Η σημασία της ADA στη διάγνωση υπεζωκοτικών συλλογών είναι περιορισμένη

Γιάννης Καλομενίδης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν Πανεπιστήμιον Αθηνών

Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας
Α Κλινική Εντατικής Θεραπείας
Ιατρική Σχολή Αθηνών, Νοσοκομείο "Ο Ευαγγελισμός"

Κλινική χρήση: διάγνωση ΤΒ πλευρίτιδας

ΤΒ πλευρίτιδα – κλινική εμφάνιση: συνήθως με οξεία (85%) κλινική εμφάνιση, μονόπλευρη (>90%), με εξιδρωματικό υγρό, τυπικά (>80%) με υπεροχή λεμφοκυττάρων

Διάγνωση

Mantoux (+): στο 1/2 - 2/3 ασθενών

Πτύελα: κ/α (+) στο 4-7% αυτών με ΚΦ παρέγχυμα ακτινολογικά

Υγρό: άμεσο (+) σε <10%. κ/α (+) σε ≤ 30%.

Βιοψία:

Με βελόνη μέση ευασθησία 69 % (εύρος 28% - 88%)

-κοκκίωμα: 50-97%

-κ/α (+): 39-80%

Θωρακοσκοπική: ευαισθησία περίπου 99%

Δείκτες: ADA, IFN-γ, IL-27

ADA

Όριο 35-50 U/L.

ΕΥ: 88-100 % και **ΕΙΔ: 81-98%**

Ειδικότητα ≥ 95% αν εξεταστούν οι ΥΣ με Λεμφοκύτταρα/ΠΜΠ>0,75

Burgess et al. Chest 1996; 19:414

Προβλήματα ειδικότητας
Τα ψευδώς (+)

- Παραπνευμονικές (10-40%)
- Εμπύημα (μέχρι 70%)
- Λεμφώματα (50-60%) – Λεμφοκυτταρικές Λευχαιμίες
- Ρευματοειδής πλευρίτιδα
- Πυρετός Q, βρουκέλωση, τουλαραιμία, μυκοπλασματική και κρυπτοκοκκική λοίμωξη
- Βρογχογενής καρκίνος (<10%) – Άλλες μεταστατικές κακοήθεις (10%)
- Μεσοθηλίωμα (>25%)

Να περιορίσουμε την χρήση της ADA στις λεμφοκυτταρικές συλλογές;

- 10 – 17% των παραπνευμονικών είναι λεμφοκυτταρικές

Porcel JM. Respirology 2011;16:44-52

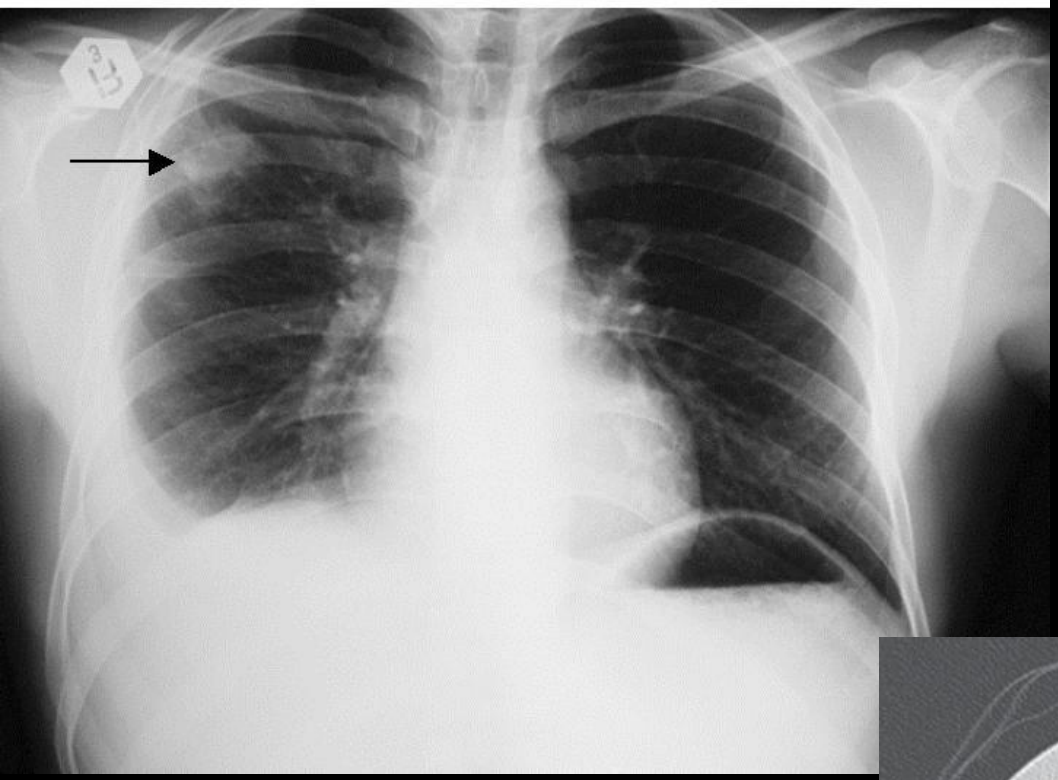
Ferreiro L et al. Rev Clin Esp 2017;S0014-2565(17)30028-0

