

ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ: ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Γεώργιος Καραχάλιος¹, Νικόλαος Καραχάλιος¹

1. Ιατροί Παθολόγοι, Β' Παθολογική Κλινική, Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ., Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux αποτελεί πολύτιμο διαγνωστικό μέσο για τη φυματίωση και με αυτήν αναζητούμε τη δερματική υπερευαισθησία έναντι της φυματίνης, δηλαδή τη φυματική αλλεργία ή φυματινική υπερευαισθησία, η οποία επέρχεται μετά την είσοδο του *Mycobacterium tuberculosis* στον οργανισμό. Η εμφάνιση σκληρίας 5mm ή μεγαλύτερη 48 μέχρι 72 ώρες μετά την χορήγηση της φυματίνης (PPD) θεωρείται θετική αντίδραση σε άτομα τα οποία είχαν στενή επαφή με ασθενείς με ενεργό φυματίωση, άτομα με ακτινογραφικά χαρακτηριστικά συμβατά με παλαιά φυματίωση ή άτομα με λοίμωξη HIV ή άτομα σε κίνδυνο με HIV. Σκληρία 10mm ή μεγαλύτερη θεωρείται ως θετική αντίδραση σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης. Σκληρία 15mm ή μεγαλύτερη θεωρείται ότι είναι θετική σε όλα τα υπόλοιπα άτομα. Δέκα τοις εκατόν των ασθενών με ενεργό φυματίωση έχουν ψευδώς αρνητική την φυματινοαντίδραση, ειδικότερα επί πρωϊμου θεραπείας. Ορισμένα άτομα μη μολυνθέντα έχουν αντίδραση οφειλόμενη σε λοίμωξη με άλλα στελέχη μυκοβακτηριδίων ή στον εμβολιασμό με BCG. Τέλος, περιγράφονται όλα τα δεδομένα που αφορούν την δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux και οι εφαρμογές της στην πράξη.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: Φυματίωση, φυματινοαντίδραση Mantoux.

ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γεώργιος Ν. Καραχάλιος

Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Νοσοκομείο Ε.Ε.Σ.

TARGETING TUBERCULIN TESTING: SIGNIFICANCE AND APPLICATION. A SURVEY.Karachalios G.N.¹, Karachalios N.G.¹.1. Pathologist, 2nd Pathological clinic, Helenique Red Cross Hospital**ABSTRACT**

Targeted tuberculin testing is a strategic component of tuberculosis (TB) control that identifies persons at high risk for developing TB who would benefit by treatment of TB, if detected. The appearance of an indurated area of 5mm or more 48 to 72 hours after administration of purified protein derivative (PPD) is considered a positive reaction in persons who have recently had close contact with an individual with active tuberculosis, in persons with radiographic findings consistent with a past history of tuberculosis or in persons with known or suspected human immunodeficiency virus infection. Ten or more millimeters of induration is considered a positive reaction in persons at increased risk of tuberculosis. Induration of 15mm or more is considered a positive result in all other persons. Ten percent to 25% of people with active tuberculosis have false-negative test results, especially early in treatment. Some people who are not infected have a reaction due to infection with other mycobacterial species or to bacilli Calmette-Guerin vaccine (BCG).

KEYS WORDS: Tuberculosis, Tuberculin Testing**CORRESPONDING AUTHOR***Karachalios G**Helenique Red Cross Hospital***ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η φυματίωση είναι λοιμώδης νόσος οφειλόμενη στο *Mycobacterium tuberculosis* και σπανιότερα στο *M. bovis* και *M. africanum*. Η φυματίωση έχει παγκόσμια κατανομή και τεράστιες

κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1992 είχε υπολογίσει ότι 1,7 δισεκατομμύρια άνθρωποι (το ένα τρίτο του πληθυσμού της γης) έχουν μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο

της φυματίωσης (Mycobacterium tuberculosis) ενώ 8-10 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 3 εκατομμύρια θάνατοι παρουσιάζονται κάθε χρόνο.

Κατά τα τελευταία χρόνια παρατηρείται βαθμιαία αύξηση της φυματίωσης σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο αριθμός των κρουσμάτων αυξάνεται συνεχώς με την επέκταση της λοίμωξης HIV. Πέραν όμως του AIDS, φαίνεται ότι και άλλοι παράγοντες έχουν συμβάλει στην αύξηση σε αυτήν. Στις ανεπτυγμένες χώρες τέτοιοι παράγοντες είναι η χαλάρωση των μέτρων ελέγχου της φυματίωσης, η αυξανόμενη μετανάστευση από χώρες που η επίπτωση της νόσου είναι αυξημένη, οι ομαδοποιήσεις και η φτώχεια ορισμένων κοινωνικών ομάδων και η αύξηση της συχνότητας πολυανθεκτικών στελεχών¹.

