Παιδιατρική Ι

Ενότητα 19: Η φυματίωση στα παιδιά

Παρασκευή Παναγοπούλου
Λέκτορας Παιδιατρικής Α.Π.Θ.
Τμήμα Ιατρικής

CC BY SA

Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο
ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΕΣΠΑ 2007-2013
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται σε άδειες χρήσης Creative Commons.
- Για εκπαιδευτικό υλικό, όπως εικόνες, που υπόκειται σε άλλου τύπου άδειας χρήσης, η άδεια χρήσης αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.

Στο τέλος της παρουσίασης θα γνωρίζουμε για...

- Επιδημιολογία της φυματίωσης
- Κατανόηση των διαφορετικών τρόπων εμφάνισης της παιδιατρικής ΤΒ, σε σύγκριση με τους ενήλικες
- Διαφορές και οδηγίες απομόνωσης για ασθενείς με LTBI και ενεργό ΤΒ
- Τα κλινικά και ακτινολογικά χαρακτηριστικά της παιδιατρικής ΤΒ
- Οδηγίες για τη διερεύνηση και αντιμετώπιση της παιδιατρικής ΤΒ

Περίγραμμα

- Μικροβιολογία
- Επιδημιολογία
- ΤΒ : Λοίμωξη, ενεργός νόσος, εργαστηριακές εξετάσεις
  - Διαφορές μεταξύ ενηλίκων και παιδιών
- Διερεύνηση και αντιμετώπιση ΤΒ
- Περίληψη και κύρια σημεία (Pearls)

Ορισμός

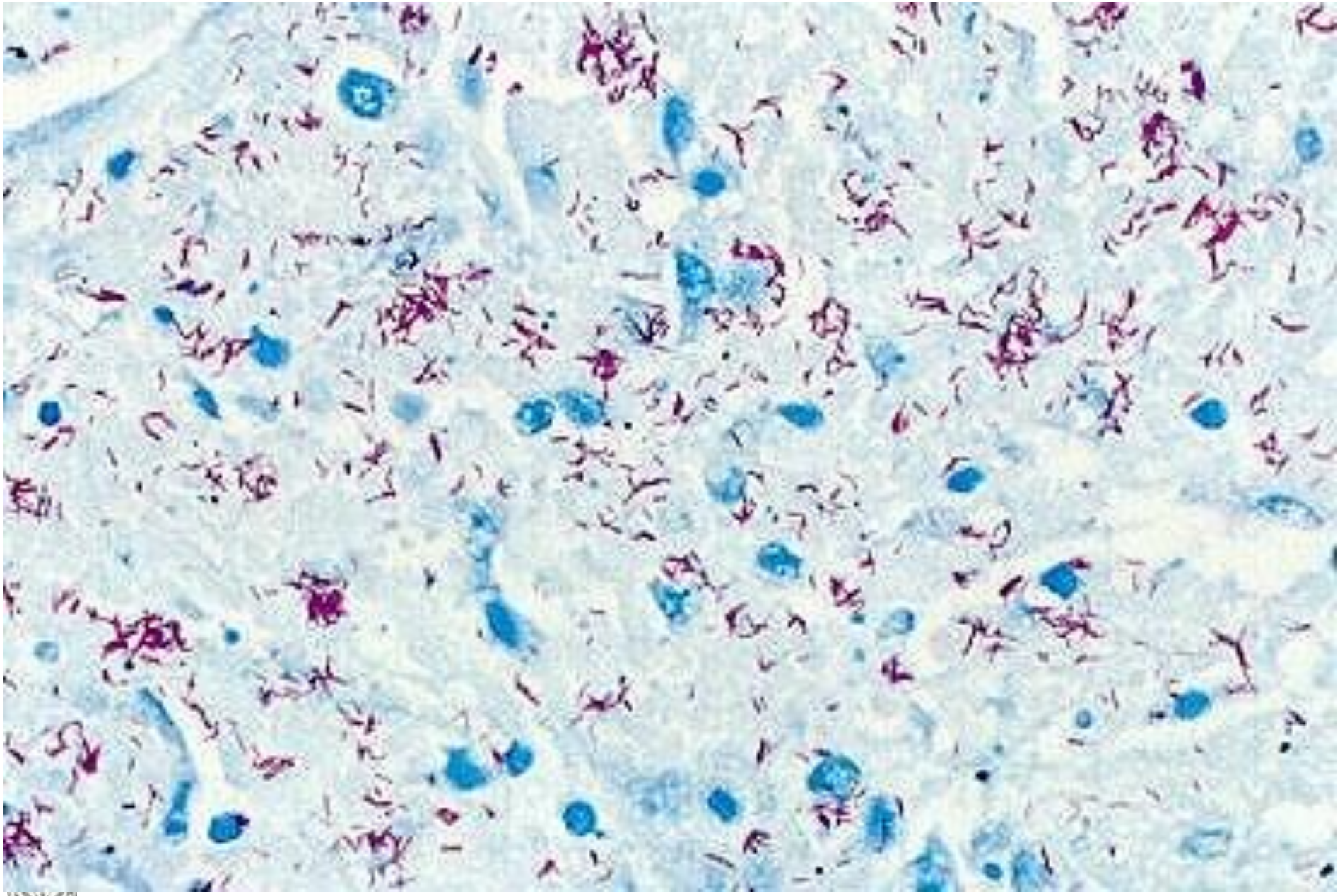
- Η φυματίωση (ΤΒ) είναι μια κοκκιωματώδης, φλεγμονώδης νόσος που οφείλεται στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης (σύμπλεγμα μυκοβακτηριδίων της φυματίωσης)

Μικροβιολογία

- Υπάρχουν >130+ στελέχη Mycobacterium
- Σύμπλεγμα Μυκοβακτηριδίου φυματίωσης
  - Mycobacterium *tuberculosis:* άνθρωπος
  - M. *bovis*: βόειου τύπου (ζώα). Στον άνθρωπο: εντοπισμένη φυματίωση (λεμφικός ιστός, οστά)
  - M. *africanum*
  - M. *canetti*
  - M. *microtti* (ανοσοκαταστολή)
- Ομαδοποίηση σε συμπλέγματα μυκοβακτηριδίων με παρόμοια χαρακτηριστικά

Μυκοβακτηριολογία

- Τι σημαίνει οξεάντοχοι βάκιλλοι;
- Τα μυκοβακτηρίδια έχουν σχήμα βακτηρίου /βακίλλου και
  - Παχύ κυτταρικό τοίχωμα με λιπίδια (μυκολικό οξύ) που απωθεί τις συνήθεις χρωστικές (π.χ. Χρώση Gram)
  - Χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένες χρωστικές, μετά γίνεται αποχρωματισμός με οξύ
  - Τα μυκοβακτήρια ανθίστανται στο οξύ και προσλαμβάνουν την χρωστική
  - “Οξεάντοχα”



Επιδημιολογία

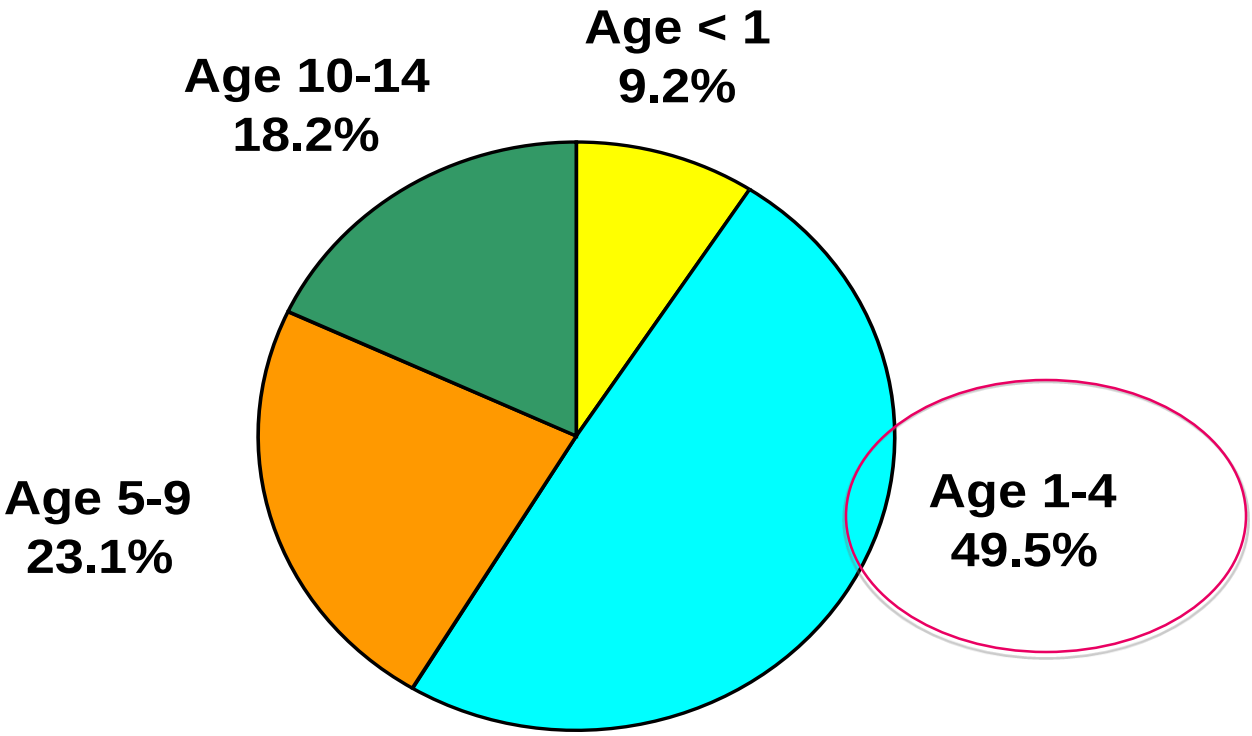
Επιδημιολογία

- Μία από τις συχνότερες λοιμώδεις νόσους στον κόσμο
- Σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας, παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία της
- Το 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της ΤΒ
- 2011: 9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις
- Η όγδοη αιτία θανάτου παγκοσμίως.
- Προκαλεί 1.4 εκατομμύριο θανάτους το χρόνο (κυρίως στον αναπτυσσόμενο κόσμο) // **70.000 : παιδιά**
- ~ 140 νέα κρούσματα /100.000 πληθυσμού (παγκοσμίως)
- Χώρες υψηλού επιπολασμού: >40/100.000 πληθυσμού (WHO)

Επιδημιολογία της ΤΒ: ΗΠΑ

- 2009: τα ποσοστά της ΤΒ στις ΗΠΑ είχαν αρχίσει πέφτουν
- Οι περιπτώσις ΤΒ σε ασθενείς με HIV έπεσαν στο ~10%
- Συνολικά ~12.000 περιπτώσεις, 11 % λιγότερο από τα ποσοστά του 2008
- Αλλοδαποί και μειονότητες έχουν υψηλότερα ποσοστά:
  - 11x σε αλλοδαπά παιδιά
  - Σε σύγκριση με τους Καυκάσιους, 8x ψηλότερο στους Ισπανόφωνους και τους μαύρους, 26x στους Ασιάτες
  - ~5x σε native Americans
- Παιδιά <15 yrs: 6% των περιπτώσεων ΤΒ για το 2008

Ποσοστό των πεπριπτωσεων ΤΒ στα παιδιά στις ΗΠΑ ανάλογα με την ηλικία , 1993–2006 N=15,946

