



מחלה עתיקה במבט חדש

**כנס שנתי האיגוד הישראלי לרפואה גריאטרית
9-10 בינואר 2019**

**ד"ר אוקסנה בורודין, ד"ר יהודה שטראוס, ד"ר יעל אוריון
המחלקה פנימית גריאטרית המרכז הרפואי תל אביב
(בי"ח איכילוב)**



הצגת המקרה

- בן 86, שמור קוגניטיבית, עצמאי בניידות ותפקוד
- ברקע : יתר לחץ דם, מחלת לב איסכמית , לאחר
Atopic dermatitis , BPH , TIA
- טיפול תרופתי קבוע:
- T.Methotrexate T.Aspirin T.Cardiloc T. Losec
T.OcsaarT.Lipitor
- פניות לרופאים שונים ו 2 פניות למיון עקב תלונות
מרובות

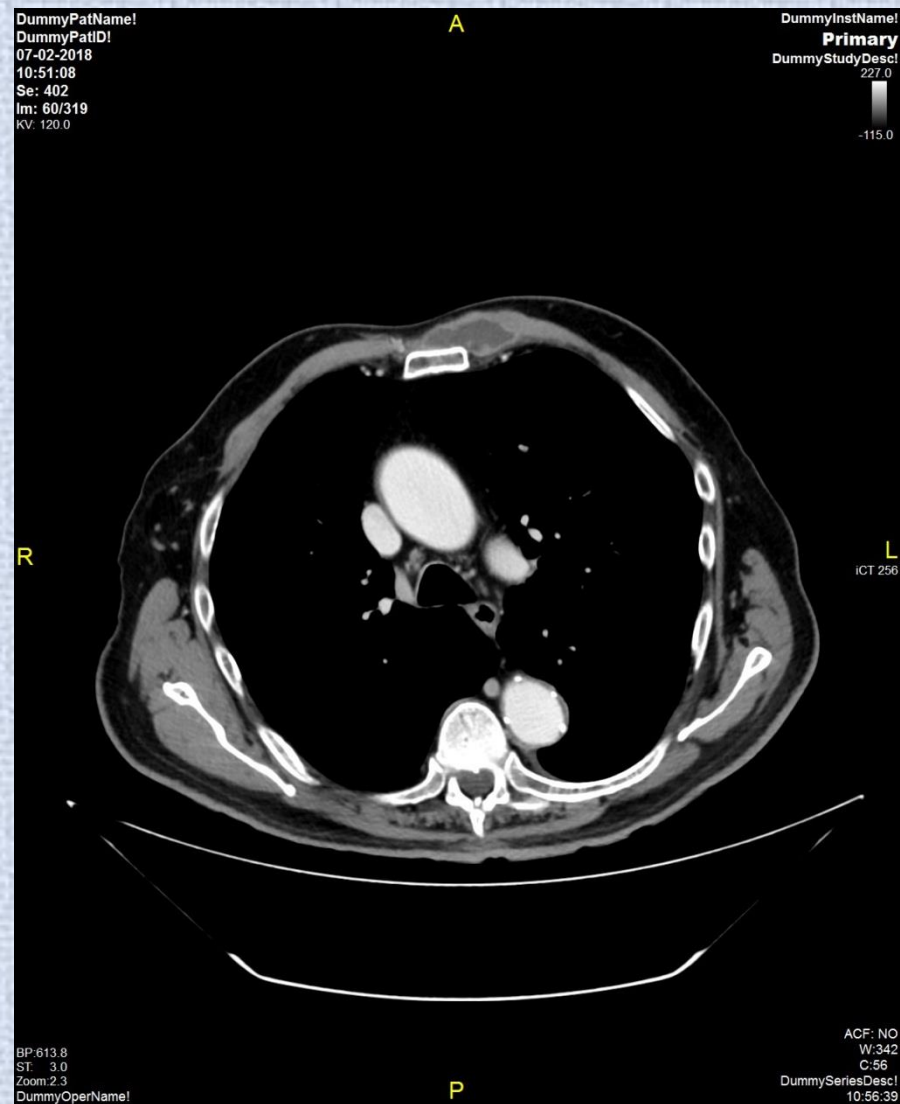
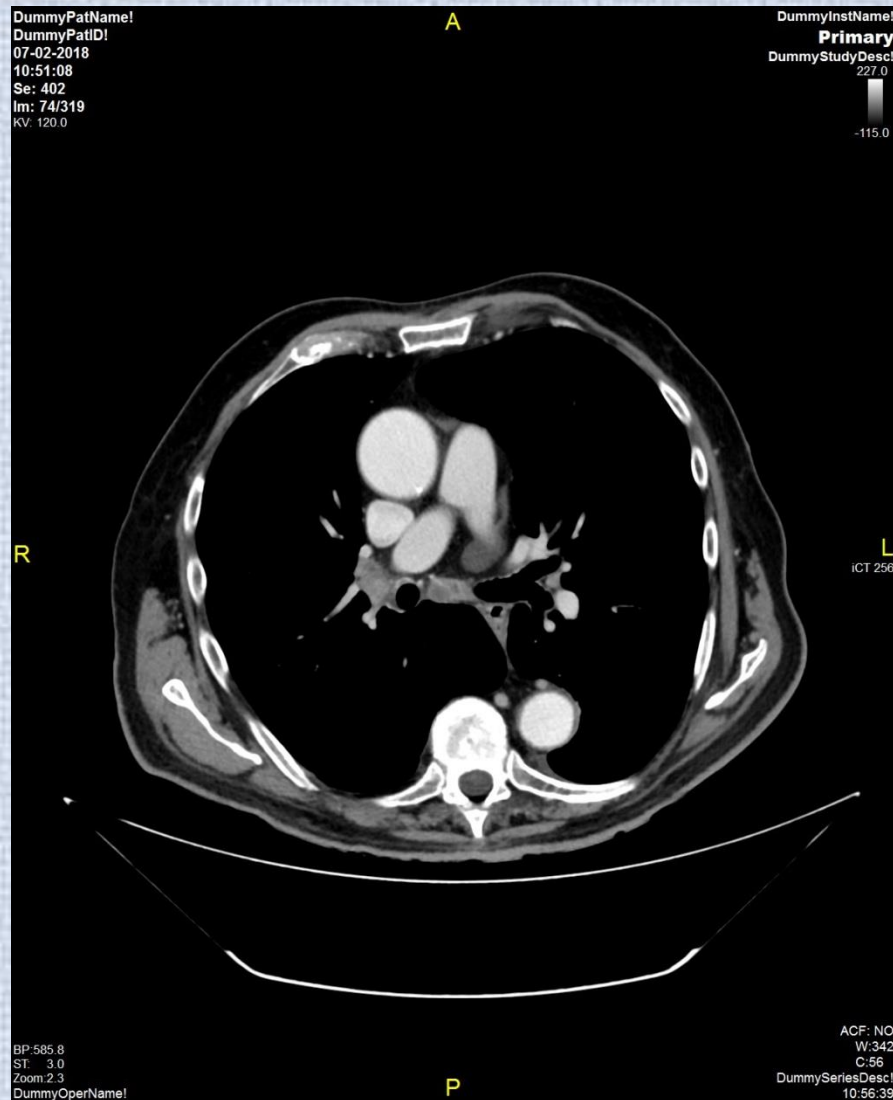


