσο, διορισμός στο δημόσιο, έναρξη εργασίας κλπ παρατηρούνται ακτινολογικά ευρήματα που ερμηνεύονται ως «παλαιά φυματίωση» λόγω της παρουσίας ινωτικών βλαβών και ασβετώσεων. Η περίπτωση ενεργού φυματίωσης πρέπει να διερευνάται πάντα και ιδιαίτερα σ' αυτούς που δεν έλαβαν θεραπεία στο παρελθόν.

12. ΛΑΘΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΒΡΟΓΧΕΚΤΑΣΙΩΝ

Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με βρογχεκτασίες πρέπει να ελέγχεται απαραίτητα με καλλιέργειες πτυέλων για πνευμονική φυματίωση.

13. Η ΜΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ

Στις παρακάτω περιπτώσεις, όταν υπάρχει σοβαρή υποψία φυματίωσης, η έναρξη αντιφυματικής θεραπείας δεν πρέπει να καθυστερεί :

- 1) σε απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις όπως
 - μηνιγγίτιδα, ιδιαίτερα επί λεμφοκυττάρωσης στο ENY
 - κευχροειδή φυματίωση
 - αναπνευστική ανεπάρκεια
 - μεγάλη αιμόπτυση, χωρίς άλλη προφανή αιτία
 - αυτόματο πνευμοθώρακα ιδιαίτερα με παρουσία βρογχοϋπεζωκοτικού συριγγίου
- 2) όταν τα κλινικοακτινολογικά ευρήματα είναι πολύ ύποπτα για φυματίωση ενώ ο μέχρι στιγμής βακτηριολογικός έλεγχος είναι αρνητικός

Πριν αρχίσει η θεραπεία, πρέπει να επανεκτιμηθεί ο ασθενής για τυχόν ευρήματα από τη φυσική εξέταση που διέλαθαν της προσοχής μας και αναμένεται να βοηθήσουν διαγνωστικά π.χ διογκωμένοι λεμφαδένες. Επίσης πρέπει να βεβαιωθούμε ότι έχουν σταλεί επαρκή δείγματα για μικροσκοπική εξέταση, καλλιέργεια ή βιοψία. **Παρακολουθούμε στενά** τον ασθενή για να επιβεβαιώσουμε τη θεραπευτική ανταπόκριση. Όταν δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία ελέγχουμε για άλλη διάγνωση ή συνύπαρξη με άλλη νόσο πχ βρογχογενή καρκίνο, σαρκοείδωση, πνευμονοκονίωση, κολλαγονώσεις.

14. ΜΗ ΣΩΣΤΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΚΡΙΤΗΡΙΟ

- α) Η βελτίωση των κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων στο δίμηνο και η ύπαρξη αρνητικών καλλιέργειών συνεπάγεται απαραίτητα τη συνέχιση της θεραπείας.
- β) Η επιδείνωση αντίθετα, επιβάλλει εντατικό έλεγχο 1) για άλλη νόσο, 2) για την πιθανότητα ανθεκτικής φυματίωσης, 3) για την περίπτωση μη συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία, 4) για ανεπαρκή απορρόφηση των φαρμάκων (π.χ. επί παρουσίας εμέτων)
- γ) Η στασιμότητα είναι συμβατή με ανενεργό φυματίωση ή άλλη παθολογική κατάσταση
- δ) Η αρχική ανταπόκριση ακολουθούμενη από επιδείνωση οφείλεται σε 1) μη συμμόρφωση στη χορηγούμενη αγωγή, 2) δευτεροπαθή ανθεκτικότητα, 3) συνύπαρξη με πνευμονία.

15. Η ΜΗ ΣΩΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΠΛΕΥΡΙΤΙΔΑΣ

- Υποψιαζόμαστε TB πλευρίτιδα επί παρουσίας συμβατών κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων, θετικής mantoux και παραγόντων κινδύνου ενδεχομένως.
- Ενισχύουμε τη διάγνωση με ανεύρεση εξιδρωματικού λεμφοκυτταρικού πλευρικού υγρού με χαμηλή γλυκόζη και αυξημένη ADA (>70).
- Απαραίτητη είναι η υπεζωκοτική βιοψία για λήψη υλικού 1) για ιστοκαλλιέργεια για B-Koch στο μικροβιολογικό εργαστήριο χωρίς φορμόλη και 2) για ιστολογική εξέταση στο παθολογοανατομικό εργαστήριο.
- Πολύ συχνά η μικροσκοπική εξέταση για οξεία και η καλλιέργεια για B-Koch του υγρού είναι αρνητικές (ένα 20% μόνο δίνει θετική καλλιέργεια).
- Η ανεύρεση θετικής μοριακής AMTD2 στο υγρό είναι σχεδόν παθολογική για φυματίωση. Αρνητική απάντηση όμως δεν αποκλείει τη νόσο^{9,11}.

16. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΚΕΓΧΡΟΕΙΔΟΥΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Η κεγχροειδής φυματίωση παρουσιάζει μεγάλη θνησιμότητα, δυσκολίες στη διάγνωση και αρκετές φορές δεν την υποψιάζεται ο κλινικός γιατρός. Λόγω αιματογενούς διασποράς προσβάλλει πολλά όργανα και τα συχνότερα συμπτώματα της είναι ο πυρετός και η απώλεια βάρους. Ο βήχας, όταν είναι παρών, είναι συχνά ξηρός. Οι ασθενείς δεν εμφανίζουν πάντα οξεία κλινική εικόνα και τα συμπτώματα μπορεί να υπάρχουν από τριμήνου. Συνήθως η κλινική εξέταση του θώρακα είναι φυσιολογική ενώ η ακτινογραφία θώρακος στο 30% των περιπτώσεων είναι αρνητική. Τα συχνότερα ευρήματα στη φυσική εξέταση είναι : πυρετός 96%, ηπατομεγαλία 50%, λεμφαδενίτιδα 20%, ευρήματα από το ΚΝΣ 20%, σπληνομεγαλία 15%¹⁴. Ο διαγνωστικός έλεγχος θα στραφεί στην παρουσία των

κλινικών και ακτινολογικών ευρημάτων. Η διάγνωση θα τεκμηριωθεί από υλικό πτυέλων, πλευρικού υγρού, αίματος, ENY και βιοψίες υπεζωκότα, ήπατος ή FNA λεμφαδένα για μικροσκοπική εξέταση, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια.

Ο ασθενής με βαριά κλινική εικόνα, ύποπτος για αιματολογική διασπορά φυματίωσης, πρέπει να υποβάλλεται σε αιμοκαλλιέργεια ή και οστεομυελική βιοψία για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική AMTD και καλλιέργεια, ιδιαίτερα όσοι πάσχουν ήδη από AIDS¹⁵.

Στην περίπτωση που υπάρχει ηπατομεγαλία με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT μπορεί να γίνει βιοψία ήπατος για λήψη υλικού για μικροσκοπική, μοριακή τεχνική, καλλιέργεια και ιστολογική εξέταση. Αντενδείξεις της βιοψίας ήπατος είναι η διαταραχή πήξεως του αίματος, η θρομβοκυττοπενία, ο ασκίτης και ο ίκτερος με διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων¹⁴.

17. ΛΑΘΗ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΑΣ

Κάθε ασθενής με ανεξήγητη διανοητική σύγχυση, μειωμένη αντίληψη ή μηνιγγιτισμό πρέπει να υποβάλλεται σε οσφυονωτιαία παρακέντηση. Ευρήματα συμβατά με φυματίωση αποτελούν : η αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση και στο ENY η αύξηση του λευκώματος και των κυττάρων > 100/ ml, η λεμφοκυττάρωση, η χαμηλή γλυκόζη, η αυξημένη ADA και τα φυμάτια του χοριοειδούς. Στο ENY επίσης, πρέπει απαραίτητα να γίνει μοριακή τεχνική AMTD2, μικροσκοπική και καλλιέργεια για B-Koch^{5,11}.

18. ΛΑΘΗ ΣΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΑΘΕ ΠΙΘΑΝΗΣ ΕΞΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΜΟΡΦΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Σε κάθε επέμβαση που υποβάλλεται ένας ασθενής από χειρουργό, ακτινολόγο ή κλινικό ιατρό με σκοπό τη λήψη υλικού για παθολογοανατομική εξέταση πρέπει να λαμβάνεται ξεχωριστά, χωρίς να τοποθετείται σε φορμόλη, υλικό από : FNA λεμφαδένα, πύον λεμφαδένα, οποιοδήποτε ιστό και οστά, ασκίτικό, αρθρικό ή περικαρδιακό υγρό, αίμα, ENY και να αποστέλλεται για καλλιέργεια για B-Koch πάντα, (εξέταση ρουτίνας) είτε υπάρχει είτε δεν υπάρχει υποψία φυματίωσης.