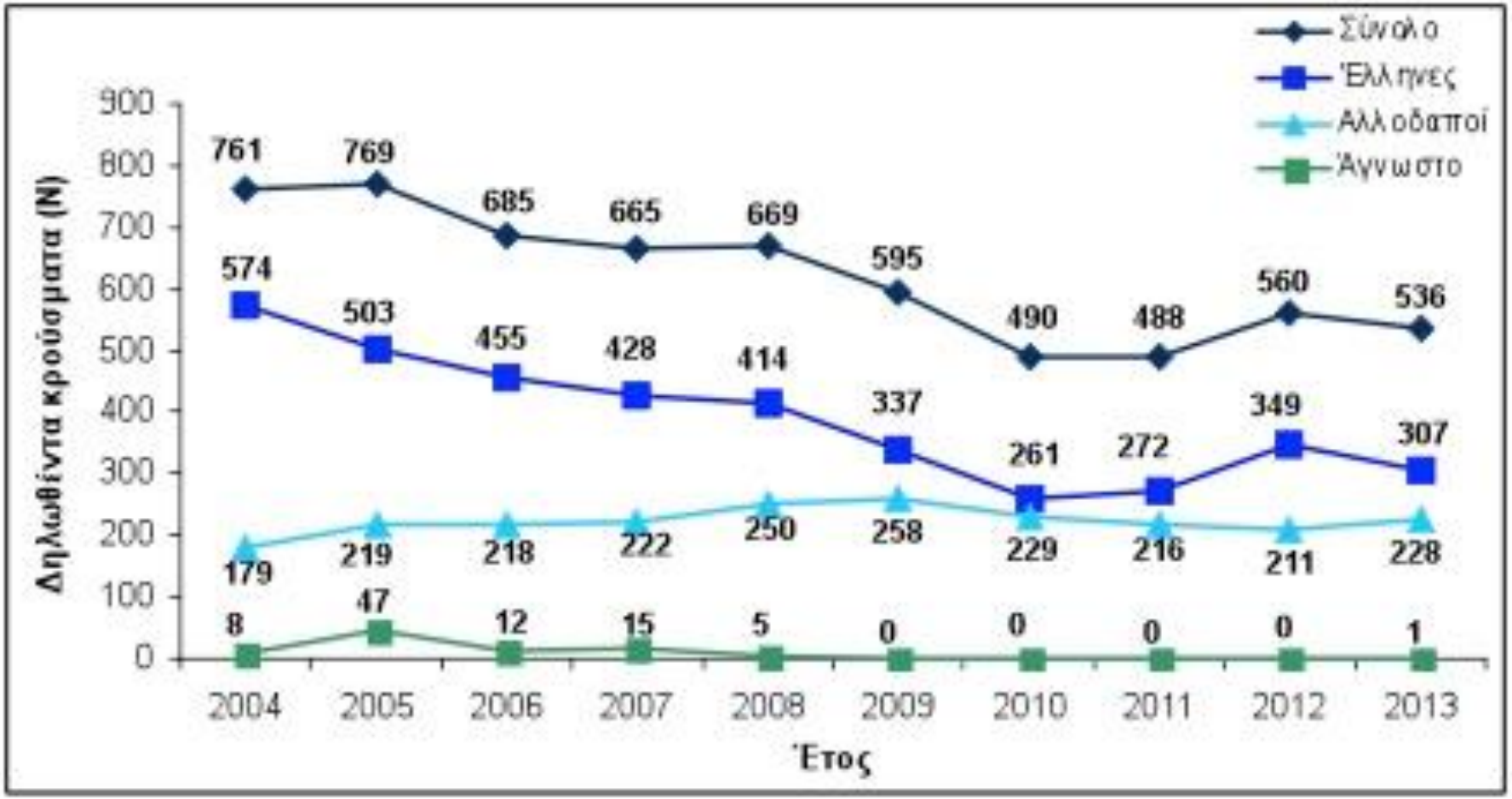


CDC data

Επιδημιολογία της ΤΒ στην Ελλάδα

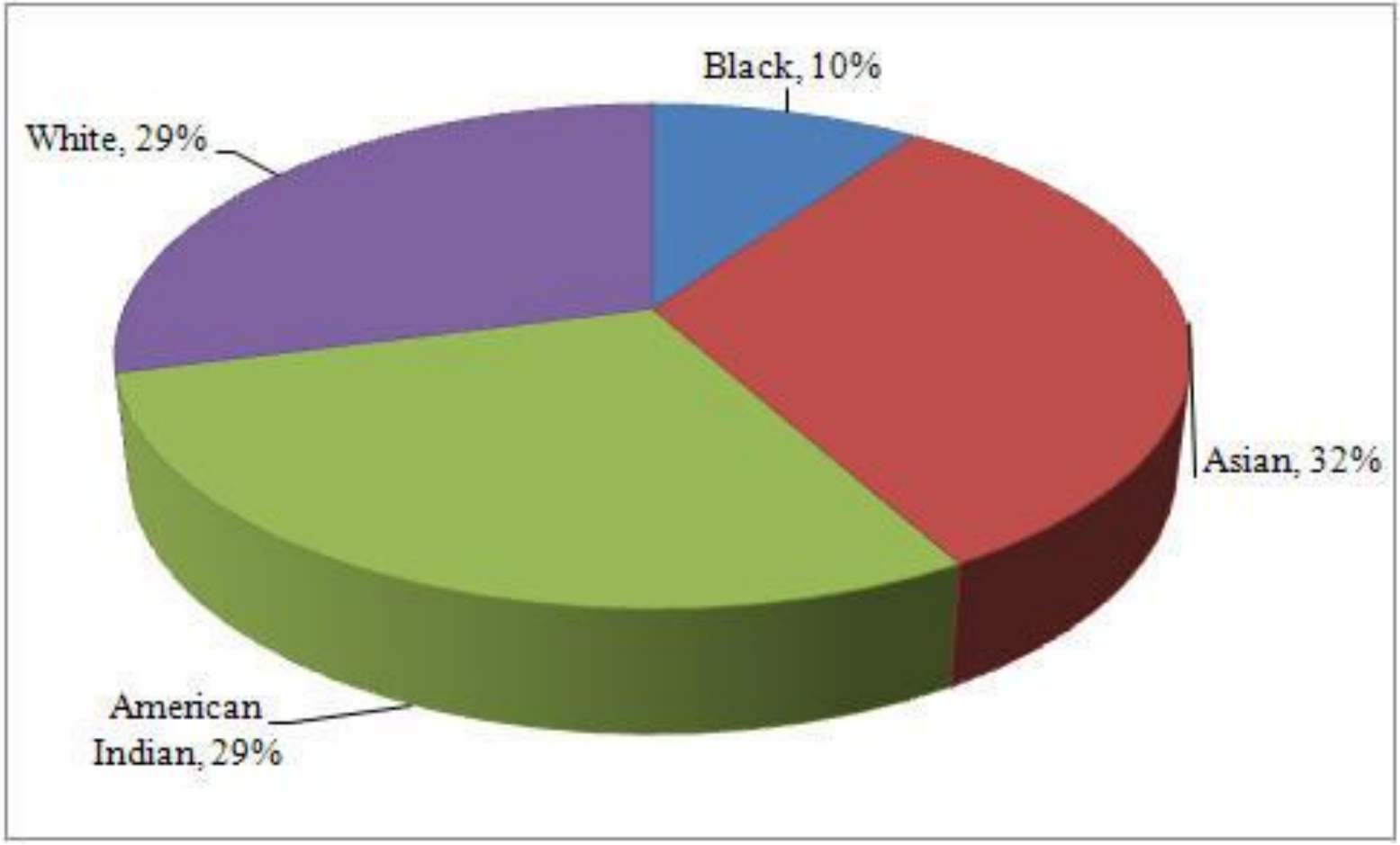
- Το 15-20% (εως 40%) των περιπτώσεων ΤΒ κάθε χρόνο αφορά παιδιά
- Τα παιδιά μολύνονται σχεδόν πάντα από ενήλικες που πάσχουν από πνευμονική φυματίωση. Άρα τα ποσοστά στα παιδιά αντανακλούν την επιδημιολογία στους ενήλικες και την επιτυχία/αποτυχία των προγραμμάτων πρόληψης
- Σπάνια μεταδίδεται από παιδί σε παιδί ή από παιδί σε ενήλικα
- Μετάδοση μέσω γαστρεντερικού (M. bovis) : μέσω μη παστεριωμένου γαλακτος
- Συγγενής φυματίωση

Δηλωθέντα κρούσματα φυματίωσης σε Έλληνες και αλλοδαπούς – διαχρονική εξέλιξη, Ελλάδα 2004 – 2013.



Επιδημιολογία (ΗΠΑ)

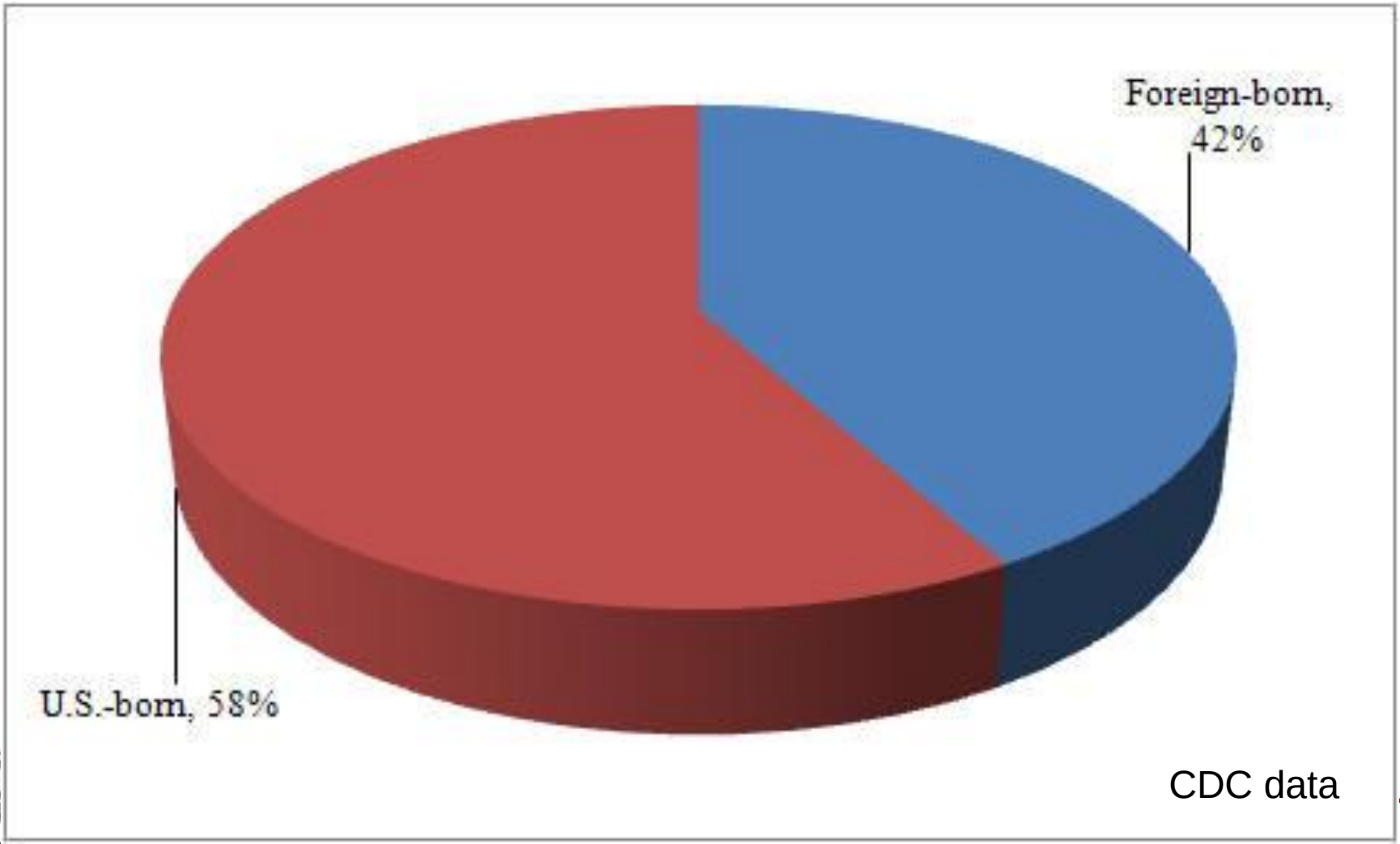
Κατανομή περιπτώσεων TBC ανάλογα με Φυλή/Εθνικότητα 2005 - 2009