- 11 - 17% των ΤΒ είναι πολυμορφοπυρηνικές – αυτές έχουν και υψηλότερη ADA από τις λεμφοκυτταρικές ΤΒ πλευρίτιδες

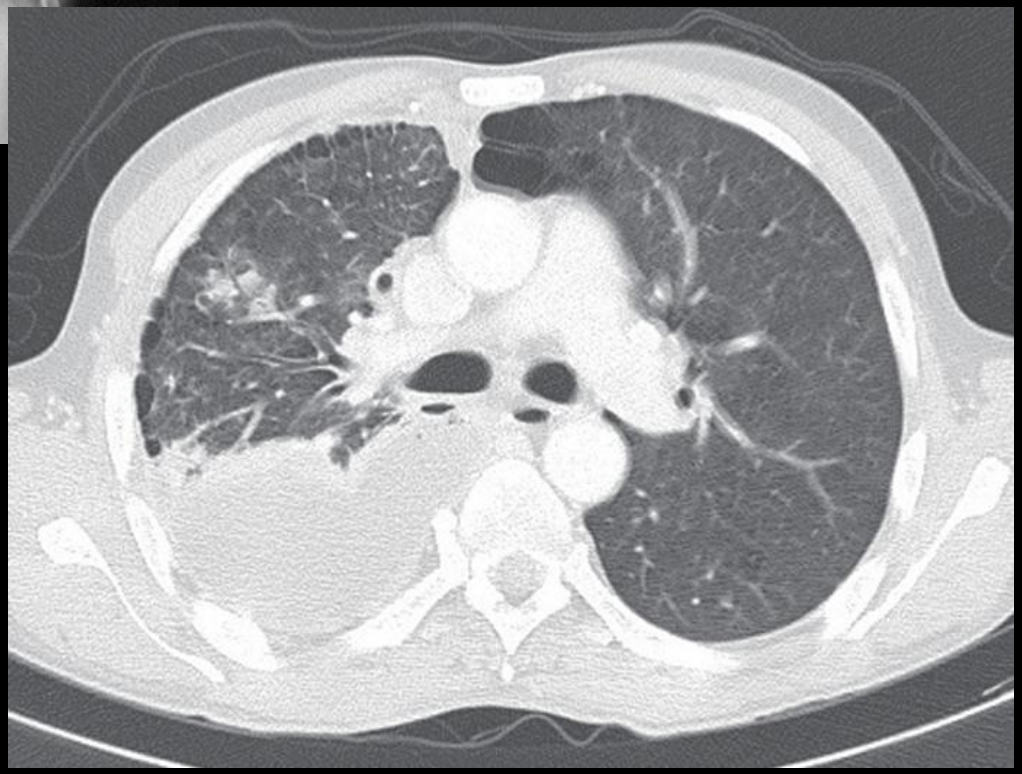
Lin M-T et al. Respir Med 2009; 103:820-26