Η καλύτερη άμυνα εναντίον της φυματίωσης είναι η αυξημένη επαγρύπνηση. Ο γιατρός της πρωτοβάθμιας φροντίδας πρέπει να δοκιμάσει την πρόληψη διασποράς της φυματίωσης με την διαπίστωση των μολυνθέντων ατόμων και χορήγησης επαρκούς θεραπείας και προφύλαξης. Σε μία ανασκόπηση αναφέρεται ότι, ο υψηλός βαθμός λάθους του ιατρού ήταν ο καθορισμός αμφοτέρων και της ενεργού νόσου και της χρήσεως της ισονιαζίδης ως χημειοπροφύλαξη². Τα χαρακτηριστικά ευρήματα της μελέτης αυτής υπογραμμίζουν την έλλειψη γνώσεως των τελευταίων

πληροφοριών οι οποίες είναι διαθέσιμες για τους κλινικούς.

Γενικώς, το πρώτο μέτρο έρευνας για την φυματίωση συνιστάται στην εκτέλεση της δερματικής φυματινοαντίδρασης ή δοκιμασίας Mantoux και η ακτινογραφία του θώρακος για τα άτομα που η εν λόγω δοκιμασία είναι θετική. Παρά ταύτα, σχετικά με τα αποτελέσματα



της δοκιμασίας Mantoux, η ακτινογραφία του θώρακος θα πρέπει να γίνεται σε οποιοδήποτε άτομο με συμπτώματα φυματίωσης όπως είναι: επιμένων πυρετός με βήχα ξηρό ή παραγωγικό και νυκτερινούς ιδρώτες, επίμονα γενικά συμπτώματα με απώλεια βάρους, αιμόπτυση, κόπωση, οζώδες ερύθημα, λεμφαδενοπάθεια κ.α., ειδικότερα εάν υπάγονται στην κατηγορία ατόμων πολύ υψηλού κινδύνου, όπως είναι οι άστεγοι ή αυτοί με λοίμωξη HIV. Ορισμένες καταστάσεις καθιστούν τα άτομα πλέον επικίνδυνα για την ανάπτυξη ενεργού φυματίωσης (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Παθολογικές Καταστάσεις Συνδεδεμένες με Αυξημένο Κίνδυνο Ενεργού Φυματιώσεως

Υπερήλικες	Γαστρεκτομή
Υποσιτισμός	Νεοπλάσματα
Πυριτίαση	Λευχαιμία-Λέμφωμα
Σακχαρώδης διαβήτης	
Παρατεινόμενη θεραπεία με κορτικοστεροειδή	
Ανοσοκατασταλτική θεραπεία	
Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας	
Χρόνια σύνδρομα δυσαπορροφήσεως	
Απώλεια βάρους 10% ή περισσότερο κάτω του ιδεώδους	

Εκτέλεση και Εκτίμηση της Δοκιμασίας Mantoux

Η δερμοαντίδραση με φυματίνη (φυματινοαντίδραση ή δοκιμασία Mantoux) αποτελεί το σημαντικότερο διαγνωστικό μέσο της φυματικής μόλυνσης και με αυτήν αναζητούμε τη δερματική υπερευαισθησία έναντι της φυματίνης, δηλαδή τη φυματική αλλεργία ή φυματινική υπερευαισθησία, η οποία επέρχεται στον οργανισμό μετά την είσοδο του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως. Η εξωτερίκευση αυτής της αλλεργίας αποδεικνύεται με τη θετική Mantoux.

Η φυματίνη είναι το πρωτεϊνικό τμήμα του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως, δεν περιέχεται δηλαδή σε αυτήν βακτηρίδια, αλλά μόνο πρωτεϊνούχα συστατικά και προϊόντα των βακτηριδίων. Τούτο επιτυγχάνεται με επανειλημμένες διηθήσεις της καλλιέργειας των μυκοβακτηριδίων. Υπάρχουν τέσσερα είδη φυματινών:

1. Παλαιά φυματίνη.

2. Κεκαθαρμένη φυματίνη PPD (Purified Protein Derivative).
3. Φυματίνη B.C.G.
4. Ομόλογες φυματίνες των ατύπων μυκοβακτηριδίων.

Η φυματίνη που χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη είναι η PPD-S, αυτή δε πρέπει να φυλάσσεται συνεχώς σε ψυγείο.

Εκτέλεση της δοκιμασίας Mantoux

Η φυματινοαντίδραση Mantoux γίνεται ενδοδερμικά στην έσω επιφάνεια του αντιβραχίου με βραχεία βελόνα λοξής τομής 26 ή 27G (σύριγγα Mantoux). Η ένεση πρέπει να γίνει αυστηρά ενδοδερμικά με το λοξό κομμένο άκρο της βελόνας προς τα επάνω ώστε να δημιουργηθεί έπαρμα 6-10mm. Αν το υλικό ενεθεί κατά λάθος βαθύτερα, πρέπει αμέσως να γίνει δεύτερη ένεση σε απόσταση τουλάχιστον 5cm από την προηγούμενη. Το ποσό της φυματίνης που χορηγείται σε κάθε δοκιμασία είναι 0,1ml. Κατά την ένεση θα πρέπει να δημιουργείται υπέγερση του δέρματος διαμέτρου 6-10mm⁽³⁾.