CDC data

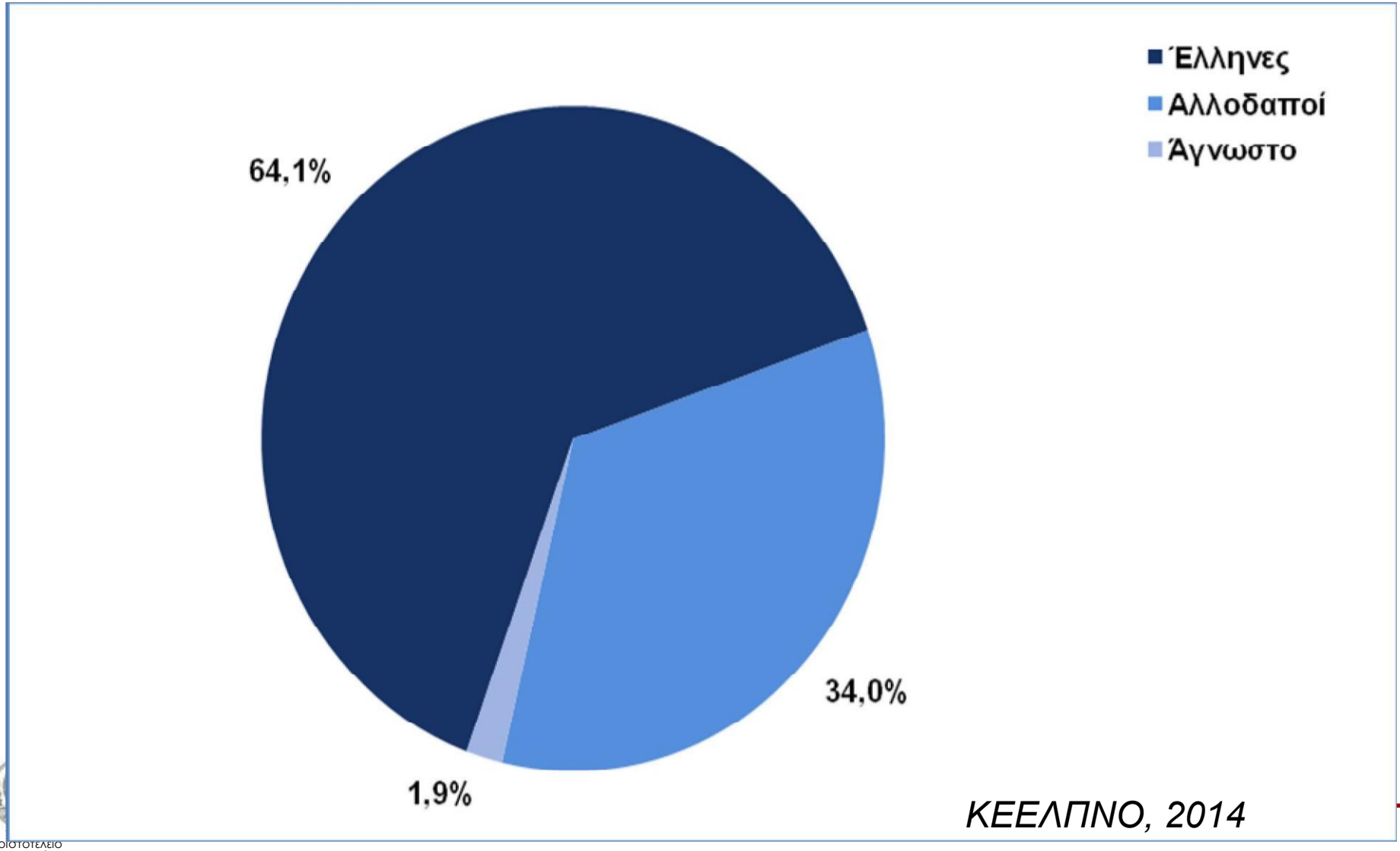
Επιδημιολογία (ΗΠΑ)

Ποσοστό περιπτώσεων φυματίωσης στις ΗΠΑ που είναι πολίτες των Η.Π.Α και αλλοδαποί 2005 - 2009



CDC data

Διάγραμμα 3: Κατανομή συχνότητας δηλωθέντων κρουσμάτων φυματίωσης ανά εθνικότητα, Ελλάδα, 2004–2010



ΚΕΕΛΠΝΟ, 2014

Φυματίωση:
Λοίμωξη και ενεργός νόσος

Ορισμοί

- ΕΚΘΕΣΗ: έχει έλθει σε επαφή με ενήλικα που πάσχει από μεταδοτική ΤΒ. Όχι συμπτώματα, Mantoux (-), Φ/Ε: κφ, και CXR: κφ. **Ορισμένα παιδιά έχουν προσβληθεί και θα εξελιχθούν στα επόμενα στάδια της νόσου**.

- ΦΥΜΑΤΙΝΙΚΗ ΜΟΛΥΝΣΗ/λανθάνουσα ΤΒ: (Latent TB Infection) Mantoux: θετική, χωρίς συμπτώματα και με α/α θώρακος: κφ ή με ελάχιστα ευρήματα

- ΦΥΜΑΤΙΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ: Mantoux: θετική + κλινικά σημεία & συμπτώματα + ευρήματα από α/α θώρακος. Νόσος: πνευμονική ή εξωπνευμονική ή συνδυασμός.

- **Mantoux (-) : σε πολύ σοβαρή νόσο (σπάνια)**

ΤΒ: τρόποι μετάδοσης

- Διασπορά κυρίως μέσω του αναπνευστικού:
  - Κύρια πνευμονική νόσος
  - Δυνατή η μετάδοση και μέσω δέρματος / ΓΕΣ
- Τα άτομα με ενεργό νόσο βήχουν→
  - Τα μυκοβακτηρίδια σχηματίζουν εναιώρημα σε πολύ μικρά σωματίδια
  - Μπορούν να μείνουν στον αέρα για πολύ χρόνο
- Τα εκτεθέντα άτομα εισπνέουν απευθείας τα μολυσμένα σωματίδια
  - Ο κίνδυνος της λοίμωξης εξαρτάται από το φορτίο της νόσου, την εγγύτητα και τη διάρκεια της έκθεσης
  - Η ισχυρότερη πηγή έκθεσης είναι η οικιακή έκθεση σε ενήλικες που βήχουν
  - Τα παιδιά τυπικά λιγότερο μολυσματικά σε σχέση με τους ενήλικες

Παθοφυσιολογία

- Κάθε άτομο που μολύνεται ή «συναντά» το μυκοβακτηρίδιο της ΤΒ αρχικά αποκρίνεται με αντίδραση υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου που ονομάζεται «εστία του Ghon» και βρίσκεται συνήθως στους πνεύμονες.
- Συνοδεύεται από πυλαία λεμφαδενίτιδα (πρωτοπαθές σύμπλεγμα ή σύμπλεγμα του Ghon)
  - ✓ 95%: αυτόματη ίαση ή περιορισμός της λοίμωξης (σχεδόν ασυμπτωματική)
  - ✓ 5%: η λοίμωξη δεν περιορίζεται αλλά εξελίσσεται σε ενεργό νόσο(κυρίως παιδιά)
  - ✓ 5% αυτών που αρχικά περιορίζουν την νόσο θα αναπτύξουν ΤΒ σε απώτερο στάδιο αρκετά χρόνια αργότερα

Μόλυνση vs. Νόσος

Σε κάθε περίπτωση, η μόλυνση προηγείται της ανάπτυξης ενεργού νόσου

1. Η πρωτοπαθής λοίμωξη μπορεί να παραμένει λανθάνουσα (LTBI)
2. Η πρωτοπαθής λοίμωξη μπορεί άμεσα να εξελιχθεί σε ενεργό νόσο
3. Η πρωτοπαθής λοίμωξη μπορεί να παραμείνει λανθάνουσα για καιρό και να εξελιχθεί σε νόσο χρόνια αργότερα

- Συνολικός κίνδυνος: ~5% τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη λοίμωξη και ~10% κατά την υπόλοιπη ζωή
- Ο κίνδυνος αυξάνει με την ανοσοκαταστολή πχ HIV, καρκίνος, φάρμακα (π.χ. Η επίπτωση της ΤΒ στους ασθενείς με HIV είναι 7-10% /χρόνο)

Φυματινική λοίμωξη

Πρωτοπαθής φυματινική λοίμωξη –το να αναπτύξει κάποιος ΤΒ μετά από απευθείας έκθεση σε κάποιον με ενεργό νόσο:

- Εισπνεόμενοι βάκιλλοι ΤΒ διεισδύουν και εγκαθίστανται στους πνεύμονες .→ 2 σενάρια

1. Περιορισμός της λοίμωξης σε μικρή περιοχή χωρίς διασπορά/ πολλαπλασιαμό (**Λανθάνουσα ΤΒ / Latent TBI**)

   Τα μυκοβακτηρίδια είναι περιορισμένα και δεν μπορούν να απελευθερωθούν **(Δεν μεταδίδουν)**
2. Διασπορά της λοίμωξης στους επιχώριους λεμφαδένες και τον πνευμονικό ιστό →ΤΒ πνευμονία → πρωτοπαθής ενεργός ΤΒ (**Πρωτοπαθές σύμπλεγμα**)

- Ο κίνδυνος διασποράς εξαρτάται από την ηλικία και την ανοσολογική κατάσταση:
  - Παιδιά <4 ετών
  - Ανοσοκατασταλμένα άτομα π.χ. HIV, καρκίνος, ανοσοκαταστολή

	Κίνδυνος εξέλιξης σε ενεργό ΤΒ		
Ηλικία πρωτοπαθούς μόλυνσης (έτη)	Όχι νόσος	Πνευμονική νόσος	Διάσπαρτη νόσος ή ΤΒ μηνιγγίτιδα
<1	50%	30-40%	10-20%
1-2	75-80%	10-20%	2-5%
2-5	95%	~5%	~0.5%
5-10	98%	~2%	<0.5%
>10	80-90%	10-20%	<0.5%

Marais BJ et al., 2004

Στο ερώτημα ***τί πιθανότητες έχει ένα παιδί που μολύνθηκε να εκδηλώσει νόσο, αν αφεθεί στην τύχη του,*** η απάντηση είναι:

- Σε βρέφη έως 12 μηνών: 45%-50%
- Από 12 μηνών έως 5 ετών: 25%
- Από 6 έως 10 ετών: <5 %
- Από 11 έως 15 ετών (τέλος της παιδικής ηλικίας): 10-20%

- Η περίοδος λοιπόν των 6-10 ετών αποτελεί **τη χρυσή περίοδο** της άμυνας προς τη φυματίωση, σε ότι αφορά στα παιδιά.

Κλινικές μορφές

ΑΡΑ, μετά την εγκατάσταση του μυκοβακτηριδίου στον πενύμονα:

1. **Λανθάνουσα φυματίωση/Latent TBI**: Mantoux + (ή και IGRA) αλλά με φυσιολογική κλινική εξέταση και α/α θώρακος

2. **Πρωτοπαθής πνευμονική φυματίωση (ασυμπτωματική ή μετ' ελαχίστων αλλοιώσεων):** χωρίς παθολογικά ευρήματα.
   - Πυλαία αδενίτιδα
   - Ήπια βρογχοπνευμονική διήθηση (μόλις υποσημαινόμενη)
   - Mantoux: Θετική

   Είτε αυτοϊάται, είτε εξελίσσεται σε φυματίωση σε 4-9 μήνες με

3. **Πνευμονικές /Εξωπνευμονικές εκδηλώσεις**

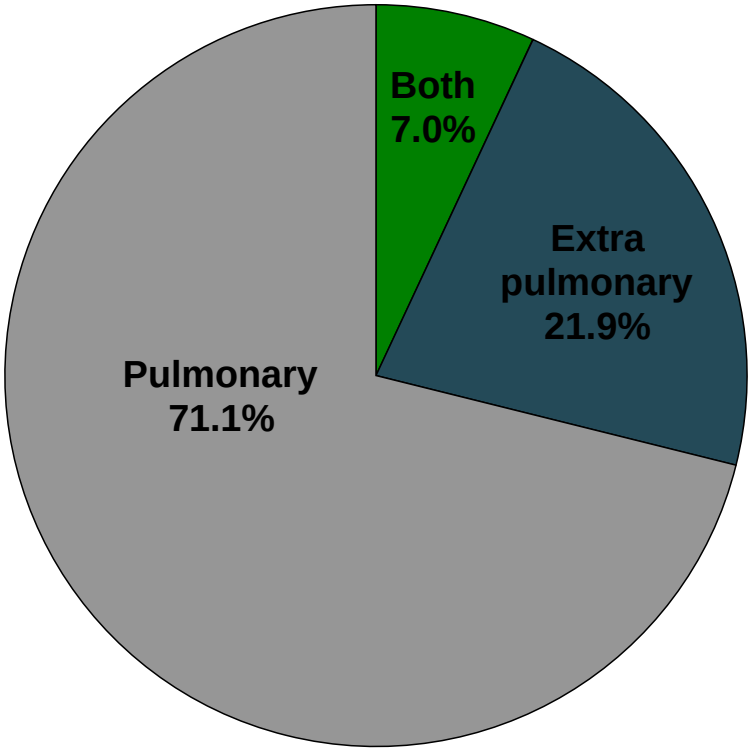
Πνευμονικές εκδηλώσεις

1. Ατελεκτασία
   - από ενδοβρογχική ΤΒ
   - από πίεση βρόγχου από λεμφαδένες
   - από τυροειδοποιημένη, φλεγμονώση μάζα
2. Πνευμονία
3. Εμφύσημα (ατελής απόφραξη βρόγχου=δημιουργία μηχανισμού βαλβίδας)

Εξωπνευμονικές εκδηλωσεις

1. Τραχηλική λεμφαδενίτιδα (δ/δ από άτυπα μυκοβακτηρίδια και άλλα αίτια)
2. Παραπνευμονική συλλογή (πλευρίτιδα): εξίδρωμα
3. Μηνιγγίτιδα: μικρά παιδιά και βρέφη. Η σοβαρότερη εξωπνευμονκή μορφή. Κακής πρόγνωσης: Κατά κανόνα αναπτύσσουν υδροκέφαλο και εγκεφαλικά **«φυματώματα»**
4. Κεγχροειδής φυματίωση: μεγάλη διασπορά στους 2 πνεύμονες ή σε άλλα όργανα (σπλήνας, καρδιά, οφθαλμοί, πάγκρεας)
5. ΤΒ οστών αρθρώσεων, νεφρών, δέρματος, περιτοναίου