Ruan SY et al. Thorax 2012; 67:822

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

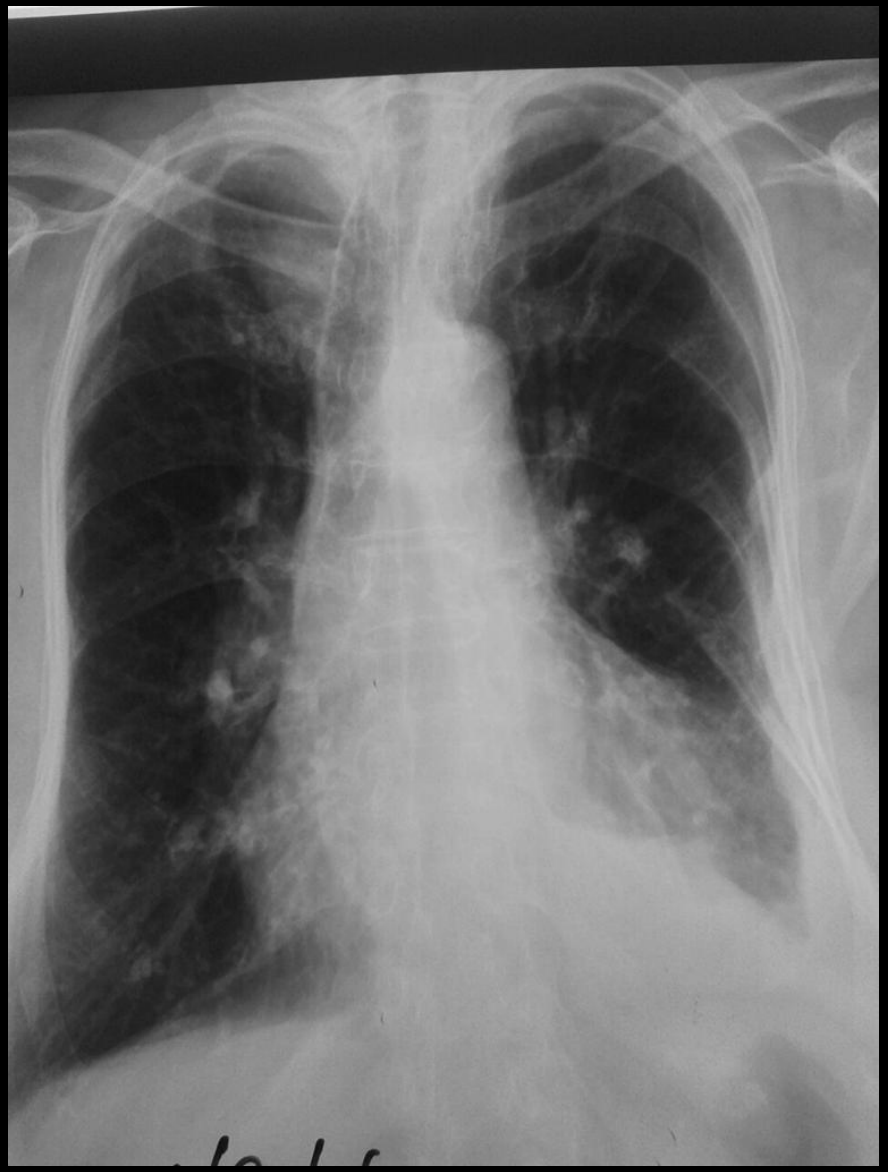


- 28 ετών από Μυανμάρ
- Βήχας ξηρός, θωρακαλγία και πυρετός από μηνός
- Λεμφοκυτταρικό (82%) εξίδρωμα
- ADA 54 IU/L