הצגת המקרה

- אושפז עקב חולשה, ירידה במצב רוח, ירידה בתאבון, צרבת, הפרעות שינה, שינוי בהרגלי יציאה, ירידה במשקל כ- 5 ק"ג במשך 3 חודשים ללא חום, ללא דיספגיה, ללא הזעות לילה
- בדיקה פיסיקלית פריחה מתאימה לדרמטיטיס, גוש עגול 4 ס"מ מתחת ללסת, לא רגיש, ללא הגדלה קשריות לימפה
- בדיקות מעבדה : Albumin 34, CRP 50, Hb 11.2



הדמיה CT חזה



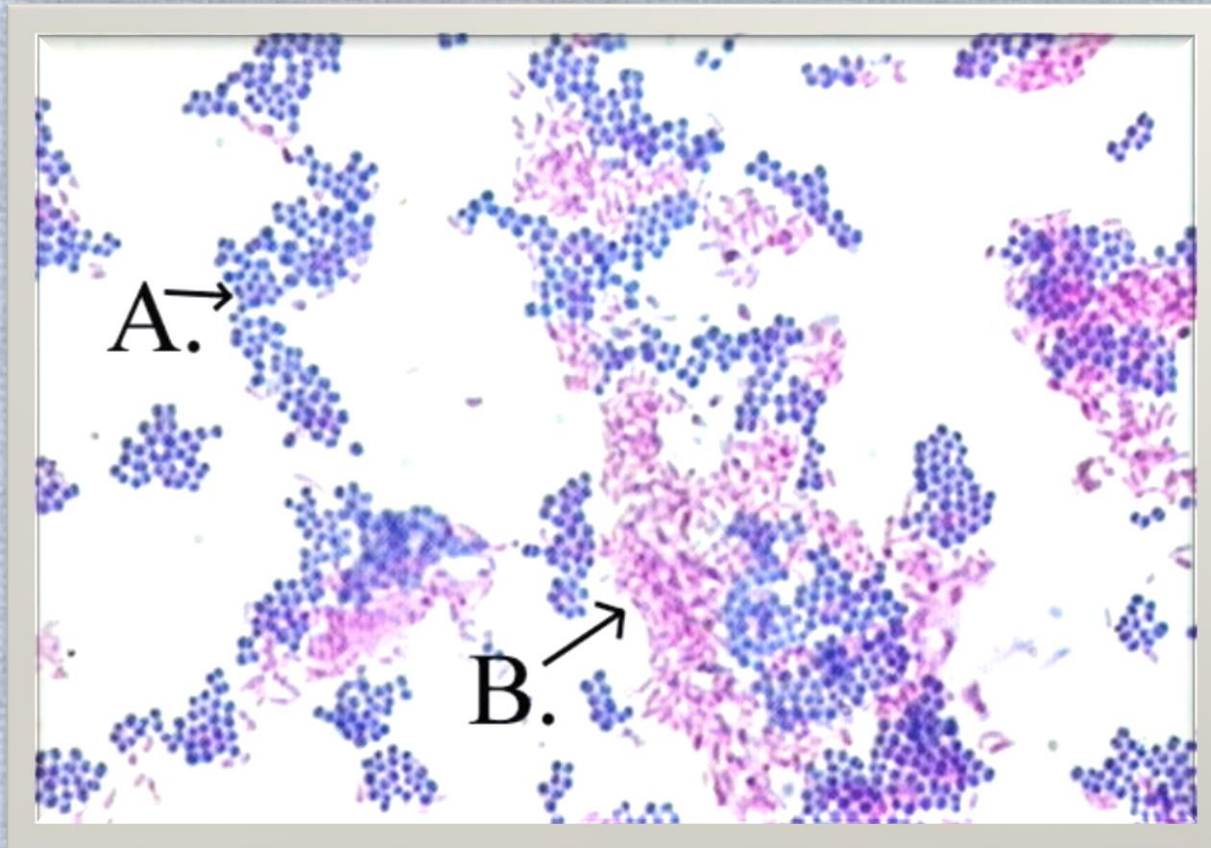


הצגת המקרה

- החולה עבר:
- ניקוז ממצא באזור הלסת (התקבל חומר דמי)
- ניקוז קולקציה סביב Sternum (חומר מוגלתי)
- משטח ישיר, תרבית, תרבית שחפת, פטריות, צביעת Ziehl Neelsen, PCR לשחפת



Acid fast stain





שחפת - היסטוריה

- שרידי גופות של בני אדם קדמונים שסבלו משחפת נתגלו מסביבות שנת 4000 לפנה"ס
- היפוקרטס זיהה את שחפת הריאות כמחלה נפוצה באותה התקופה ורוב הזמן מחלה קטלנית
- מכיוון שהמחלה מתאפיינת בסימפטומים רבים, לא זיהו אותה כמחלה אחידה עד לשנת 1820 בערך, ועד שנת 1839 לא קראו לה שחפת





שחפת -היסטוריה

- 24 במרץ 1882, הודיע ד"ר Robert Koch על גילוי Mycobacterium tuberculosis הגורם לשחפת
- מאז גילוי MTB ועד היום מתו לפחות עוד 200 מיליון בני אדם בעולם
- שחפת היא עדיין המחלה המדבקת הראשונה בשכיחותה הגורמת למוות בעולם





שחפת-היסטוריה



- ב-1921 חוקרי החיסון הצרפתים Camille Guérin, Albert Calmette ממכון פסטר פיתחו תרכיב BCG והחלו לחסן את הציבור

- לאחר סדרה מקיפה של בדיקות התברר שהחיסון יעיל בעקביות רק נגד הזנים החמורים ביותר של שחפת ילדים