Περιπτώσεις παιδιατρικής (<15 ετών) ΤΒ ανάλογα με εντόπιση της μόλυνσης 1993–2006



Οποιαδήποτε εξωπενυμονική συμμετοχή *

(Σύνολο 28.9%)

Λεμφική	18.9%
Μηνιγγική	3.1%
Κεγχροειδής	1.5%
Οστά/Αρθρώσεις	1.5%
Άλλες	3.9%

ΗΠΑ: όλες οι ηλικίες 2008:

- 80% πνευμονική + εξωπνευμονική
- 20% μόνο εξωπενυμονική

CDC Data

Κλινικές εκδηλώσεις

- Η τριάδα : **Αιμόπτυση, παρατεινόμενο εμπύρετο, νυκτερινές εφιδρώσεις** μαζί με μια **διαγνωστική α/α θώρακος**: είναι ΜΥΘΟΣ για την παιδιατρική (ιδιαίτερα <5 έτη)
- **ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ**: Μη ειδικά!! Ανορεξία, απώλεια ή στασιμότητα βάρους, διαλείπων πυρετός, +/-βήχας, ανησυχία, μειωμένη δραστηριότητα, ευερεθιστότητα (αν ΤΒ μηνιγγίτιδα)
- Ενδεικτικά: σε μελέτη που έγινε σε >1000 παιδιά [HIV (-)] στη Ν. Αφρική οι καλύτεροι δείκτες ήταν: Επίμονος βήχας > 2 εβδομάδες, στασιμότητα βάρους, κόπωση

(*Marais et al Pediatrics 2006;118: 1350-1359*)

- Για την εξωπνευμονική ΤΒ, να σκεφτόμαστε και επιπλέον σημεία και συμπτώματα ανάλογα με την εντόπιση της νόσου π.χ. λεμφαδένες, νεφροί, οστά, εγκέφαλος
- Οζώδες ερύθημα, φλυκταινώδης επιπεφυκιτίδα : ανοσολογικά φαινόμενα που πρέπει να διερευνηθούν

Εργαστηριακός έλεγχος και διάγνωση

Διάγνωση ΤΒ

1. Λεπτομερές ιστορικό + Παράγοντες κινδύνου
2. Κλινική εξέταση (ΜΕ καμπύλες ανάπτυξης)
3. Δερμοαντίδραση Mantoux
4. Α/α θώρακος και έλεγχος για εξωπνευμονική ΤΒ
5. Μικροβιολογική επιβεβαίωση (άμεσο παρασκεύασμα, κ/α)
6. Έλεγχος για HIV λοίμωξη

Κλασσική τριάδα

1. Χρόνιος βήχας
2. Επίμονο αίσθημα κόπωσης
3. Στασιμότητα σωματικής ανάπτυξης ή απώλεια βάρους

Θυμόμαστε ότι:

- Μικροβιολογική επιβεβαίωση: δύσκολη στα παιδιά
- Να κρατούμε πάντα στο μυαλό μας ότι:
  - Σε 50% των περιπτώσεων: τα παιδιά ασυμπτωματικά
  - Συχνότερη μορφή: πνευμονική φυματίωση
  - 25-30% : εξωπνευμονική νόσος

Κλινική εξέταση

- Όχι αποκαλυπτική
- Κατά κανόνα απουσιάζουν τα ακροαστικά ευρήματα
- Εκτίμηση θρέψης
- Εξωπνευμονικές μορφές:
  - Κύφωση?
  - Λεμφαδεντίτιδα?
  - Μηνιγγίτιδα?
  - Πλευρίτιδα?
  - Ασκίτης?
  - Ανώδυνη διόγκωσης άρθρωσης?
  - Οζώδες ερύθημα?

Παράγοντες κινδύνου

1. Ιστορικό στενής επαφής με ενήλικα με νεοδιαγνωσθείσα ΤΒ και θετικό άμεσο παρασκεύασμα
2. Ηλικία < 5 ετών
3. HIV λοίμωξη
4. Σοβαρός υποσιτισμός

Δερμοαντίδραση Mantoux

- Γνωστή και ως **δοκιμασία φυματινικής υπερευαισθησίας**
- Περιγράφηκε πρώτη φορά από τον Robert Koch το 1890
  - Τελειοποιήθηκε από τον Charles Mantoux το 1907
- Σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο
- Ανιχνεύει αν κάποιο άτομο έχει μολυνθεί από το μυκοβακτηρίδιο της ΤΒ ακόμη και αν δεν έχει νοσήσει.
- **Αντίδραση υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου** (αλλεργική αντίδραση **τύπου IV**) στις πρωτεΐνες του M. tuberculosis

Mantoux – Εκτέλεση

- Κεκαθαρμένο εκχύλισμα πρωτεϊνης από καλλιέργειες M.TB
- Ελλάδα: PPD-RT23 (2TU/0,1 ml) (WHO) – 0,1 ml
- Αντισηψία
- Άνω καμπτική επιφάνεια αντιβραχίου, 5-10 εκ κάτω από αγκώνα
- Ενδοδερμική ένεση (βελόνη 25-26G)
- Δημιουργία πομφού μεγέθους φακής (6-10 mm)
- Σημειώνουμε το σημείο και την ημερομηνία/ώρα με στυλό (εξαφανίζεται σε 10 λεπτά)

Mantoux - Παθοφυσιολογία

- Τ-λεμφοκύτταρα που έχουν ευαισθητοποιηθεί στο μυκοβακτηρίδιο της ΤΒ από προηγούμενη λοίμωξη μετακινούνται προς το σημείο της ένεσης
- Εκεί απελευθερώνουν χημικά που προκαλούν τοπική φλεγμονή και σκληρία (διήθηση)
- Μετά την αρχική μόλυνση, χρειάζονται περίπου 2-10 εβδ (διάμεση 3-4 εβδ) για να αναπτυχθεί υπερευαισθησία στην PPD.
- Σε άριστες συνθήκες, η Mantoux έχει ~90% ευαισθησία, ~90% ειδικότητα (10-15% των ανοσοεπαρκών παιδιών με επιβεβαιωμένη ΤΒ έχουν αρνητική Mantoux)

Δοκιμασία Mantoux

- Αν γίνει μια φορά θετική θα παραμείνει για πάντα θετική.
- Δεν αλλάζει με τη θεραπεία (είτε για την σιωπηλή λοίμωξη είτε για την ενεργό νόσο)
- Να μην ξαναελέγχεται αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε θεραπεία
- Εξαιρέσεις: ανοσοκαταστολή που επηρρεάζει τα Τ κύτταρα (π.χ. HIV, πολύ νεαρά βρέφη και ηλικιωμένοι)
- **«Ανεργία»: [anergy-negative PPD test] αρνητική Mantoux** σε άτομα με αδύναμο ανοσοποιητικό
- ΕΛΆΧΙΣΤΗ ηλικία για τη Mantoux : 3 μηνών

Αξιολόγηση της Mantoux

- Mantoux: δείχνει μόνο ότι κάποιος έχει μολυνθεί. Δε δίνει πληροφορίες για το χρόνο της λοίμωξης, την ενεργότητα κτλ
- Στην ερμηνεία λαμβάνεται υπόψιν: η ηλικία, ο προηγηθείς εμβολιασμός, τυχόν παράγοντες κινδύνου δηλαδή στην πιθανότητα να έχει μολυνθεί και να έχει προχωρήσει στην ενεργό νόσο
- Εξαρτάται από τον ασθενή που αξιολογούμε:
  - Που γεννήθηκε; Από που έρχεται;
  - Έκθεση στο σπίτι ή στενή επαφή με πάσχοντα
  - Κατάσταση ανοσίας

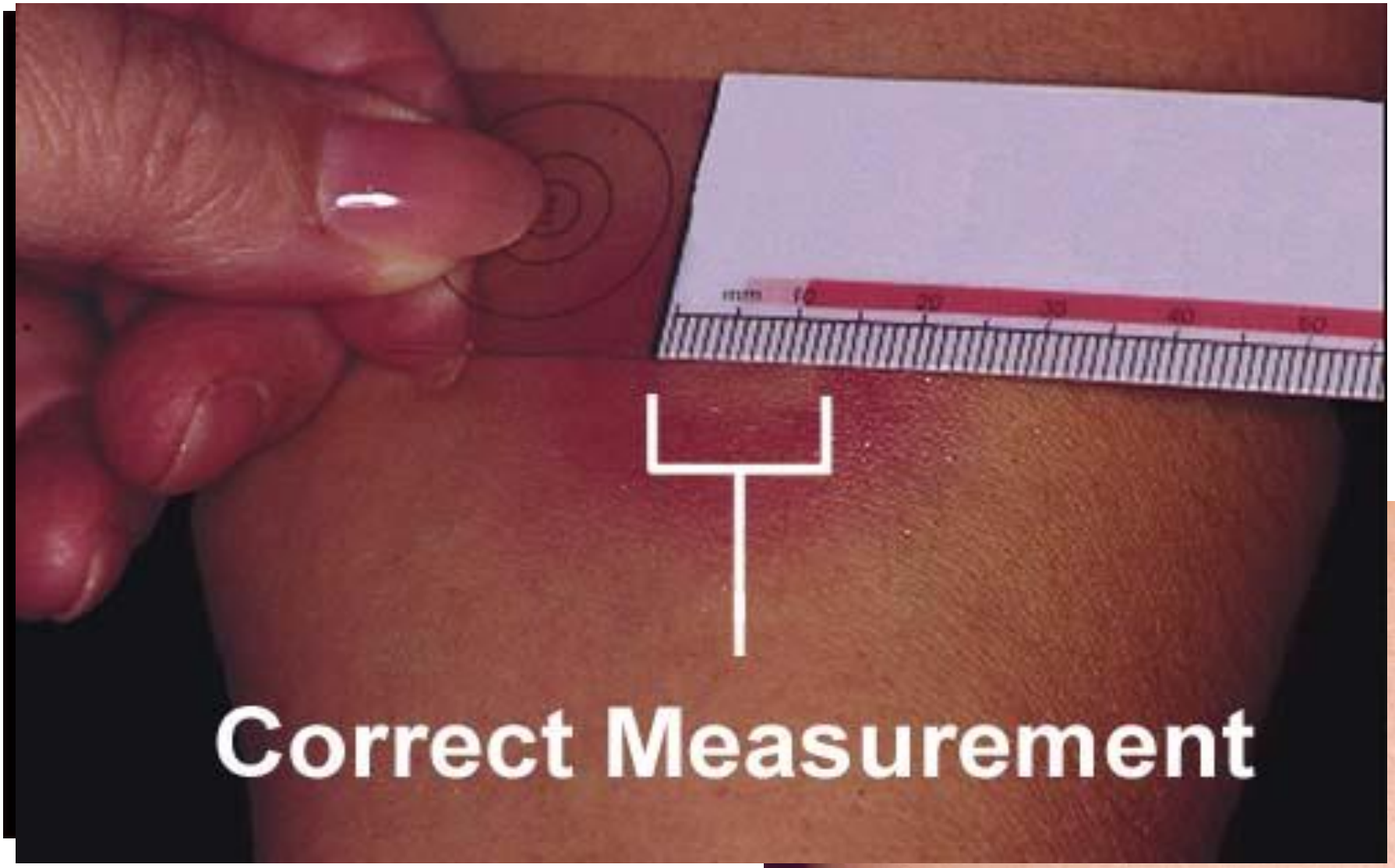
Αξιολόγηση της Mantoux

- «Διάβασμα» σε 48-72 hr
- Απαραίτητη η μεζούρα!
  - ΔΕΝ μετρούμε την ερυθρότητα
  - Μετρούμε μόνο τη διήθηση (σκληρία)
  - Μετρούμε διάμετρο κατά τον εγκάρσιο άξονα του πήχη
- Είναι ≥5, 10 ή 15 mm;
- Προσοχή! Εξαρτάται από την κλινική **εμπειρία** και ικανότητα του εξεταστή

Πότε είναι θετική η Mantoux;

Φυσαλίδες, κοκκιώματα, τοπική νέκρωση

Πότε είναι θετική η Mantoux;



Φυσαλίδες, κοκκιώματα, τοπική νέκρωση

Ορισμοί της θετικής Mantoux (Red Book 2009, σ. 681)