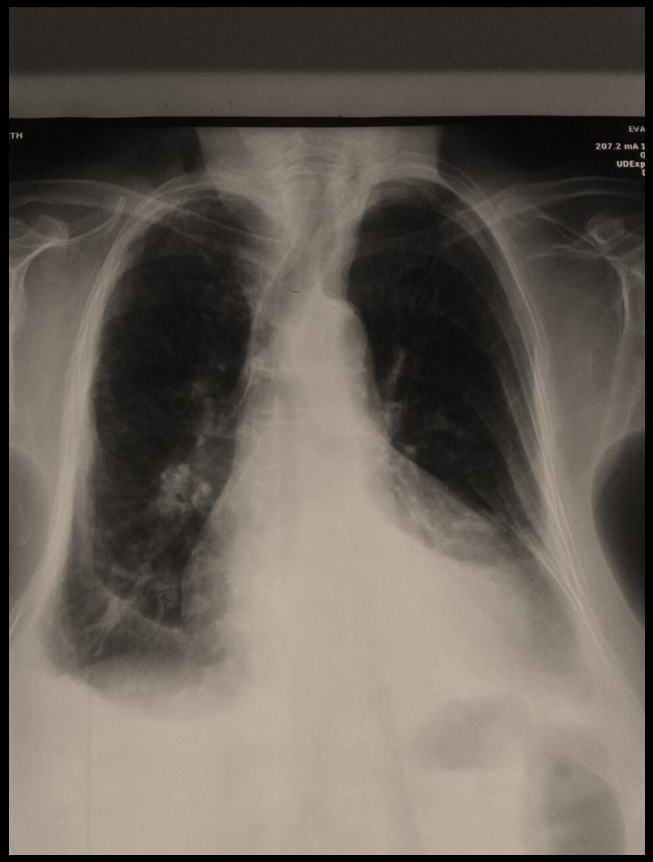


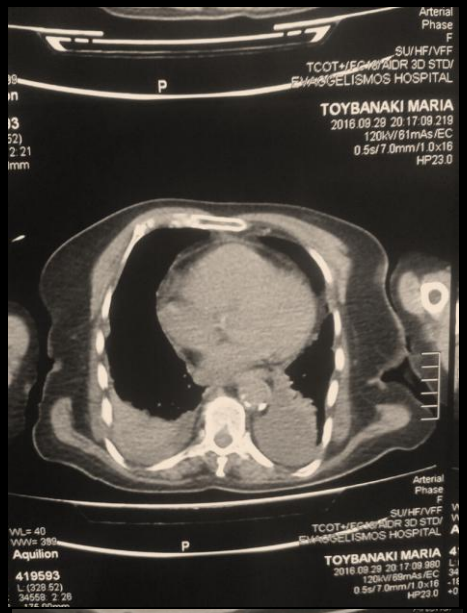
Κάποια στιγμή καταφέραμε να πάρουμε και πτύελα: (+) για B-Koch

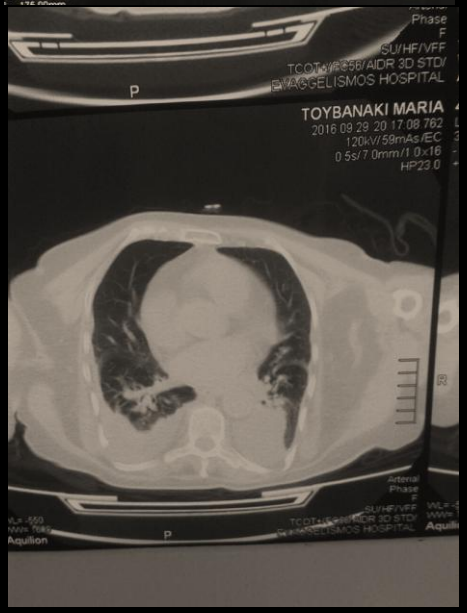
- Από 10ημέρου πυρετός μέχρι 39° C, θωρακαλγία AP, ξηρός βήχας
- CTPA (-) σε άλλο νοσοκομείο. Βρέθηκε ΥΣ AP
- WBC 10.000
- CRP 14
- Υγρό: πολυμορφοπυρηνικό (60%) εξίδρωμα – LDH 1265, pH 7,27
- Αγωγή με μοξυφλοξασίνη.
- Απυρέτησε