Εκτίμηση της φυματινοαντιδράσεως Mantoux

Η εκτίμηση της δοκιμασίας, ή άλλως «διαβάζεται», γίνεται μετά 48-72 ώρες από την ένεση, επισκοπικώς και ψηλαφητικώς. Σημασία έχει η διάμετρος της ενδεχόμενης σκληρίας και όχι η ερυθρότητα. Η διάμετρος

της σκληρίας μετρείται σε mm κατά τον εγκάρσιο άξονα της ή με ψηλάφηση ή με τη μέθοδο της γραφίδας. Η ανάγνωση πρέπει να γίνεται με καλό φωτισμό και ο εξεταζόμενος να έχει τεντωμένο τον αγκώνα του. Μεγάλες αντιδράσεις μπορεί να παραμείνουν εμφανείς για 7 ημέρες μετά την εξέταση. Η αξιολόγηση του αποτελέσματος γίνεται ως εξής:

1. Αρνητική φυματινοαντίδραση Mantoux: Διάμετρος σκληρίας 0-4mm.
2. Αμφίβολη φυματινοαντίδραση Mantoux: Διάμετρος σκληρίας 5-9mm.
3. Θετική φυματινοαντίδραση Mantoux: Διάμετρος σκληρίας ίση ή μεγαλύτερη από 10mm. Οι δερμοαντιδράσεις αυτής της έντασης είναι ειδικές και όλοι άνω των 15mm έχουν μολυνθεί με *M. tuberculosis*.

Το 1990 τα «Κριτήρια Διάγνωσης και Ταξινόμησης της Φυματίωσης» στις ΗΠΑ αναθεωρήθηκαν ώστε να περιλάβουν τρία οριακά δερματικά επίπεδα αντίδρασης στη φυματίωση με βάση τους παράγοντες κινδύνου για νόσηση και τη πιθανότητα αληθούς λοιμώξεως με *M. tuberculosis*³. Η ταξινόμηση αυτή φαίνεται στον Πίνακα 2.

Ειδικότερα:

- 1) Σε άτομα που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου η φυματινοαντίδραση Mantoux με διάμετρο σκληρίας 5mm θεωρείται

θετική. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου ανήκουν άτομα με λοίμωξη HIV, άτομα με παθολογικά ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος και όσοι είχαν πρόσφατη επαφή με άτομα που πάσχουν από φυματίωση⁴.

- 2) Η φυματινοαντίδραση Mantoux με διάμετρο σκληρίας μεγαλύτερο ή ίσο του 10mm θεωρείται ως θετική σε άτομα που ανήκουν στις εξής κατηγορίες: α) Άτομα ανήκοντα σε πτωχούς πληθυσμούς (Ασία, Αφρική και Λατινική Αμερική) και χαμηλής ιατρικής παροχής, β) άτομα από χώρες με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης, γ) τοξικομανείς με ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, δ) μακράς θητείας τρόφιμοι αναμορφωτηρίων, οίκων ευγηρίας και ιδρυμάτων σπαστικών, ε) άτομα (ενήλικες και παιδιά περιλαμβανομένου <4ετών) με τις κάτωθι καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο φυματίωσης: γαστρεκτομή, λιγότερο ή ίσο του 10% κάτω από το ιδεώδες σωματικό βάρος, νηστιδοειλεϊκή παράκαμψη, σακχαρώδης διαβήτης, πυριτίαση, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά, λευχαιμία,

λέμφωμα και άλλες καταστάσεις και στ) άλλοι υψηλού κινδύνου πληθυσμοί^{4,5}.

3) Η φυματινοαντίδραση Mantoux με διάμετρο σκληρίας λιγότερο ή ίσο με 15mm θεωρείται ως θετική σε όλα τα υπόλοιπα άτομα που δεν ανήκουν στις παραπάνω ομάδες.

	παράκαμψη, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή ανοσοκατασταλτικά, λευχαιμία, λέμφωμα και άλλες κακοήθειες, πυριτίαση 6. Άλλοι υψηλού κινδύνου πληθυσμοί
>=15mm	Όλα τα υπόλοιπα άτομα

Πίνακας 2: Ταξινόμηση Θετικών Φυματινοαντιδράσεων Mantoux	
Μέγεθος αντίδρασης	Ομάδα
>=5mm	1. Ενήλικες και παιδιά με λοίμωξη HIV ή άτομα σε κίνδυνο με HIV 2. Άτομα με ακτινογραφίες θώρακος συμβατές παλαιά ιαθείσα φυματίωση (ινώδεις αλλοιώσεις) 3. Άτομα που είχαν πρόσφατη επαφή με πάσχοντες από φυματίωση
>=10mm	1. Άτομα ανήκοντα σε πτωχούς πληθυσμούς (Ασία, Αφρική και Λατινική Αμερική) και χαμηλής ιατρικής παροχής 2. Άτομα από χώρες με υψηλή επίπτωση της φυματίωσης 3. Τοξικομανείς με ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών 4. Μακράς θητείας τρόφιμοι αναμορφωτηρίων, οίκων ευηγηρίας και ιδρυμάτων σπαστικών 5. Άτομα (ενήλικες και παιδιά περιλαμβανομένου και των <4 ετών) με τις κάτωθι καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο φυματίωσης; γαστρεκτομή, >= 10% κάτω από το ιδεώδες σωματικό βάρος, νηστιδοειδική

Ευαισθησία και Ειδικότητα.