Κατηγορίες	Όριο
Αρνητική	<5 mm
1. Παιδί σε στενή επαφή με γνωστή ή ύποπτη μολυσματική περίπτωση 2. Παιδί που υποπτευόμαστε ότι έχει ενεργό ΤΒ με: -Ευρήματα στην Α/α θώρακα συμβατά με ΤΒ (ενεργό ή παρελθούσα, μη-θεραπευθείσα λοίμωξη) -Κλινικά ευρηματα ενεργού ΤΒ 3. Παιδί ανοσοκατασταλμένο (HIV, φάρμακα)	≥5mm
1. Παιδί σε υψηλό κίνδυνο διάσπαρτης ΤΒC -< 4 ετών/ή με υποκείμενο νόσημα π.χ. Καρκίνο, ΣΔ, υποθρεψία 2. Παιδί με έκθεση σε ενεργό ΤΒ -Παιδί από ενδημική περιοχή **-Παιδί που ζεί με ανθρώπους από ενδημικές περιοχές** - Παιδί που εκτίθεται σε ενήλικες υψηλού κινδύνου -Ταξίδι σε ενδημικές περιοχές	≥10mm
1. Παιδιά ≥4 ετών χωρίς παράγοντες κινδύνου	≥15mm

Ψευδώς θετική/αρνητική Mantoux

Ψευδώς Αρνητική	Ψευδώς θετική
Λάθος τεχνική εκτέλεσης/εκτίμησης	Λάθος στην ανάγνωση της Mantoux
Κεραυνοβόλος ή πρόσφατη λοίμωξη	Εμβολιασμός με BCG
Βαρειά νόσος	Λοίμωξη από άτυπα μυκοβακτηρίδια
Ιογενείς λοιμώξεις (ιλαρά, VZV)	
Εμβολιασμός με ζώντες ιούς (MMR)	
Νεογνά/Υπερήλικες	
Μεταβολικές διαταραχές / θρέψης (ΣΔ)	
Μικροβιακές λοιμώξεις (τύφος, λέπρα)	
Ανοσοκαταστολή συγγενής/επίκτητη	
Νοσήματα λεμφικού ιστού (Hodgkin, σαρκοείδωση)	

Το αρνητικό αποτέλεσμα της Mantoux δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΤΒ

Θετική Mantoux

- Μετά τον εμβολιασμό με BCG αναμένεται Mantoux < 15 mm για 7-10 χρόνια
- Μετά από φυματιώδη λοίμωξη ή νόσο: η Mantoux παραμένει θετική (> 15 mm) εφ’ όρου ζωής

Πότε κάνουμε Mantoux

- Στην Ελλάδα η Mantoux γίνεται ως εξέταση ρουτίνας :
  - σε ηλικία 12-15 μηνών (πριν τον εμβολιασμό με MMR)
  - σε ηλικία 4-6 ετών πριν τον εμβολιασμό με BCG
- Να εκτελείται πάντα (ακόμη και έχει γίνει εμβολιασμός)
  - Σε ιστορικό επαφής
  - Σε ομάδες υψηλού κινδύνου
  - Σε ασθενείς με χρόνιο βήχα
  - Σε εφήβους (11-16 έτη)

Αρνητική Mantoux

Δεν χρειάζεται α/α θώρακος

Δεν υπάρχει φυματινική λοίμωξη

-Αν ΟΜΩΣ υπάρχει πρόσφατη επαφή/έκθεση: επανάληψη Mantoux σε 8-10 WKS (Για να είμαστε σίγουροι μηπως χάσουμε μια νέα μετατροπή)

Η Mantoux είναι θετική…

- Αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής μας <u>έχει μολυνθεί</u>!
  - Το BCG ή τα άτυπα μυκοβακτηρίδια μπορεί να προκαλέσουν "ψευδώς θετική" Mantoux
  - Η θετική Mantoux εξασθενεί σημαντικά 2-5 χρόνια μετά το BCG άρα για τους ενήλικες και τους εφηβους δε θα έπρεπε να αποτελεί πρόβλημα
  - Πρακτικά, οι ειδικοί στη φυματίωση λένε ότι:
    - το BCG δε λαμβάνεται υπόψιν επί θετικής Mantoux.
    - το BCG δε λαμβάνεται υπόψιν σε μια διερεύνηση επαφών
- **ΑΡΑ: Πρέπει να αποφασιστεί εάν έχουν <u>ενεργό</u> νόσο**
  - ✓ Να γίνεται πάντα α/α θώρακος: face και πλάγια
  - ✓ Να γίνεται διερεύνηση για τις πιο κοινές εκδηλώσεις της ενεργού νόσου

Θετική Mantoux

+

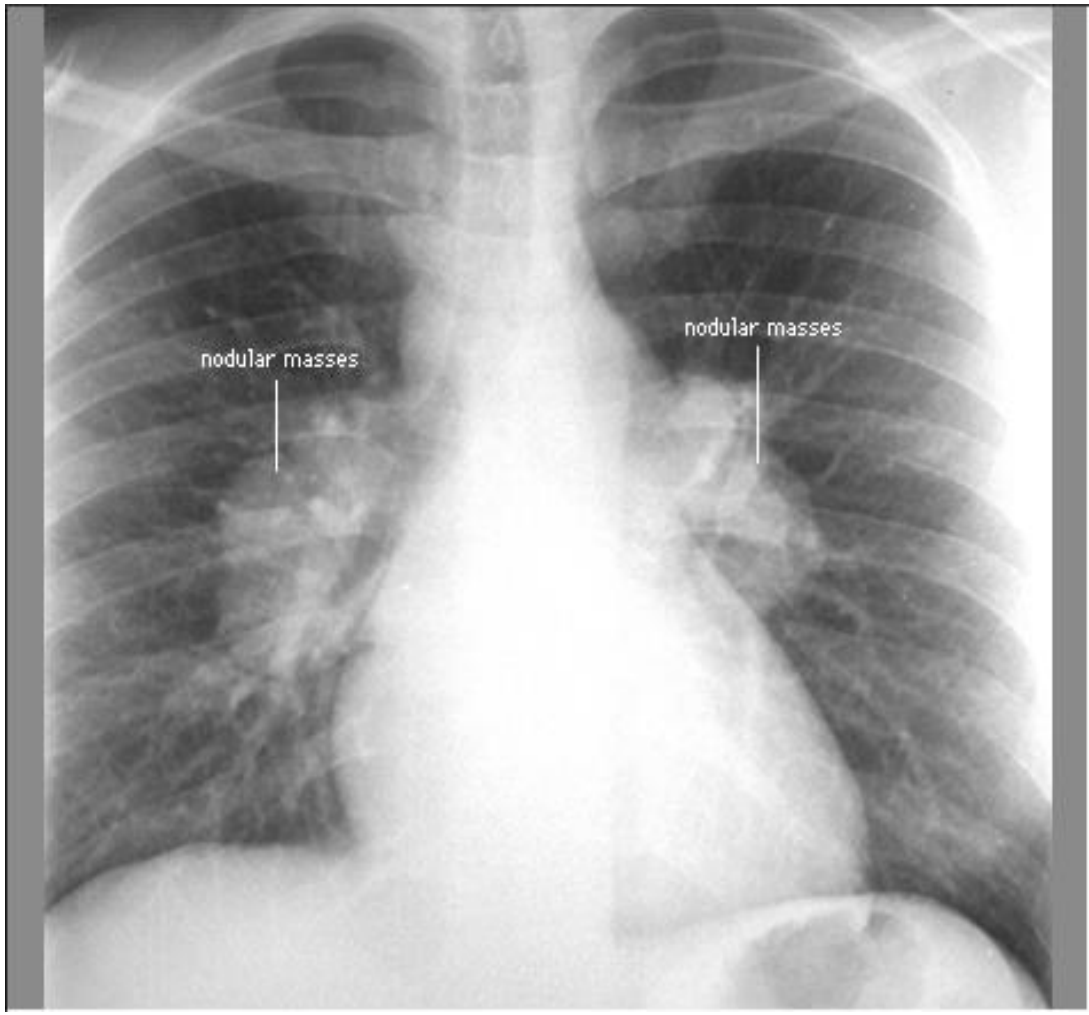
Αρνητική CXR

=Λανθάνουσα ΤΒ λοίμωξη

Θετική Mantoux

+

Α/α + για πνευμονική ΤΒC



= Ενεργός ΤΒ

Εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου : IGRA

- IGRA = Interferon gamma release assays (Δοκιμασίες απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ)
- Γίνεται σε δείγμα ολικού αίματος από το οποίο γίνεται επεξεργασία ζωντανών ανοσολογικών κυττάρων (Τ-λεμφοκυττάρων) τα οποία διεγείρονται με ειδικά αντιγόνα του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης
- Στη συνέχεια ανιχνεύεται η έκλυση της φλεγμονώδους πρωτεϊνης ιντερεφερόνης-γ από αυτούς τους ειδικούς πληθυσμούς Τ λεμφοκυττάρων τα οποία είναι ήδη ευαισθητοποιημένα στα αντιγόνα του M. tuberculosis
- Πρέπει το δείγμα να φθάσει στο εργαστήριο αναφοράς σε <24 hr

Εναλλακτικές μέθοδοι ελέγχου : IGRA

- Γνωστές ως: Quantiferon -TB Gold και το T-SPOT-TB
- Τα αντιγόνα στις IGRA είναι πιο ειδικά για το MTB, και όχι για τα μη – φυματιώδη μυκοβακτηρίδια ή το BCG
- ΑΡΑ οι **IGRA δεν επηρεάζονται από προηγηθεντα εμβολιασμό με BCG και έκεθση σε άτυπα μυκοβακτηρίδια**
- Αν η IGRA αρνητική και Mantoux θετική: σε ασυμπτωματικό παιδί, τότε είναι εξαιρετικά απίθανο να πάσχει από λανθάνουσα ΤΒ
- Ούτε η IGRA ούτε η Mantoux μπορούν να διακρίνουν την ενεργό από τη λανθάνουσα λοίμωξη
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για παιδιά < 4 ετών
- **Προς το παρόν έχουν έγκριση μόνο για τη διάγνωση της λανθάνουσας ΤΒ**, παρόλο που χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο **και για τη νόσο σε πολλά ιδρύματα.**
- Σε ενεργό νόσο στα παιδιά η ειδικότητα είναι 70-99% και η ευαισθησία είναι 53-81%.