Σε περίπτωση όμως σοβαρής υποψίας, χρήσιμη είναι και η μοριακή τεχνική AMTD2 και απαραίτητη η ακτινογραφία θώρακος για πιθανή συνύπαρξη πνευμονικής φυματίωσης¹².

Σε περίπτωση άσηπτης πυουρίας πρέπει να τίθεται πάντα η υποψία φυματίωσης ουροποιητικού και να γίνεται βακτηριολογικός έλεγχος.

19. ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΦΑΣΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Οφείλουμε να ελέγξουμε

- 1) αν «εξαντλήσαμε» τις προσπάθειες για λήψη επαρ-

κούς υλικού (τουλάχιστον 3 δειγμάτων) για βακτηριολογική διάγνωση και έλεγχο ευαισθησίας,

- 2) αν πρόκειται για ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση,
- 3) ποτέ δε χορηγούμε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση επί παρουσίας συμπτωμάτων αν δεν αποκλείσουμε νόσο σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος,
- 4) ελέγχουμε πάντα για συνύπαρξη HIV, HbsAg, HCV,
- 5) εκτιμούμε γενική αίματος, ούρων, ηπατική – νεφρική λειτουργία, οπτική οξύτητα και ακουόγραμμα ενδεχομένως.

Τελειώνοντας, χρειάζεται βεβαίως να ενισχύσουμε την υποψία μας για τη φυματίωση, έχοντας κατά νου, ότι ο επόμενος ασθενής που θα διαβεί την πόρτα του ιατρείου μας, ίσως έχει φυματίωση!

SUMMARY

Diagnostic illness in tuberculosis

A. Papavassiliou, A. Tsaroucha, I. Maniadakis

Tuberculosis is the bigger mimic of all illnesses. It is illness that is often characterized by variety of clinical features and the diagnosis can be difficult. Diagnosis is placed by the combination of compatible clinical and radiographical features with positive tuberculin skin test (mantoux) and bacteriological confirmation with positive sputum cultures and identification of Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis is not diagnosed when there is weak clinical suspicion. The diagnostic errors in the approach of a patient with tuberculosis concern mainly in the insufficient evaluation of history, signs and symptoms from the natural examination. The evaluation of mantoux test, the chest X-ray, computerized tomography of thorax and the control of sputum (microscopic examination, cultures and molecular technical) often conceal errors that weaken diagnosis. Finally errors because of coexistence of other diseases and special clinical forms (meningitis, pleural effusion, disseminated and extrapulmonary tuberculosis) often prevent us from the decision of issuing antituberculous therapy.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. www.who.int/gtb
2. Davies PDO – The Challenge of tuberculosis. *JRSoc Med* 2003; 96: 262 – 5
3. Heffner JE, Strange C, Sahn SA. The impact of respiratory failure on the diagnosis of tuberculosis. *Arch Intern Med* 1998;148:1103-8
4. Katz I., Rosenthal MD., Michaeli D. Undiagnosed tuberculosis in hospitalized patients. *Chest* 1985;87:770-4
5. Πολυζωγόπουλος Δ., Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία. Φυματίωση, τόμος Β, 1593-1870. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη 2005
6. Hudson CP, et al. Diagnosing HIV-associated tuberculosis : reducing costs and diagnostic delay. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:240-5
7. Post FA., et al. Pulmonary tuberculosis in HIV infection. *Tuberc Lung Dis* 1995;76:518-521
8. Centers for Disease Control and Prevention: Multiple misdiagnoses of tuberculosis resulting from laboratory error. Wisconsin, 1999-6, *MMWR* 1997;46:800
9. www.doh.state.fl.us/disease_ctrl/guidelines/TB15/DiagnosisEval.pdf
10. D. Brodie, N.W.Schluger. The diagnosis of tuberculosis. *Clin Chest Med* 2005;26:247-251
11. Health Technology Assessment 2007;vol 11:no 3
12. www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB
13. Hopewell P., Pai M., Maher D., et al. International standards for tuberculosis care. *Lancet Inf Dis* 2006;6:710-25
14. Maartens G., Willcox PA, Benatar SR. et al. Miliary tuberculosis: rapid diagnosis, hematologic abnormalities and outcome in 109 treated adults. *Am J Med* 1990;89(3);291-6
15. von Gottberg A., Sacks L, Machala S et al. Utility of blood cultures and incidence of mycobacteremia in patients with suspected tuberculosis in a South African infectious disease referral hospital. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:80-6
16. www.nice.org.uk/CG033