Όπως και οι υπόλοιπες διαγνωστικές δοκιμασίες, η δερματική δοκιμασία Mantoux δεν είναι ποτέ 100% ευαίσθητη ούτε 100% ειδική. Ποσοστό περίπου 10% μέχρι 25% των ασθενών με ενεργό φυματίωση έχει αρνητικά αποτελέσματα της δοκιμασίας αυτής, ειδικότερα πρωίμως κατά την θεραπεία⁶. Επιπρόσθετα, ορισμένα άτομα που δεν είναι μολυσμένα αντιδρούν στην δερματική δοκιμασία. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να οφείλονται σε λοίμωξη με άλλα στελέχη μυκοβακτηριδίων (π.χ. Mycobacterium avium complex) ή στον βάκιλο Calmette-Guérin (BCG) του εμβολίου. Οι διασταυρούμενες αυτές αντιδράσεις τείνουν να προκαλέσουν μικρές αντιδράσεις στην PPD (<6mm), αλλά μπορεί να παρατηρηθούν και μεγαλύτερες αντιδράσεις. Η ειδικότητα της δοκιμασίας αυτής κυμαίνεται από 95% μέχρι 99%, εξαρτώμενη από την επίπτωση της μη φυματιώδους μυκοβακτηρηδιακής λοιμώξεως στην περιοχή. Η ειδικότητα ελαττώνεται όσον

αυξάνει ο κίνδυνος των διασταυρουμένων αντιδράσεων.

Ειδικότητα της τάξεως του 95% είναι λογικοφανής, μέχρις ότου εξετάσουμε τα χαρακτηριστικά της δοκιμασίας υπό το φως της επιπτώσεως της νόσου στην κοινότητα. Εκτιμάται ότι ποσοστό της τάξεως του 5% μέχρι 10% των ενηλίκων στις ΗΠΑ είναι μολυσμένα με φυματίωση. Εάν διαπιστωθεί η δοκιμασία στην ομάδα αυτή και θεωρηθεί ότι η σκληρία 10mm ή μεγαλύτερη είναι θετικής αντιδράσεως, μόνο το 50% μέχρι 67% των ατόμων με θετική αντίδραση είναι πραγματικά μολυσμένα με το *M. tuberculosis*. Αυτό είναι μια θετική βεβαιωτική αξία. Στα παιδιά η επίπτωση της λανθανούσης φυματιώδους λοίμωξης είναι μόνο 1% και ως εκ τούτου η θετική βεβαιωτική αξία της αντιδράσεως των 10mm είναι ακόμη χαμηλότερη.

Η ειδικότητα της δοκιμασίας αυξάνεται εφόσον ληφθεί υπόψη ότι το σημείο στόχος είναι 15mm. Οποσδήποτε, στην ενεργό φυματιώδη λοίμωξη, η μέση PPD απάντηση είναι 16mm. Με την εκλογή των 15mm ως σημείου στόχου, μπορούμε να παραλείψουμε περίπου το ήμισυ των εν λόγω μολυνθέντων.

Η ταξινόμηση των θετικών φυματινοαντιδράσεων σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society³ φαίνεται στον Πίνακα 2 και δύναται να σημαίνει τα ακόλουθα:

1. Αρνητική φυματινοαντίδραση δυνατόν να υποδηλώνει ότι^{3,7}:

- A. Δεν υπάρχει επαφή με το *M. tuberculosis*
- B. Υπάρχει μόλυνση ή και νόσηση αλλά δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη φυματινική υπερευαισθησία
- Γ. Συνυπάρχει ανοσολογική καταστολή πρωτογενής ή δευτερογενής από λήψη φαρμάκων, AIDS, νεοπλασία κλπ.

2. Αμφίβολη φυματινοαντίδραση δυνατόν να υποδηλώνει πιθανή μόλυνση από τυπικό ή άτυπο μυκοβακτηρίδιο.

3. Θετική φυματινοαντίδραση θεωρείται ειδική και σημαίνει μόλυνση από το *M. tuberculosis*, αλλά όχι απαραίτητα και νόσηση.

Σε ηλικιωμένα άτομα η επανάληψη μιας αμφίβολης φυματινοαντιδράσεως μετά μια εβδομάδα είναι δυνατόν να αποβεί θετική (αύξηση σκληρίας $\geq 6\text{mm}$), φαινόμενο το οποίο είναι γνωστό ως «φαινόμενο ενδυνάμωσης» (booster effect).

Όπως γίνεται φανερό, η δερμοαντίδραση Mantoux αποτελεί χρήσιμη δοκιμασία για την φυματίωση. Η θετική δοκιμασία μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση υπόπτων περιπτώσεων. Η αρνητική, επί μη υπάρξεως καταστάσεων που προκαλούν δερματική

ανεργία, απομακρύνει από τη διάγνωση της φυματιώσεως χωρίς να την αποκλείει.

Η Σημασία της Θετικής και Αρνητικής Φυματινοαντιδράσεως.

Θετική φυματινοαντίδραση

Η φυματιώδης εστία η προκύπτουσα εκ της πρωτομολύνσεως, οσονδήποτε μικρή και αν είναι αυτή, προκαλεί την ανάπτυξη ευαισθησίας του οργανισμού στο *M. tuberculosis* ή την φυματίνη, εβδομάδας τινας από της μόλυνσεως.