Απεικονιστικός έλεγχος

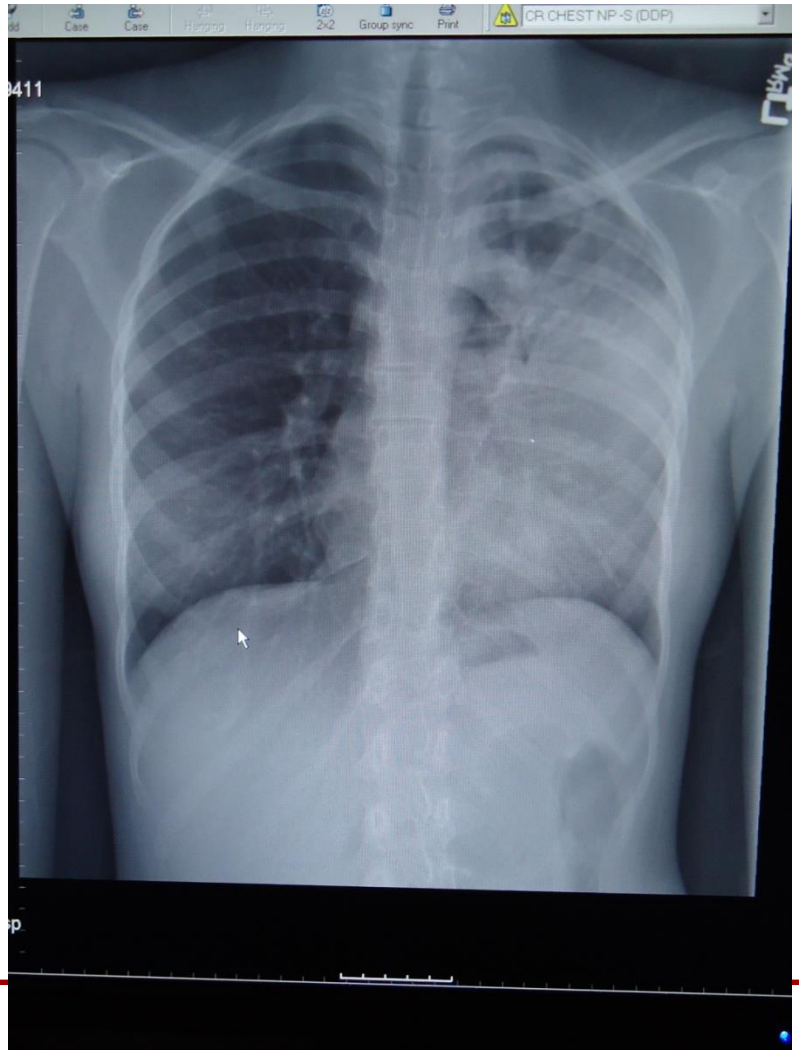
Α/α θώρακα

Α/α θώρακα

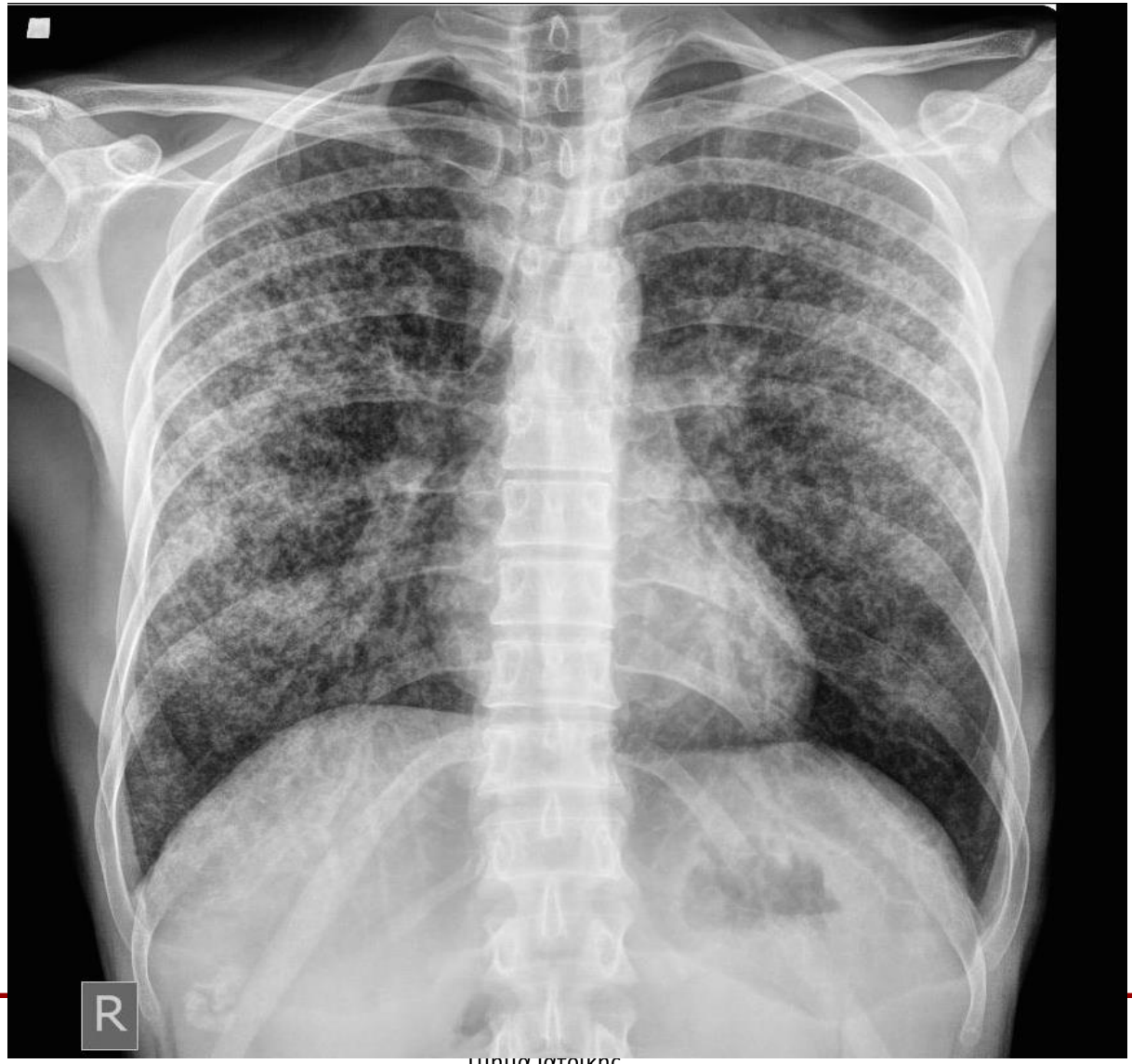
- Αν η α/α θώρακος έχει ευρήματα: πνευμονική φυματίωση
- ΤΥΠΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ:
  - **Επίμονη πύκνωση** του πνευμονικού παρεγχύματος, ΚΑΙ
  - Πυλαία ή παρατραχειακή **λεμφαδενίτιδα**
  - +\- **ατελεκτασία** δεξιού μέσου λοβού
- **Κεγχροειδής ΤΒ**: ειδική ακτινολογική εικόνα
- Σπήλαια, πλευριτική συλλογή: σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους

Α/α θώρακος θετική για ΤΒC (κλινική παρουσίαση τύπου ενήλικα)

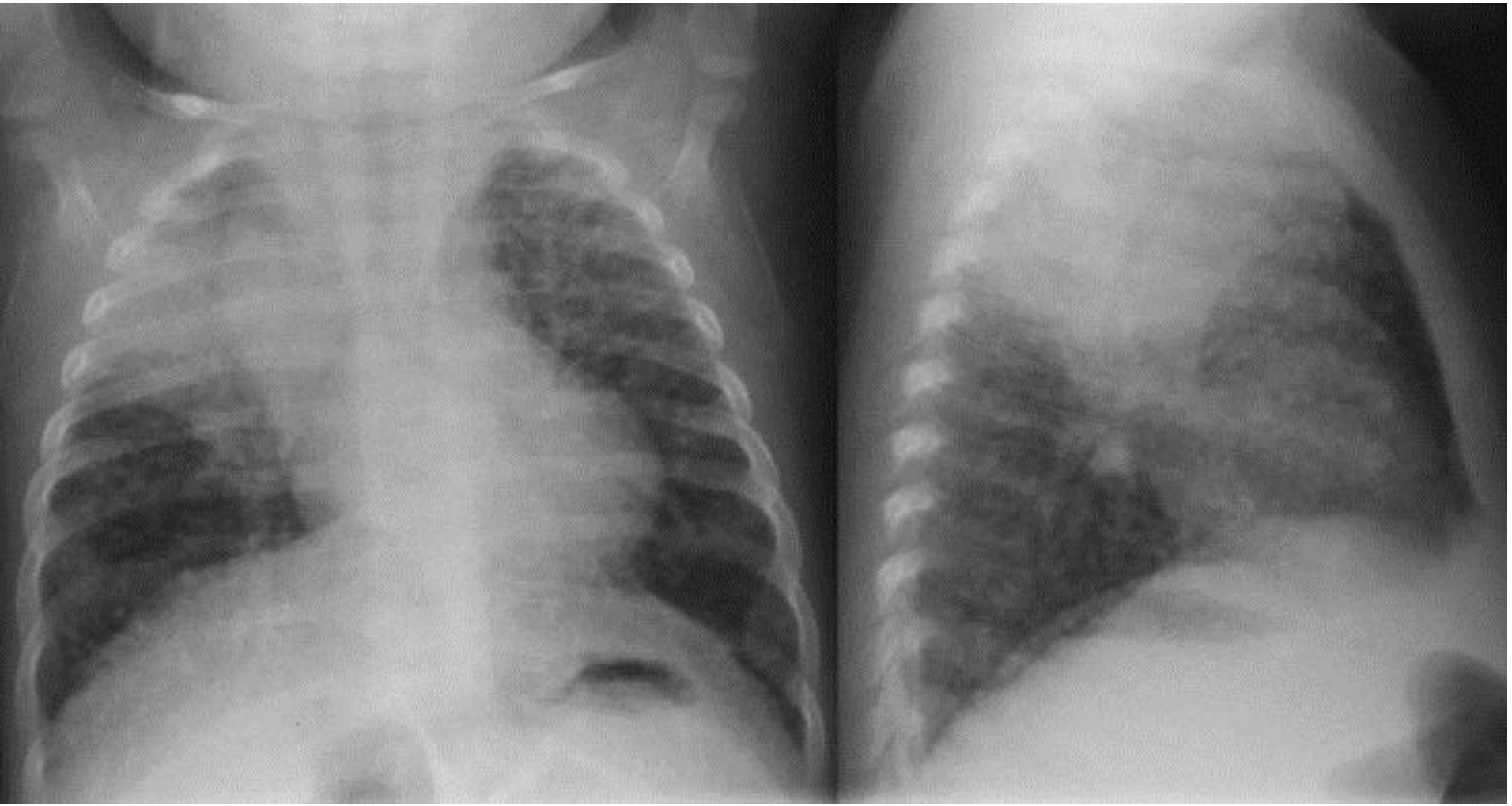
- Έφηβη
- Mantoux: 25 mm (θετική)
- Σπήλαιο στο ΔΑΛ
- Περιέχει πολλά μυκοβακτηρίδια
- Επαρκής μηχανισμός βήχα
- Επίχρισμα πτυέλων θετικό για οξεάντοχα
- Πολύ μολυσματικός ασθενής
- Τα ακτινολογικά ευρήματα χρειάζονται μήνες για να υποχωρήσουν