- 5 μέρες μετά, υποτροπή του πυρετού

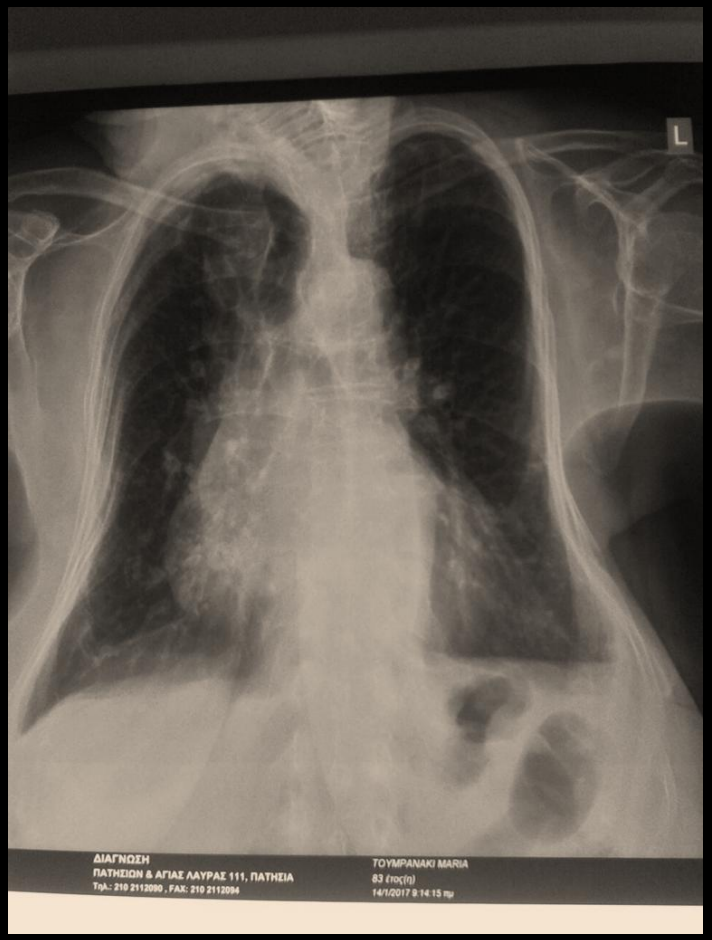






- Άμφω <u>λεμφοκυτταρικό</u> εξίδρωμα με κφ pH
- Mantoux (-)
- κ/ες – κυτταρολογικές (-)
- ΤΚΕ 110 – CRP 6
- Ht 30, ANA: 1/160
- Ορολογικός έλεγχος για μικροοργανισμούς (-)
- Επιμονή του <u>πυρετού</u> (1 βραδινό επεισόδιο) για > 15 μέρες
- <u>ADA 86 </u>IU/L αριστερά
- <u>ADA 62 </u>IU/L δεξιά

- Βιοψία υπεζωκότα: μη ειδική φλεγμονή – μη συμβατή με IgG4-RD
- Βιοψία κροταφικής αρτηρίας (-)
- Τέθηκε σε στεροειδή και βελτιώθηκε άμεσα
- Με φυσιολογικό αιματοκρίτη ΤΚΕ και CRP



6 βδομάδες – τέλος tapering στεροειδών

Αμφιβολίες ….

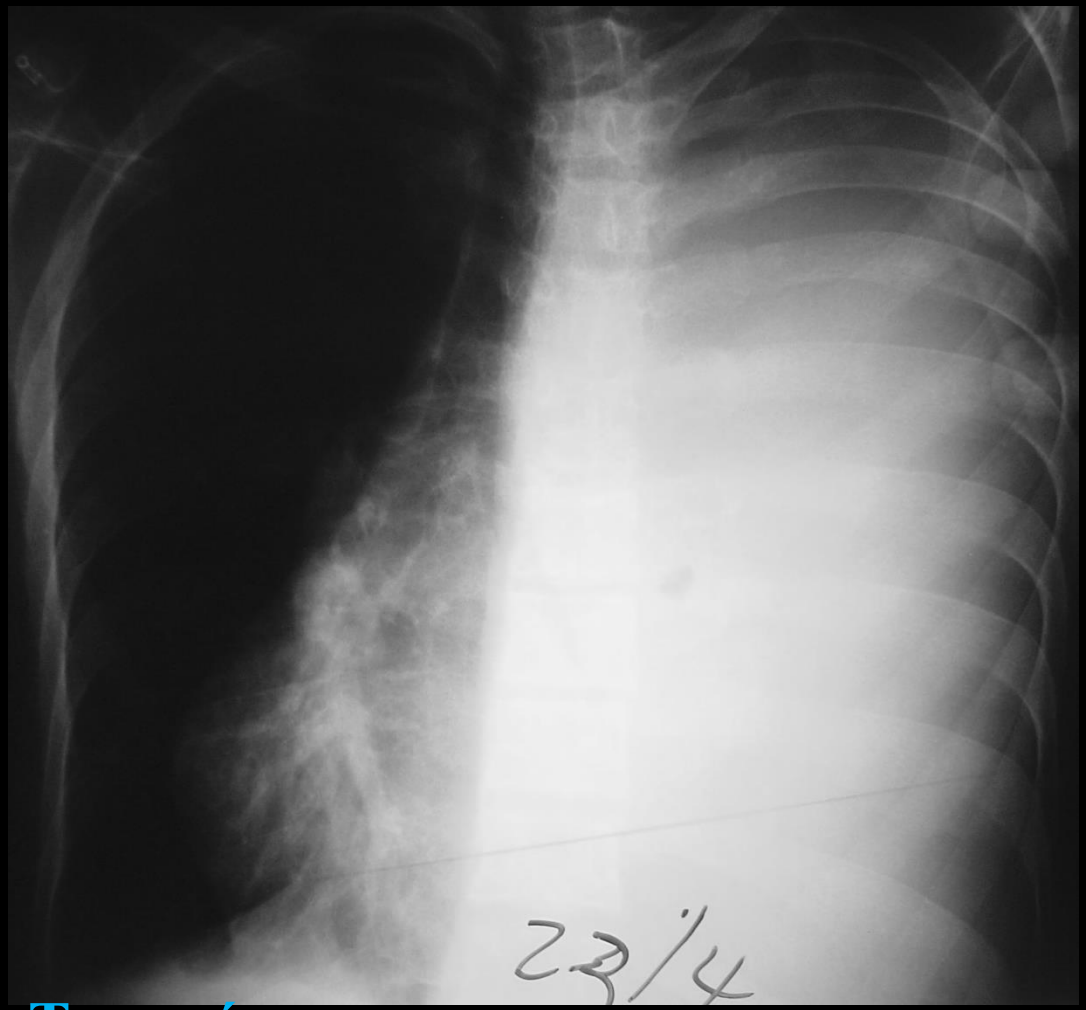
- Είχε (-) Mantoux ---- όπως μέχρι και ο μισοί με ΤΒ πλευρίτιδα
- Είχε αμφοτερόπλευρη συλλογή ---- όπως περίπου μέχρι 10% αυτών με ΤΒ πλευρίτιδα