Μετά τον σχηματισμό της πρωτοπαθούς εστίας ακολουθεί η ανάπτυξη της αλλεργίας.

Η εμφάνιση των επιθηλιοειδών κυττάρων και ιδίως της τυρώδους νεκρώσεως συμπίπτει με την έναρξη της αλλεργίας.

Η υπερευαισθησία ποικίλλει κατά την διάρκεια του βίου, αλλά άπαξ κτηθείσα σπανίως εξαφανίζεται πλήρως. Τούτο σχετίζεται προφανώς με την συχνότητα ευκαιριών επιμολύνσεως. Λίαν έντονος υπερευαισθησία μπορεί να παρατηρηθεί υπό ωρισμένες προϋποθέσεις. Κατά την πρωτοπαθή φυματίωση με εκσεσημασμένη τυροειδοποίηση η φυματινοαντίδραση είναι συνήθως εντόνως θετική, ενώ επί πρωτομολύνσεως μικράς εκτάσεως και βαρύτητας η φυματινοαντίδραση είναι ασθενώς θετική. Προσπάθειες όμως συσχετίσεως της εντάσεως της φυματινοαντιδράσεως με την

δραστηριότητα και την πορεία της φυματιώσεως δεν είχαν ικανοποιητικά αποτελέσματα⁸.

Στην βρεφική και μικρή ηλικία θετικές φυματινοαντιδράσεις συνηγορούν υπέρ προσφάτου μολύνσεως. Ως εκ τούτου στην ηλικία αυτή η θετική φυματινοαντίδραση έχει μεγάλη πρακτική σημασία. Στην μεγαλύτερη παιδική ηλικία και τους ενήλικες η θετική αντίδραση δεν σημαίνει και πρόσφατη λοίμωξη απαραίτητως, διότι είναι ενδεχόμενο η μόλυνση να επισυνέβη προ πολλού, εκτός εάν αυτή συμπίπτει με μετατροπή της προηγούμενης αρνητικής φυματινοαντιδράσεως σε θετική⁸.

Στις χώρες στις οποίες η φυματίωση παρουσιάζει χαμηλή συχνότητα, οι θετικές φυματινοαντιδράσεις οφείλονται συνήθως σε παλαιά μόλυνση.

Ψευδώς Θετική φυματινοαντίδραση

Αυτή συνίσταται στο γεγονός ότι, ενώ παρατηρείται θετική Mantoux, δεν υπάρχει μόλυνση. Οφείλεται στα ακόλουθα:

1. Άλλα προϊόντα, εκτός από την φυματίνη, όπως υπερευαισθησία στη φαινόλη, γλυκερίνη ή στο θεραπευτικό υλικό.
2. Εμβολιασμός με BCG, αν και το μέγεθος της αντιδράσεως σπάνια υπερβαίνει τα 10mm.

Αρνητική φυματινοαντίδραση: Η αρνητική φυματινοαντίδραση Mantoux εξακολουθεί να απασχολεί τους ιατρούς, επειδή η επίπτωσή της κυμαίνεται από 0,4 μέχρι 11% σε ασθενείς με αποδεδειγμένη ενεργό πνευμονική ή εξωπνευμονική φυματίωση^{9,10}. Αιτίες οι οποίες δυνατόν να προκαλέσουν αρνητική την δοκιμασία Mantoux είναι πολλαπλές και μπορούν να αφορούν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, με την φυματίνη και με την τεχνική της δοκιμασίας.

Αναλυτικότερα, οι αιτίες που μπορούν να προκαλέσουν ψευδώς αρνητική τη φυματινοαντίδραση Mantoux είναι οι ακόλουθες:

1. Τεχνικά λάθη

- Μη κατάλληλη μέτρηση της αντιδράσεως
- Κακή τεχνική χορηγήσεως του αντιγόνου
- Ανάγνωση της αντιδράσεως πολύ πρώιμως (η μετατροπή της δοκιμασίας χρειάζεται 6-8 εβδομάδες)

2. Διαταραχή της κυτταρικής ανοσίας

- Μη ειδική
 - Υπολευκωματιναιμία (< 2 g/dl)
 - Υπερήλικες (> 70 ετών)
 - Αναιμία
 - Πυρετός
 - Αζωθαιμία

3. Φάρμακα και άλλη θεραπεία

- Ανοσοκατασταλτικά – Κορτικοστεροειδή
- Ακτινοβολία
- Αντικοί εμβολιασμοί

4. Ειδικές νόσοι

- Ιογενείς λοιμώξεις (π.χ. ιλαρά, ερυθρά, ανεμευλογιά, ευλογιά, λοιμώδης μονοπυρήνωση, παρωτίτις)
- Βαρείες βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. βρουκέλλωση, τυφοειδής πυρετός)
- Λεμφώματα
- Λευχαιμίες
- Πολλαπλούν μύελωμα
- AIDS
- Σοβαρή συστηματική νόσος

5. Βαρείες μορφές φυματίωσης (κεγχροειδής μηνιγγίτις)

Πρέπει να αναφερθεί εδώ ότι ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός ασθενών με ενεργό φυματίωση και αρνητική Mantoux έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, επειδή αυτό δεν δύναται να αποκλείσει την ύπαρξη ενεργού νόσου. Για τον λόγο αυτό και όταν τίθεται υποψία φυματίωσης θα πρέπει οι ασθενείς να υποβάλλονται σε πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο.