Κεγχροειδής ΤΒ σε ενήλικα



Κεγχροειδής φυματίωση σε βρέφος

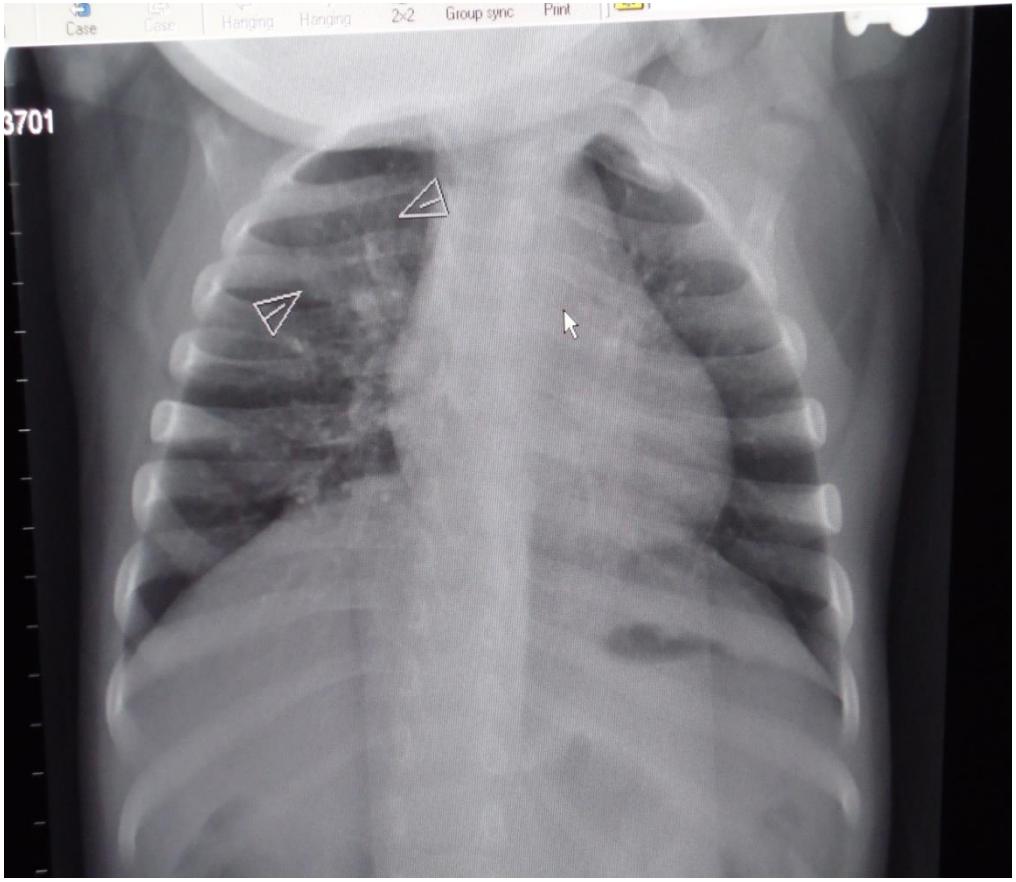


Η συγγενής ΤΒ μπορεί να εμφανιστεί έτσι

http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pemxray/v4c06b.jpg

Ακτινογραφία παιδιού με ΤΒ

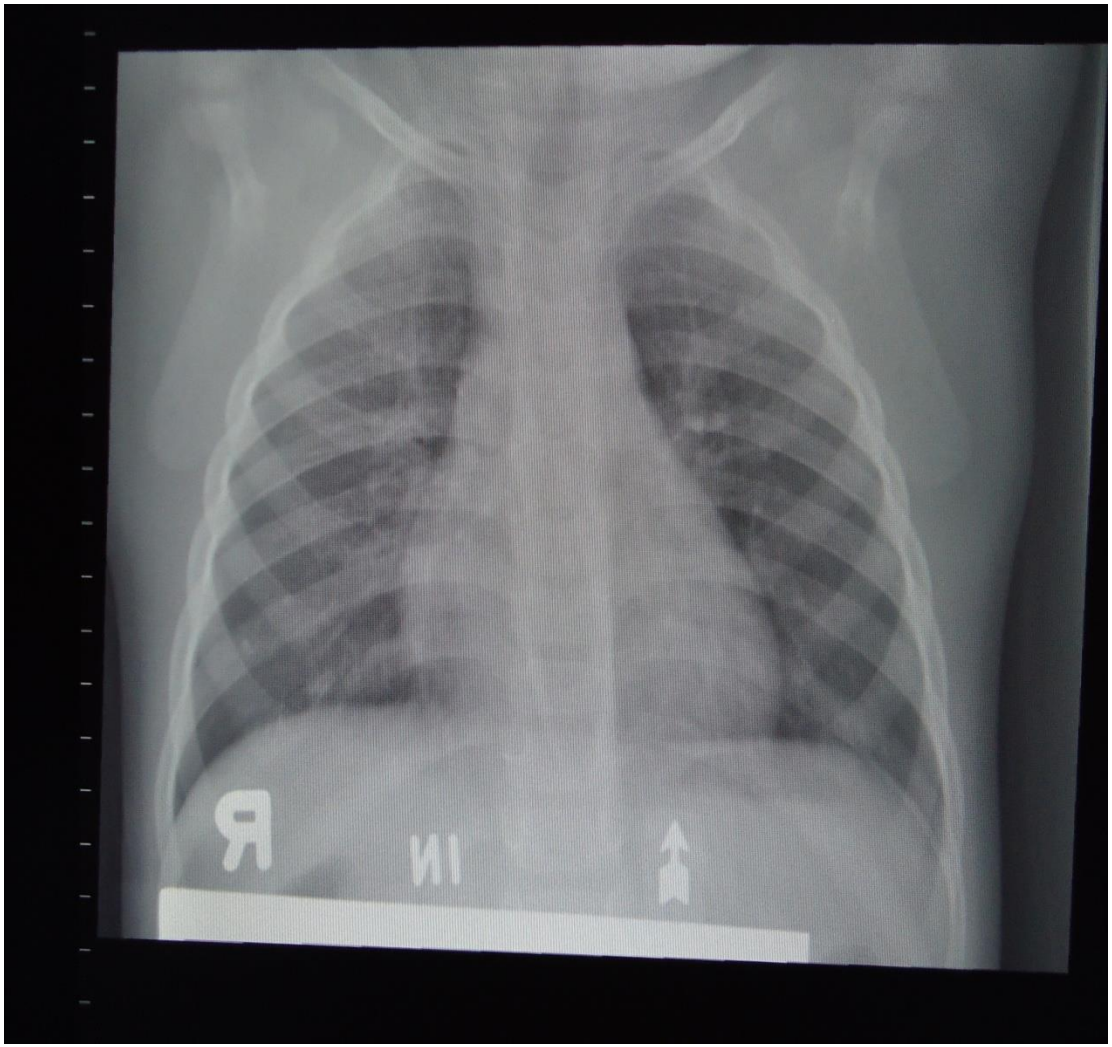
- Παιδί 6 ετών εκτιμάται για πιθανή ΤΒ
- Αλλοδαπό, μετανάστης
- Mantoux (+) (14mm)
- Α/α θώρακος (με λοίμωξη αναπνευστικού)



http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pemxray/v4c06b.jpg

Το ίδιο παιδί 1 μήνα μετά...

- Ρινική συμφόρηση & κόρυζα
- Τρίζοντες, βήχας αραιός
- Φ/Ε: εφο
- Χωρίς πυρετό, απώλεια βάρους ή ανορεξία
- Ξεκινά θεραπεία με INH
- Σε 1 μήνα : α/α=κφ
- Συνεχίζει... με αντι-ΤΒ αγωγή



http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pemxray/v4c06b.jpg

Μικροβιολογική επιβεβαίωση

Εάν διαπιστωθεί ότι ο ασθενής έχει ενεργό ΤΒ (Mantoux και Α/α θώρακος: θετικές)

- Πρέπει να γίνει **μικροβιολογική επιβεβαίωση** με ταυτοποίηση των μυκοβακτηριδίων
- Η επιβεβαίωση αυτή αποτελεί πρόκληση!!
- Πληροφορίες για την ευαισθησία στα φάρμακα (Μεγάλης σημασίας ιδιαίτερα επί υποψίας πολυανθεκτικής μορφής ΤΒ ή αμφιβολίας για τη διάγνωση)
- **«Gold standard»**: άμεση χρώση (επίχρισμα) υλικού για οξεάντοχα μυκοβακτηρίδια και κ/α
- Παιδιά <8 ετών δεν παράγουν «καλά» πτύελα
- Συχνά το άμεσο παρασκεύασμα και η κ/α είναι αρνητικά λόγω χαμηλού μικροβιακού φορτίο

Μικροβιολογική επιβεβαίωση

- Συλλογή υλικού:
  - **Πτύελα**: πολύ δύσκολο εάν < 5 ετών. Αν υπάρχει απόχρεμψη: να στέλνονται 3 δείγματα για άμεσο παρασκεύασμα
  - **Γαστρικό υγρό**: λήψη με ρινογαστρικό καθετήρα, σε 3 διαδοχικά πρωινά δείγματα (άμεσο/καλλιέργεια) (γιατί τα παιδιά δεν μπορούν να κάνουν απόχρεμψη και στην ουσία καταπίνουν τα πτύελα τους.)
  - **Πρόκληση πτυέλων**: απαιτείται ειδική εκπαίδευση/εξοπλισμός (νεφελοποίηση με υπέρτονο NaCl) =ισοδυναμεί με 2-3 γαστρικά υγρά
  - **BAL:** εναλλακτικά
  - **Ρινοφαρυγγικό έκπλυμα**, **λαρυγγικό επίχρισμα, βιοπτικό υλικό** (π.χ FNA από λεμφαδένα)
  - ΕΝΥ, πλευριτικό υγρό, ούρα

Μικροβιολογική επιβεβαίωση

Περιλαμβάνει:

- **Άμεση χρώση** για οξεάντοχους μικροοργανισμού (Ziehl-Neelsen) και μικροσκόπηση)

- **Καλλιέργεια** σε στερεό καλλιεργητικό υλικό ή σε υγρά υλικά (πιο γρήγορη ανάπτυξη) [Καλλιέργεια γαστρικού υγρού: θετική σε ποσοστό ~ 40-92 %]

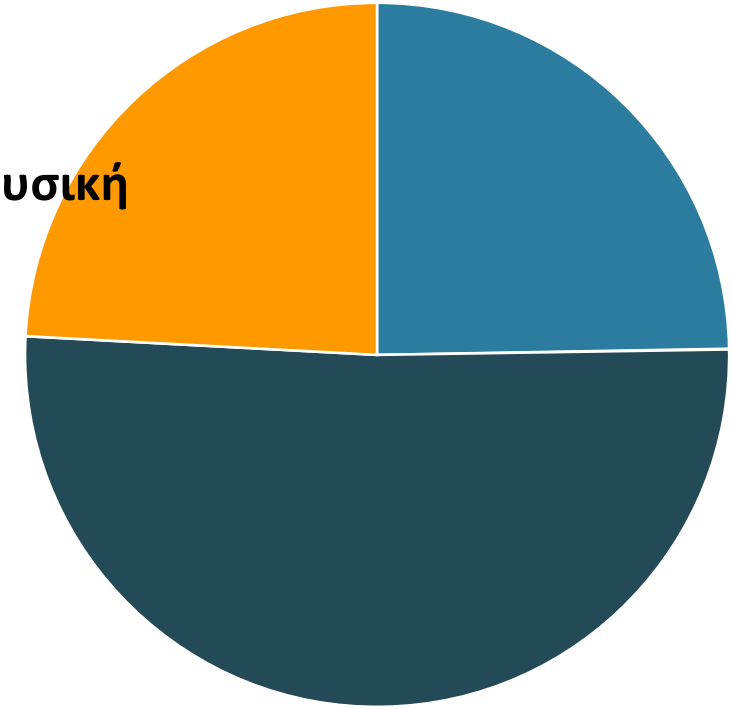
- Δοκιμασία **ευαισθησίας** του απομονωθέντος στελέχους **στα αντιφυματικά φάρμακα**

- **PCR** για ανίχνευση στελέχους και μεταλλάξεων αντοχής

Περιπτώσεις παιδιατρικής ΤΒ στις ΗΠΑ ανάλογα με τον τρόπο επιβεβαίωσης της διάγνωσης, 1993–2006 N=15,946

Κλινική διάγνωση

24% (Συμπτώματα, φυσική εξέταση)



Εργαστηριακή διάγνωση 25%

Πτύελα επίχρισμα <10-15%

Κ/α πτυέλων + 30-40%

Γαστρικό υγρό + ~50%

Clinical Case Definition 51%

(Εκθεση , mantoux +, α/α θωρακος)

Στοιχεία του CDC data, Peds Practice: ID

Εάν διαπιστωθεί ότι ο ασθενής έχει ενεργό ΤΒ (Mantoux και Α/α θώρακος: θετικές)

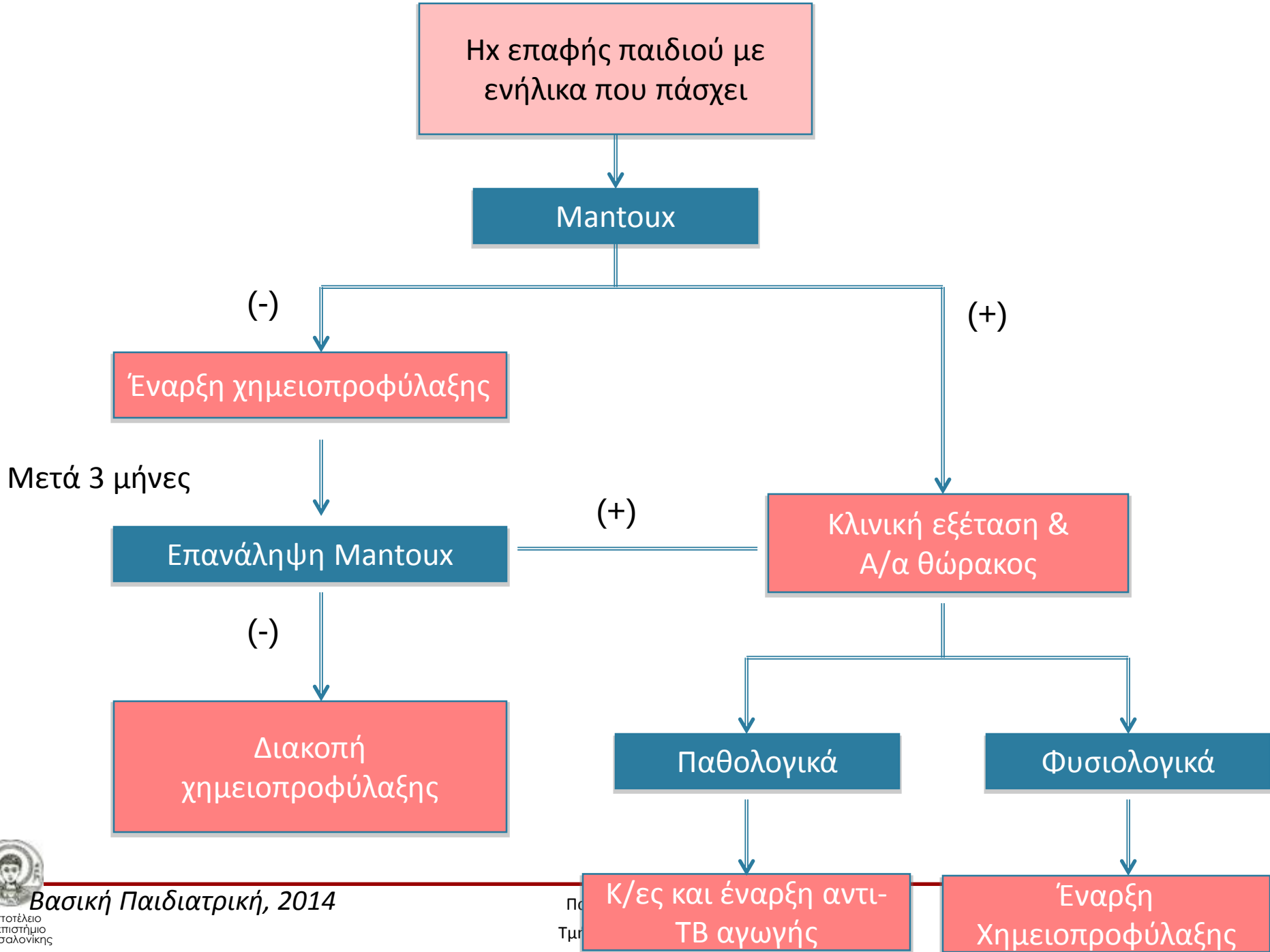
- Απομόνωση σε θαλαμους αρνητικής πίεσης με ειδικές προφυλάξεις για «Αερομεταφερόμενη» ΤΒ (Ν95 μάσκα)
- Απομόνωση κατά τις διαγνωστικές εξετάσεις
  - Εξαίρεση: παιδιά<10 ετών χωρίς σπήλαια και αρνητικά επιχρίσματα πτυέλων (Red Book 2009 p 697-8)