- 28 ετών μη καπνιστής
- Συγγενής κώφωση – ετερόζυγο β-ΜΑ
- Είχε νοσηλευτεί γιατί είχε υπεζ συλλογή ΑΡ με δεκαδική πυρετική κίνηση, καταβολή, ανορεξία απώλεια βάρους από πολλές μέρες
- Σε εκείνη τη νοσηλεία: WBC 14,600/μL – 78% poly
  Ht 34% - PLT 525.000/μL

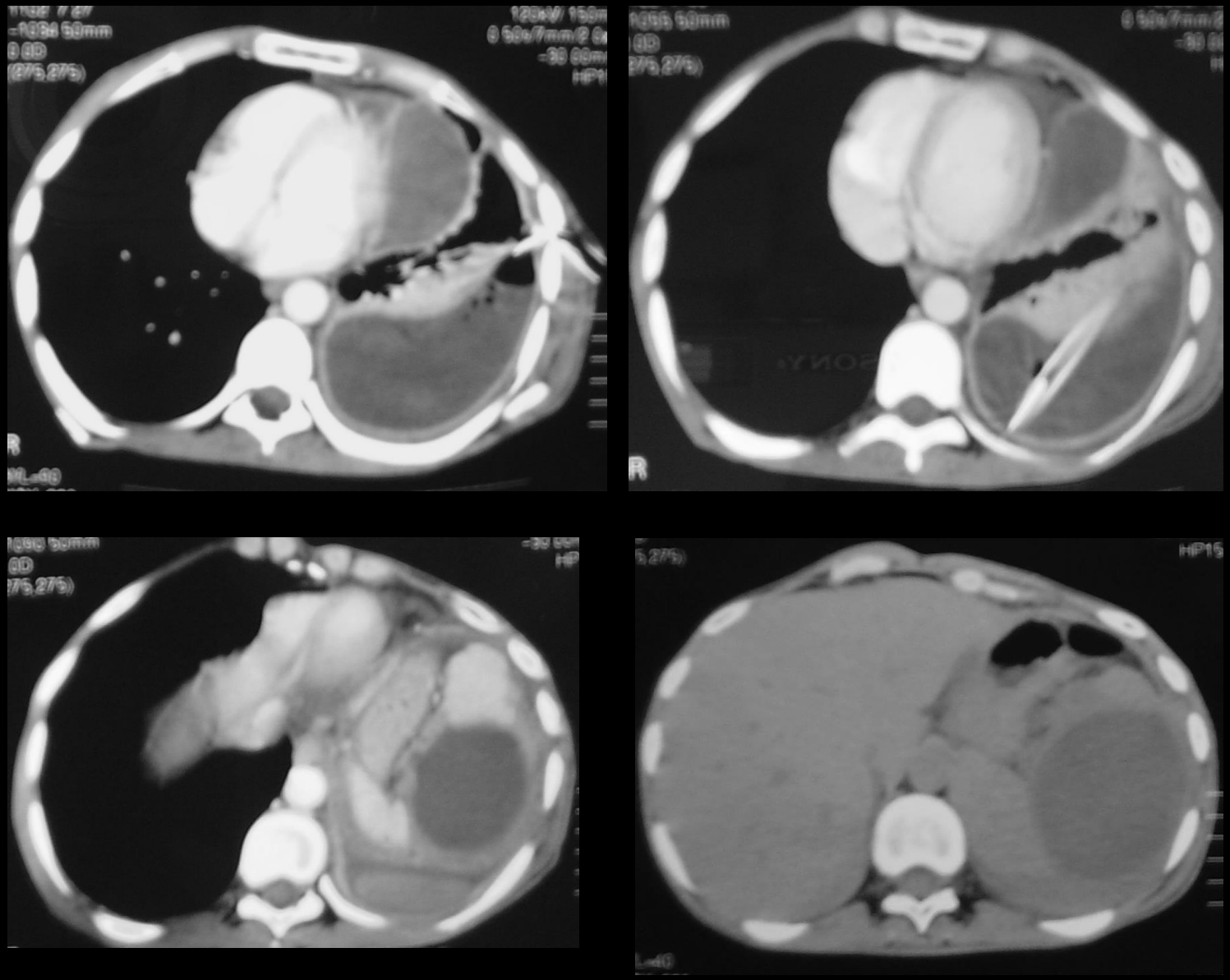
- Αρχικά έλαβε κοινή αντιβίωση (αμοξυκιλίνη/κλαβουλανικό + κλαριθρομυκίνη)
- Λεμφοκυτταρικό εξίδρωμα (Λ: 72%) με pH 7,38, γλυκόζη 89, λεύκωμα 3,8 g/dL, LDH 461 IU/L και ADA 49 IU/L
- Mantoux 16 mm
- Δεν είχε πτύελα
- Επειδή επέμενε η ΥΣ, παρότι κατέστη απύρετος τέθηκε σε αντι-ΤΒ αγωγή (INH/RIF/EMB/PZ) και πήρε εξιτήριο εν αναμονή των κ/ων για μυκοβακτηρίδια από το υγρό