Φαινόμενο Booster (Φαινόμενο ενδυνάμωσης).

Όπως αναφέρθηκε η ηλικία επιδρά στην ένταση της φυματινοαντιδράσεως. Άτομα με θετική την φυματινοαντίδραση Mantoux, ιδιαιτέρως εκείνα ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών, μπορεί να εμφανίσουν μείωση της αντιδράσεως αυτής με την πάροδο του χρόνου, δηλαδή η αντίδραση εξασθενεί και μπορεί ακόμη να αρνητικοποιηθεί. Όταν όμως η δοκιμασία Mantoux επαναληφθεί μετά την πάροδο 1 εβδομάδος από την πρώτη εξέταση, τότε, μπορεί να έχουμε μεταστροφή της αντίδρασης από αρνητική σε θετική λόγω ενεργοποίησης των λεμφοκυττάρων¹¹. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως φαινόμενο Booster (ή φαινόμενο ενδυνάμωσης). Η συχνότητα του φαινομένου Booster είναι γνωστό ότι είναι σημαντικό μεταξύ των εργαζομένων στα νοσοκομεία, στους πρόσφυγες και σε υπερήλικα άτομα. Το φαινόμενο Booster αντιπροσωπεύει μακρινή λοίμωξη του μυκοβακτηριδίου της φυματιώσεως σπανιότερο παρά όλη τη μετατροπή της φυματινοαντιδράσεως Mantoux ^{11,12}.

Συνεπώς, στα άτομα που επαναλαμβάνεται τακτικά η Mantoux (π.χ. εργαζόμενοι στα νοσοκομεία, ιατροί, νοσηλευτές κλπ.) πρέπει να ακολουθείται τακτικά η διαδικασία σε δύο στάδια:

1. Αυτοί που έχουν αρνητική την πρώτη Mantoux, πρέπει να κάνουν μία

δεύτερη τουλάχιστον μετά από μία εβδομάδα αλλά όχι πλέον των τριών εβδομάδων βραδύτερον. Ο έλεγχος γίνεται μετά 1 εβδομάδα. Αν η δεύτερη Mantoux είναι αρνητική, το άτομο δεν έχει μολυνθεί.

2. Αν η δεύτερη Mantoux είναι θετική, τότε έχει παρουσιαστεί το φαινόμενο Booster και το άτομο θεωρείται ότι έχει μολυνθεί. Το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 6 % των ασθενών.

Βασικώς λοιπόν, μία αρνητική Mantoux – ειδικώς στα ανωτέρω άτομα – δεν πρέπει να θεωρείται αρνητική εάν δεν γίνει και μία δεύτερη Mantoux μετά παρέλευση 1 μέχρι το βραδύτερο 3 εβδομάδων.

Ψευδώς θετική φυματινοαντίδραση

Ένας μικρός αριθμός αντιδράσεων στην φυματίνη μπορεί να προκληθεί από λάθη στην εκτέλεση της δοκιμασίας ή κακή ανάγνωση. Παρά ταύτα, ψευδώς θετικά αποτελέσματα αποδίδονται στην παρουσία στην φυματίνη αντιγόνων αντιδρώντα με άλλα μυκοβακτηρίδια. Οι πιθανές πηγές των διασταυρουμένων αντιδράσεων από τα αντιγόνα αυτά είναι λοίμωξη με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια και εμβολιασμό με τον βάκιλο Galmette-Guerin (BCG). Όσο μεγαλύτερη είναι η σκληρία τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα ότι οι αντιδράσεις αντιπροσωπεύουν λοίμωξη με

το *M. tuberculosis*. Η πιθανότητα ότι η δερματική αντίδραση στην δοκιμασία προκύπτει από λοίμωξη με το *M. tuberculosis* παρά από BCG εμβολιασμό αυξάνεται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

1. Όσο το μέγεθος της αντιδράσεως αυξάνεται
2. Όταν ο ασθενής είναι σε επαφή με άτομο το οποίο έχει φυματίωση (ειδικότερα εάν το άτομο αυτό έχει μολύνει άλλα)
3. Όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό φυματίωσης ή όταν το άτομο προέρχεται από χώρα η οποία έχει υψηλή συχνότητα ή επίπτωση φυματίωσης και
4. Όσο το διάστημα μεταξύ εμβολιασμού και δοκιμασίας Mantoux αυξάνεται (επειδή η αντίδραση που προκαλείται από τον εμβολιασμό μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και είναι απίθανο να παρατείνεται για περισσότερο των 10 ετών). Το ιστορικό BCG εμβολιασμού δεν αποτελεί αντένδειξη για την δερματική δοκιμασία.

Ορισμός της μετατροπής της δερματικής φυματινοαντιδράσεως

Οι πρόσφατες μετατροπές της δερματικής φυματινοαντιδράσεως θεωρούνται ως υψηλού κινδύνου και τα στοιχεία έχουν ως εξής¹³:

1) Αύξηση της σκληρίας μεγαλύτερη παρά ή ίση με 10mm εντός χρονικής περιόδου 2 ετών ταξινομείται ως μετατροπή σε θετική δοκιμασία μεταξύ ατόμων ηλικίας μικρότερης των 35 ετών.