Διάγνωση εξωπνευμονικής ΤΒ

Θέση	Διαγνωστική προσέγγιση
Λεμφαδενίτιδα (τραχηλική συνήθως)	Βιοψία λεμφαδένα ή αναρρόφηση λεπτής βελόνης
Κεγχροειδής (διάσπαρτη)	α/α θώρακα, ΟΝΠ, βυθοσκόπηση
Μηνιγγίτιδα	ΟΝΠ, CT εγκεφάλου
Πλευρίτιδα	α/α θώρακα, διαγνωστική παρακέντηση
Περιτονίτιδα	U/S κοιλιάς, διαγνωστική παρακέντηση
Οστά-Αρθρώσεις	α/α , παρακέντηση, βιοψία
Περικαρδίτιδα	ECHO, περικαρδιοκέντηση

Συμπερασματικά

- Σε όλες τις ύποπτες περιπτώσεις διενεργείται απεικονιστικός έλεγχος
- Η διάγνωση στηρίζεται:
  - Στη θετική Mantoux / IGRA
  - Στα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα
  - Στη συνολική εκτίμηση του κινδύνου για λοίμωξη
- Επιβεβαίωση Dx : με θετικές καλλιέργειες και PCR


Ηx επαφής παιδιού με ενήλικα που πάσχει
Mantoux
(-)
(+)
Έναρξη χημειοπροφύλαξης
Μετά 3 μήνες
Επανάληψη Mantoux
(+)
Κλινική εξέταση & Α/α θώρακος
(-)
Διακοπή χημειοπροφύλαξης
Παθολογικά
Φυσιολογικά
Κ/ες και έναρξη αντι-ΤΒ αγωγής
Έναρξη Χημειοπροφύλαξης

ΤΒ: διαφορές ενηλίκων παιδιών

Τα παιδιά :

- Αναπτύσουν πρωτοπαθή ενεργό νόσο πιο συχνά μετά από την αρχική μόλυνση (0-4 ετων)
- Είναι πιθανότερο να έχουν εξωπνευμονική νόσο, ειδικά φυματιώδη μηνιγγίτιδα (0-4 ετών)
- Είναι πιθανότερο να αναπτύξουν διάσπαρτη νόσο (κεγχροειδή)
- Είναι λιγότερο μολυσματικά
  - Έχουν λιγότερους μικροοργανισμούς
  - Δεν μπορούν να βήξουν και να διασπείρουν
- Είναι πιο δύσκολο να διαγνωσθούν
  - Μπορεί να μη δείξουν τυπικά συμπτώματα
  - Μπορεί να έχουν ΤΒ σε ασυνήθιστα μέρη
- Έχουν λιγότερα φάρμακα που είναι εγκεκριμενα για τη θεραπεία τους

ΤΒ: διαφορές ενηλίκων παιδιών

- Παιδί με ενεργό φυματίωση είναι δείκτης **επαφής** με ενήλικα ή έφηβος με ΤΒ ο οποίος δεν έχει ταυτοποιηθεί
  - Διερεύνηση επαφών: από το προσωπικό Δημόσιας Υγείας
  - Με τον τρόπο αυτό μπορούν να εντοπιστούν πολλά ακόμη παιδιά (26-80%, vs. 3-25% με το screening ρουτίνας και το 17-44% με τα συμπτώματα)
- Παιδί ύποπτο μπορεί να μην έχει κανένα εργαστηριακό εύρημα
- Χρειαζόμαστε τα αποτελέσματα από τις καλλιέργειες του ενηλίκου για τις ευαισθησίες και για να αποφαιστεί ποιο θεραπευτικό σχήμα θα ακολουθήσει
- <u>Η λεπτομερής διερεύνηση των επαφών είναι ζωτική σημασίας για την εκτίμηση, την αντιμετώπιση και την πρόληψη της ΤΒ στα παιδιά.</u>

Θεραπεία

- Από την αρχή αντιμετώπιση με συνδυασμό φαρμάκων
  - Μικροβιοκτόνα: για τα ταχέως αναπτυσσόμενα μυκοβακτηρίδια
  - Αποστειρωτικά: για τα μυκοβακτηρίδια που λαθροβιούν για χρόνια στον οργανισμό
- Διάρκεια θεραπείας: μακρά (μήνες)
- Αν ένα σχήμα αποτύχει ή φαίνεται να υπάρχει αντοχή του μυκοβακτηριδίου➔ τότε πρέπει να προστεθούν τουλάχιστον 2 νέοι δραστικοί αντιφυματικοί παράγοντες (χρήση δευτερευόντων φαρμάκων)
- Μηνιγγίτιδα, κεγχροειδής ΤΒ , πλευρίτιδα, περικαρδίτιδα, ενδοβρογχική ΤΒ, ενδοκοιλιακές μορφές: κορτιζόνη (πρεδνιζόνη) για 4-6 εβδομάδες

Θεραπεία λανθάνουσας λοίμωξης (LTBI)

- Τα μυκοβακτηρίδια είναι περιορισμένα στον πνεύμονα: για πόσο όμως;
  - Ο κίνδυνος για δευτεροπαθή ενεργό ΤΒ αυξάνεται με την ηλικία
  - Καρκίνος, στεροειδή, ανοσοκαταστολή και HIV λοίμωξη
  - Επανενεργοποίηση της ΤΒ
- Αυτή η μικρή συλλογή πρέπει να περιοριστεί για να αποφευχθεί μελλοντική ενεργοποίηση
  - Άνθρωποι με LTBI είναι λανθάνοντα reservoir μυκοβακτηριδίων
  - Σημασία για τη ΔΥ
- Θεραπεία με 1 φάρμακο (INH) για 9 μήνες (το μυκοβακτηρίδιο μεγαλώνει αργά)
- ΟΧΙ απομόνωση: Η LTBI δεν είναι μολυσματική
- Σε μικρά παιδιά ή όταν υπάρχουν θέματα συμμόρφωσης: μπορεί να λάβουν DOT (directly observed therapy) για την LTBI

Θεραπεία ενεργού παιδιατρικής ΤΒ

- Θεραπείας πρώτης εκλογής RIPE (πρωτεύοντα φάρμακα):

  1. Rifampin (RIF) , 2. Isoniazid (INH)

  3. Pyrazinamide (PZA) 4. Ethambutol/Ethionamide (ETH)

- Τυπικά θεραπεία για 6 μήνες τουλάχιστον:
  - τα 3 ή 4 (αντοχή) φάρμακα x 2 μήνες
  - Μετά: INH/RIF x 4 μήνες
- Εάν ΤΒ μηνιγγίτιδα και κεγχροειδής ΤΒ: Θεραπεία για 9-12 μήνες
  - 4 φάρμακα x 2 μήνες, μετά 2 φάρμακα x 7-10 μήνες.

Θεραπεία ενεργού παιδιατρικής TB

- MDR και XDR-TB (extensively drug-resistant TB: TB ανθεκτική σε τουλάχιστον 4 φάρμακα) : 4-6 φάρμακα για 18-24 μήνες
- Συνλοίμωξη με HIV :
  - ≥ 3 φάρμακα για ≥ 9 μήνες
- Τα σχήματα για παιδιά και ενήλικες είναι τα ίδια
- Η DOT είναι κριτικής σημασίας για όλους τους ασθενείς που είναι σε θεραπεία, για να διασφαλιστεί η συνέπεια
  - Μπορεί να μην είναι εφικτό σε απομακρυσμένες περιοχές

Θεραπεία παιδιατρικής φυματίωσης

- Τα 4 σταθερά φάρμακα λαμβάνονται μόνο p,o.
  - Η δοσολογία βασίζεται στο Βάρος σώματος
- INH και RIF είναι η ραχοκοκκαλιά της θεραπείας
- INH-RIF και INH-RIF-PZA υπάρχουν διαθέσιμοι συνδυασμοί
  - Όχι χρήση στα παιδιά
- INH σε σιρόπι υπάρχει αλλά κίνδυνος ωσμωτικής διάρροιας
- Χάπια INH: να είναι κονιορτοποιημένα
- RIF μπορεί να γίνει εναιώρημα. Όχι οι Ethambutol/Ethionamide
- Η ηπατίτιδα ο μεγαλύτερος κίνδυνος με τα ΤΒ φάρμακα: ενήλικες>> παιδιά
  - Πρέπει όμως και αυτά να υποβάλλονται σε περιοδικό έλεγχο της ηπατικής λειτουργίας.

Προφύλαξη

- Χημειοπροφύλαξη:
  - Ιστορικό έκθεσης παιδιού σε ενήλικα που μεταδίδει αλλά με απουσία μόλυνσης [Mantoux (-)]
  - Χορήγηση: INH για 3 μήνες (10-15 mg/kg, max 300 mg/d) και μετά επανάληψη Mantoux
    - Αν αρνητική: στοπ INH
    - Αν θετική και αρνητικός έλεγχος: INH για 9 συνολικά μήνες
  - Παιδί με φυματική μόλυνση: (Mantoux θετική, όχι αλλα ευρήματα, latent):
    - INH για 6-9 μήνες ή δίνουμε rif +INH για 3 μήνες

Αντιφυματικός εμβολιαμός BCG

- Bacille- Calmette- Guerin
- Εξασθενημένα μυκοβακτηρίδια βόειου τύπου
- Ενδοδερμική χορήγηση στην περιοχή έκφυσης του δελτοειδούς
- Προστασία: ξεκινά 4-6 εβδομάδες από τον εμβολιασμό
- Μέτρια προστασία από τη φυματίωση αλλά ισχυρή προστασία έναντι των σοβαρών μορφών της (μηνιγγίτιδα/κεγχροειδής)
- Δεν προφυλάσει από μόλυνση ή από ενεργοποίηση νοσου
- Ηλικία: 6-7 ετών ή μετά τη γέννηση
- Επιπλοκές: μόνο σε ανοσοκαταστολή

Κύρια σημεία

Η ΤΒ είναι πολύ πιο δύσκολο να διαγνωσθεί στα παιδιά γιατί ...

- Οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι μη-ειδικές
- Μη διαγνωσθείσα ή μη-θεραπευθείσα ΤΒ στα παιδιά είναι δυνητικά πολύ σοβαρή γιατί είναι πιθανότερο να εξελιχθεί σε σοβαρή ή διάσπαρτη νόσο
- Η διάγνωση της ΤΒ σε ένα παιδί είναι **κομβικό** γεγονός γιατί πρέπει να γίνει αναζήτηση επαφών και την πηγής
- Η γνώση της εκτέλεσης, της «ανάγνωσης» και της ερμηνείας της Mantoux και της α/ας θώρακος είναι ζωτικής σημασίας
- Αν σε μια χώρα ο επιπολασμός είναι χαμηλός αυτό δεν σημαίνει ότι πρέπει να έχουμε και χαμηλό δείκτη υποψίας!

Βιβλιογραφία

- Centers for Disease Control And Prevention
  - www.cdc.gov/tb/
  - www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2008/default.htm
  - http://www.cdc.gov/tb/publications/slidesets/pediatricTB/default.htm
- CDC. Decrease in reported TB cases, 2009. MMWR March 19, 2010. 59(10); 289-294.
- MN Dept of Health.
  - www.health.state.mn.us/divs/idepc/diseases/tb/index.html
- ND Dept of Health.
  - www.ndhealth.gov/disease/tb

Βιβλιογραφία

- Red Book 2009. Tuberculosis.
- Pediatric practice: Infectious Disease. Ed: Shah ,S. Chapter 36: Childhood tuberculosis.
- CDC/ATS/IDSA TB guidelines 2003. MMWR June 20, 2003; 52:#RR11.
  - www.idsociety.org
- Pediatric TB: an online presentation.
  - http://www.nationaltbcenter.edu/pediatric_tb/presentation.cfm
- Marais BJ et al. The natural history of childhood intra-thoracic TB: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8(4): 392-402.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Παρασκευή Παναγοπούλου . «Παιδιατρική Ι. Η φυματίωση στα παιδιά». Έκδοση: 1.0. Θεσσαλονίκη 2014. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: http://eclass.auth.gr/courses/OCRS305.

Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά - Παρόμοια Διανομή [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

[1] http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/

Τέλος ενότητας

Θεσσαλονίκη, Σεπτέμβριος 2015

BY SA

Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο

ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ
επένδυση στην κοινωνία της γνώσης
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ
ΕΣΠΑ 2007-2013
ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ
Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης

Σημειώματα

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.