Σε εμάς τώρα….

- 15 μέρες μετά, με υποτροπή του πυρετού και αναπνευστική δυσχέρεια
- Απισχνασμένος ασθενής με πυρετό 39° C
- PaO2 56 mmHg, PaCO2 31 mmHg, pH 7,48
- WBC 18.000/μl (poly 85%)
- Ht 29% - Plt 670.000/μL



Το υγρό
θολερό
NCC 8300/μL - Poly 88%
LDH 2950 U/L - pH 7.18 - Γλυκόζη 39 mg/dl



Θεώρημα του Bayes

Η πιθανότητα της παρουσίας της νόσου σε έναν ασθενή πριν την εφαρμογή μίας διαγνωστικής δοκιμασίας (pre-test probability ~ συχνότητα της νόσου στον πληθυσμό) επηρεάζει σημαντικά την πιθανότητα (post-test probability) η νόσος να είναι ***πραγματικά*** παρούσα (αν η δοκιμασία αποβεί θετική) ή απούσα (αν η δοκιμασία αποβεί αρνητική)

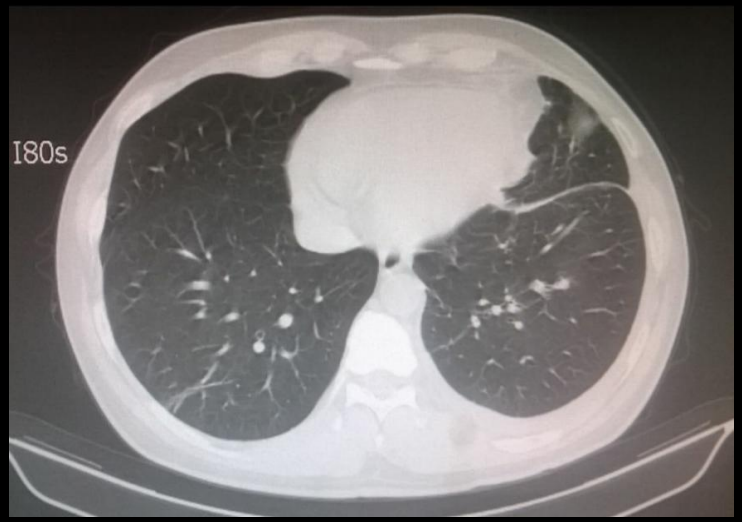
Συχνότητα ΤΒ αιτιολογίας και ψευδή αποτελέσματα ADA

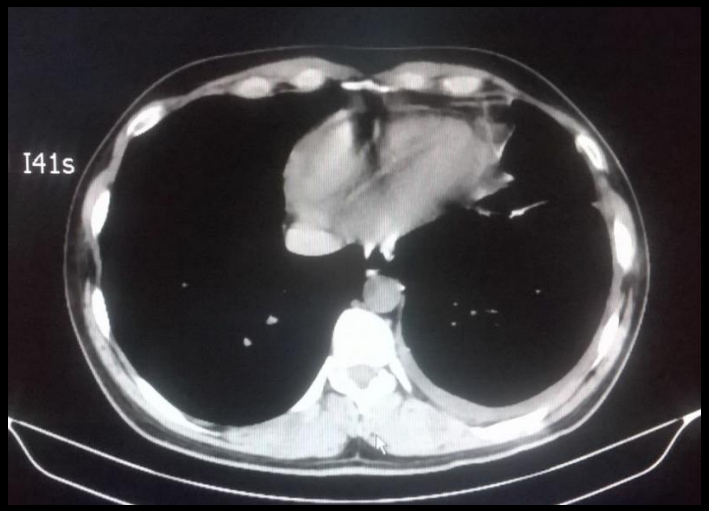
Study	Cutoff (U/l)	Prevalence		False-positives	False-negatives
		Actual[a]	Hypothetical		
Skouras *et al.* [10▪▪]	31	10	1–10	80 ± 10[b]	1 ± 1[b]
			11–40	41 ± 12[b]	5 ± 2[b]
			41–70	16 ± 5[b]	15 ± 5[b]
Greco *et al.* [12]	47	34	5	59	0.4
			25	19	2.4
			85	1	24
Porcel *et al.* [31]	35	14	1	92.8	0.1
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