2) Αύξηση της σκληρίας μεγαλύτερης παρά ή ίση με 15mm εντός χρονικής περιόδου 2 ετών ταξινομείται ως μετατροπή για άτομα ηλικίας τουλάχιστον 35 ετών.

3) Ανοσοκατασταλμένα άτομα θα πρέπει να θεωρούνται θετικά για σκληρία >5mm σε σχέση με την προηγούμενη κατάσταση.

4) Σχετικά με την ηλικία, για εργαζόμενους σε κέντρα φροντίδας (π.χ. κέντρα παροχής φροντίδας, σχολεία κλπ.) όπου υπάρχει άτομο με φυματίωση και είναι επικίνδυνο για τα υπόλοιπα άτομα, τότε θα πρέπει να θεωρείται θετική η αύξηση της σκληρίας μεγαλύτερη παρά ή ίση με τα 10mm¹⁴.

Δοκιμασία της δερματικής φυματινοαντιδράσεως κατά την διάρκεια της κύσεως.

Μελέτες γενόμενες σε γυναίκες κατά την διάρκεια και μετά την κύηση έχουν δείξει ότι η κύηση δεν επηρεάζει την δερματική υπερευαισθησία στην φυματίνη. Η εκτέλεση της δοκιμασίας θεωρείται έγκυρο και ασφαλές κατά την διάρκεια της κύσεως. Πρέπει να αναφερθεί ότι δεν έχουν κατοχυρωθεί τερατογόνες επιδράσεις από την δοκιμασία κατά τη διάρκεια της κύσεως¹⁵.

Προηγούμενος BCG εμβολιασμός

Μεταξύ των ιατρών είχαν (και έχουν) σημειωθεί αρκετές αμφιβολίες όσον αφορά την ασφάλεια και επεξήγηση της δερματικής φυματινοαντιδράσεως σε άτομα τα οποία είχαν εμβολιαστεί με BCG. Πράγματι, ορισμένοι ιατροί πιστεύουν ότι το εμβόλιο αυτό δύναται να προκαλέσει την αντίδραση αυτή στο δέρμα με την δοκιμασία αυτή. Άλλοι δε πιστεύουν ότι η δερματική δοκιμασία αυτή δεν είναι ασφαλής. Το εμβόλιο αυτό χρησιμοποιείται σε ευρεία κλίμακα σε διάφορες χώρες όπου ο κίνδυνος της φυματιώσεως είναι υψηλός. Παρά τους φόβους αυτούς, η δοκιμασία αυτή δεν αντενδεικνύεται σε άτομα τα οποία είχαν εμβολιαστεί με BCG και ορισμένα από αυτά που έλαβαν το εμβόλιο δεν εμφάνισαν δερματική αντίδραση με την εκτέλεση της δοκιμασίας¹⁶. Η πρόκληση συνίσταται στον τρόπο με τον οποίο θα επεξηγηθεί η τυχόν παρατηρούμενη αντίδραση. Δηλαδή αυτή οφείλεται στο εμβόλιο ή σε λοίμωξη από το *M. tuberculosis*; Ατυχώς, η δοκιμασία αυτή δεν δύναται να διακρίνει πραγματικά τι από τα δύο συμβαίνει¹⁷. Το Centers for Disease Control and Prevention συνιστά όπως τα αποτελέσματα της δερματικής δοκιμασίας επεξηγούνται υπό το φως των παραγόντων κινδύνου για πρόσφατη λοίμωξη ή υποκειμένων παθολογικών καταστάσεων (Πίνακας 1)¹⁶. Η λύση του προβλήματος

φαίνεται ότι θα επιτευχθεί στο μέλλον με την χρήση ειδικής ανοσολογικής εξετάσεως. Προσφάτως εγκρίθηκε από το FDA διαγνωστική εξέταση η οποία συνίσταται στην μέτρηση στο αίμα της απελευθερούμενης ιντερφερόνης-γ η οποία παράγεται σε απάντηση από την διέγερση με την PPD¹⁸. Ο προσδιορισμός της ιντερφερόνης-γ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτικός της δερματικής φυματινοαντιδράσεως ή για την επιβεβαίωση ή για την περίπτωση της υπερευαισθησίας στο φυματινικό αντιγόνο στην πρότυπη δερματική φυματινοαντίδραση. Εφόσον ο προσδιορισμός της ιντερφερόνης-γ αποβεί θετικός, αυτό θα πρέπει να θεωρηθεί ως ένδειξη για λανθάνουσα φυματίωση και ο ασθενής να υποβληθεί στην κατάλληλη θεραπεία ευθύς ως αποκλειστεί η ύπαρξη ενεργού φυματιώσεως⁴.

Εκτίμηση του ασθενούς για ενεργό φυματίωση

Μετά την εκτέλεση της δερματικής δοκιμασίας Mantoux και την επεξήγηση των αποτελεσμάτων αυτής, ο ασθενής θα πρέπει να εκτιμηθεί για την ύπαρξη τυχόν ενεργού φυματιώσεως. Αυτή συνίσταται στην λήψη λεπτομερούς ιστορικού του ασθενούς όσον αφορά τα σημεία ή και συμπτώματα δηλωτικά ενεργού φυματιώσεως, φυσικής

εξετάσεως και ακτινογραφίας του θώρακος¹³.