- Όταν η πιθανότητα της ΤΒ πλευρίτιδας είναι ≤ 10% η **θετική ADA** δεν είναι ασφαλής για να θέσει την διάγνωση
- Η **αρνητική ADA** είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό ΤΒ σε κάθε συνθήκη

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

28 ετών καπνιστής με κακουχία/θωρακαλγία/βήχα, εμπύρετο και μικρή ΥΣ (ΑΡ). Έλαβε κοινή αντιβίωση με υποχώρηση του εμπυρέτου και εμμονή των υπολλοίπων συμπτωμάτων. 20 μέρες μετά κάνει CT θώρακα και ζητάει την γνώμη μας





- Εξίδρωμα: λεύκωμα 4,5 - LDH 460 U/L - pH: 7,35
- 95% λεμφοκύτταρα
- Mantoux (+)
- ADA 48 IU/L

- Τίθετα σε 4πλό αντιΤΒ σχήμα
- Ο ασθενής βελτιώνεται κλινικά , η ΥΣ υποχωρεί
- 2 μήνες μετά κ/α για Β-Koch του υγρού (+) – INH ανθεκτικο στέλεχος

Αν θέλουμε την ευαισθησία του στελέχους....

	Positive (false) n	Negative (false) n	Sensitivity %	Specificity %	Positive PV	Negative PV
Bronchial wash	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
Pleural fluid						
Culture	3 (0)	48 (39)	7	100	1	0.19
ADA $\geqslant$ 50U·L^{-1}	37 (1)	9 (2)	95	89	0.97	0.8
L:N $\geqslant$ 0.75	41 (4)	10 (5)	88	56	0.9	0.5
ADA $\geqslant$ 50 U·L^{-1} and L:N $\geqslant$ 0.75	33 (0)	13 (4)	89	100	1	0.69
Abrams needle						
Histology and AFB stain	28 (0)	23 (14)	67	100	1	0.39
Culture	20 (0)	31 (22)	48	100	1	0.29
Overall	33 (0)	18 (9)	79	100	1	0.5
Medical thoracoscopy						
Histology and AFB stain	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Culture	32 (0)	19 (10)	76	100	1	0.47
Overall	42 (0)	9 (0)	100	100	1	1
Combined Abrams needle, ADA $\geqslant$ 50U·L^{-1} and L:N $\geqslant$ 0.75	39 (0)	12 (3)	93	100	1	0.75

...η κ/α δείγμα από θωρακοσκόπηση είναι πιο αποτελεσματική από κλειστή βιοψία

Ανθεκτική TB πλευρίτιδα στην Ελλάδα

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

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

10% τουλάχιστον από INH-ανθεκτικά μυκοβατηρίδια

Anastasakos V et al. Int J Tuberc Lung Dis. 2017;21:309-313.

Συμπέρασμα

- Η διάγνωση της ΤΒ πλευρίτιδας τίθεται με την αποκάλυψη του Β-Koch ή με την τυπική ιστολογική εικόνα στον υπεζωκότα
- Η ADA δίδει συχνά ψευδώς (+) αποτελέσματα όταν η κλινική/επιδημιολογική πιθανότητα ΤΒ είναι μικρή – ωστόσο τα ψευδώς (-) είναι σπανιότερα
- Οι συνέπειες του να θεραπεύουμε ΤΒ πλευρίτιδα χωρίς γνώση της ευαισθησίας του μυκοβακτηριδίου στην Ελλάδα είναι άγνωστες
- Η χρήση της ADA στην Ελλάδα το 2019, θα πρέπει να είναι περιορισμένη και πρακτικά κάθε εμμένουσα εξιδρωματική ΥΣ θα πρέπει να διερευνάται με βιοψία υπεζωκότα