Στα σημεία και συμπτώματα της ενεργού φυματιώσεως περιλαμβάνονται συλλήβδην ο ανεξήγητος πυρετός, νυκτερινοί ιδρώτες, παρατεταμένος, παραγωγικός βήχας, καταβολή δυνάμεων, ανεξήγητη απώλεια βάρους, ανορεξία, αιμόπτυση και δύσπνοια. Επί πλέον, πρέπει να λαμβάνεται πάντοτε υπόψη η πιθανότητα εξωπνευμονικής φυματιώσεως με πλέον συχνή την προσβολή των λεμφαδένων και την πλευριτική συλλογή¹⁹. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν σημεία ή συμπτώματα ή μη φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος είναι απαραίτητο να υποβληθούν σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο¹³. Μετά την αναφορά ως προς την δερματική φυματινοαντίδραση Mantoux θεωρείται σκόπιμη η αναφορά των παθολογικών καταστάσεων στις οποίες ενδείκνυται η εκτέλεση της δοκιμασίας αυτής. Οι παθολογικές καταστάσεις είναι (Πίνακας 3)^{13,20}:

1. Ασθενείς με κλινική εικόνα λοιμώξεως του αναπνευστικού συστήματος, που δεν υποχωρεί στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή με αντιβιοτικά
2. Ανεξήγητος, παρατεινόμενος παραγωγικός βήχας
3. Ασθενείς με ανεξήγητο πυρετό, κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους, ανορεξία και νυκτερινούς ιδρώτες
4. Ασθενείς με αιμόπτυση

5. Ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια ή πλευριτική συλλογή
6. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για φυματίωση (Πίνακας 1)
7. Ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακος
8. Άτομα που έχουν έρθει σε επαφή με πάσχοντες από ενεργό φυματίωση

Πίνακας 3. Παθολογικές Καταστάσεις στις Οποίες Ενδείκνυται η Εκτέλεση της Δερματικής Φυματινοαντιδράσεως Mantoux

1. Ασθενείς με κλινική εικόνα λοιμώξεως του αναπνευστικού συστήματος, που δεν υποχωρεί στη συνήθη φαρμακευτική αγωγή με αντιβιοτικά
2. Ανεξήγητος, παρατεινόμενος παραγωγικός βήχας
3. Ασθενείς με ανεξήγητο πυρετό, κόπωση, απώλεια σωματικού βάρους, ανορεξία και νυκτερινούς ιδρώτες
4. Ασθενείς με αιμόπτυση
5. Ασθενείς με λεμφαδενοπάθεια ή πλευριτική συλλογή
6. Ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για φυματίωση (Πίνακας 1)
7. Ασθενείς με παθολογική ακτινογραφία θώρακος
8. Άτομα που έχουν έρθει σε επαφή με πάσχοντες από ενεργό φυματίωση

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know. 4th ed. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2000.
2. Mahmoudi A, Iseman MD. Pitfalls in the care of patients with tuberculosis. Common errors and their association

- with the acquisition of drug resistance. JAMA 1993;270:65-8.
3. American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1990;142:725-35.
 4. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49(RR-6):1-54.
 5. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. N Engl J Med 2002;347:1860-6.
 6. Huebner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. Clin Infect Dis 1993;17:968-75.
 7. Rose DN, Schechter CB, Adler JJ. Interpretation of the tuberculin skin test. J Gen Intern Med 1995;10:635-42.
 8. Friedman LN. Tuberculosis: Current Concepts and Treatment. Second Edition. Boca Raton, Fl: CRP PRESS LLC, 2000.
 9. Finkelstein L, Hopkins ML. TB or not TB? How to interpret a skin test. Am J Nurs 1996;96:12-3.
 10. Pesanti EL. The negative tuberculin test. Tuberculin, HIV, and anergy panels. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1699-709.
 11. Cauthen GM, Snider DE Jr, Onorato IM. Boosting of tuberculin sensitivity among Southeast Asian refugees. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1597-600.
 12. Yoshikawa TT. Tuberculosis in aging adults. J Am Geriatr Soc 1992;40:178-87.
 13. Bloom BR (ed.). Tuberculosis. Washington DC: American Society for Microbiology, 1994.
 14. Menzies D, Fanning A, Yuan L, Fitzgerald M. Tuberculosis among health care workers. N Engl J Med 1995;332:92-8.
 15. Faro S and Soper DE. Infectious Diseases in Women. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
 16. Curley C. New guidelines: what to do about an unexpected positive tuberculin skin test. Cleve Clin J Med 2003;70:49-55.
 17. Menzies R, Vissandjee B. Effect of bacille Calmette-Guerin vaccination on tuberculin reactivity. Am Rev Respir Dis 1992;145:621-5.
 18. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, Iademarco MF, Rothel JS. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. JAMA 2001;286:1740-7.
 19. Ηλιάδης Γ. Προσέγγιση στη φυματίωση. Ιπποκράτεια 2002;1:31-44.
 20. Τζαμπίρας Ι. Η δερμοαντίδραση Mantoux. Focus 1990;Ιαν.:35-36.