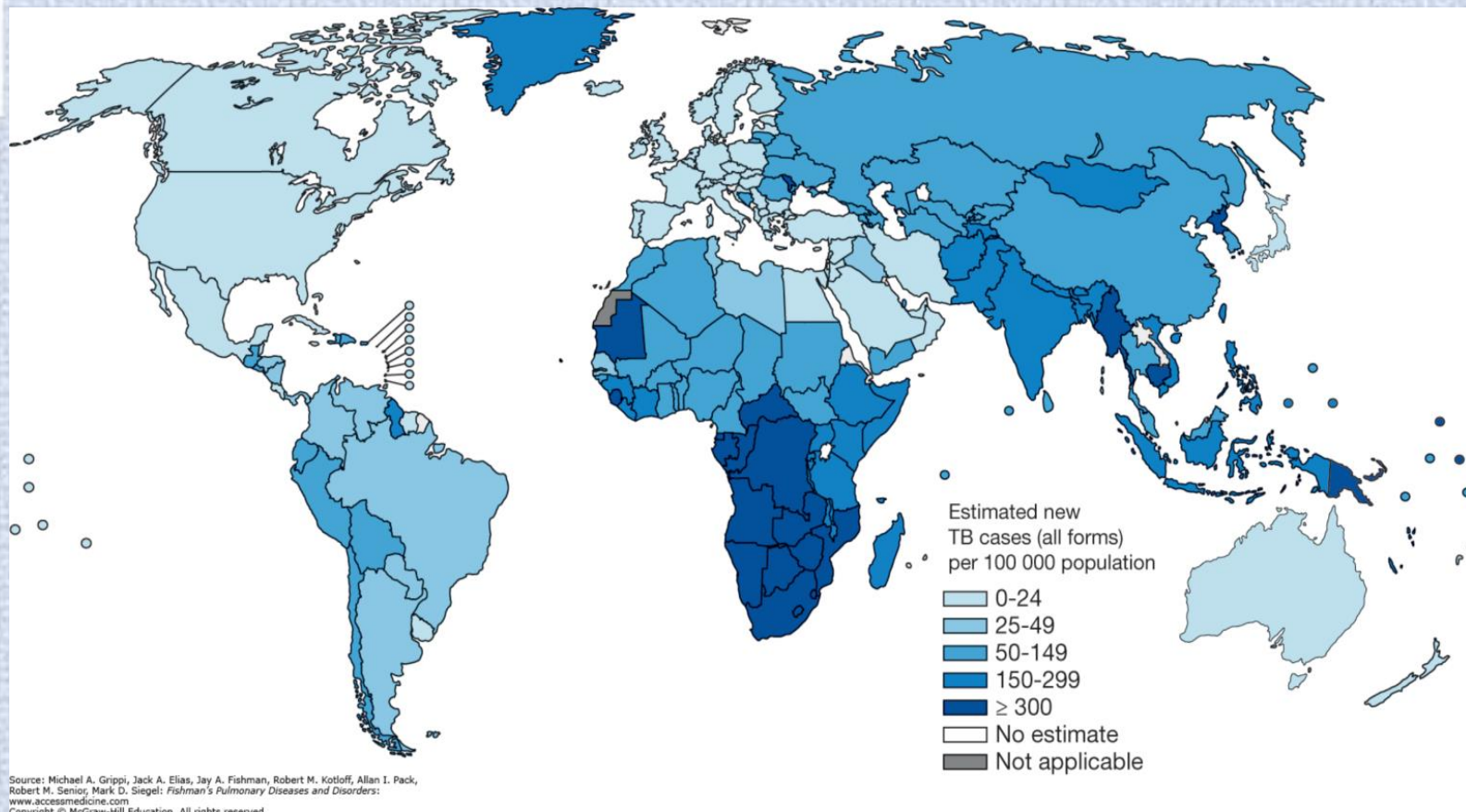


- כעבור 25 שנה המיקרוביולוג האמריקני Selman A. Waksman פיתח את Streptomycin ששימש תרופה יעילה ראשונה נגד שחפת



היארעות שחפת בעולם

- בשנת 2015 חלו בשחפת 10.4 מיליון איש בעולם
- 580.000 איש רובם מסין, מהודו ומרוסיה נדבקו בחיידקים עמידים לאנטיביוטיקות המשמשות לטיפול במחלה
- מחלת השחפת אחראית על 1.5 מיליון מקרי המוות, בעיקר בארצות המתפתחות
- תמותה משחפת לא מטופלת 60%
- התמותה משחפת בעולם המערבי נמוכה מאוד 0.3 ל-100 אלף חולים



Estimated TB incidence by Country 2011

Reproduced with permission from 2012. Global Tuberculosis Report, WHO



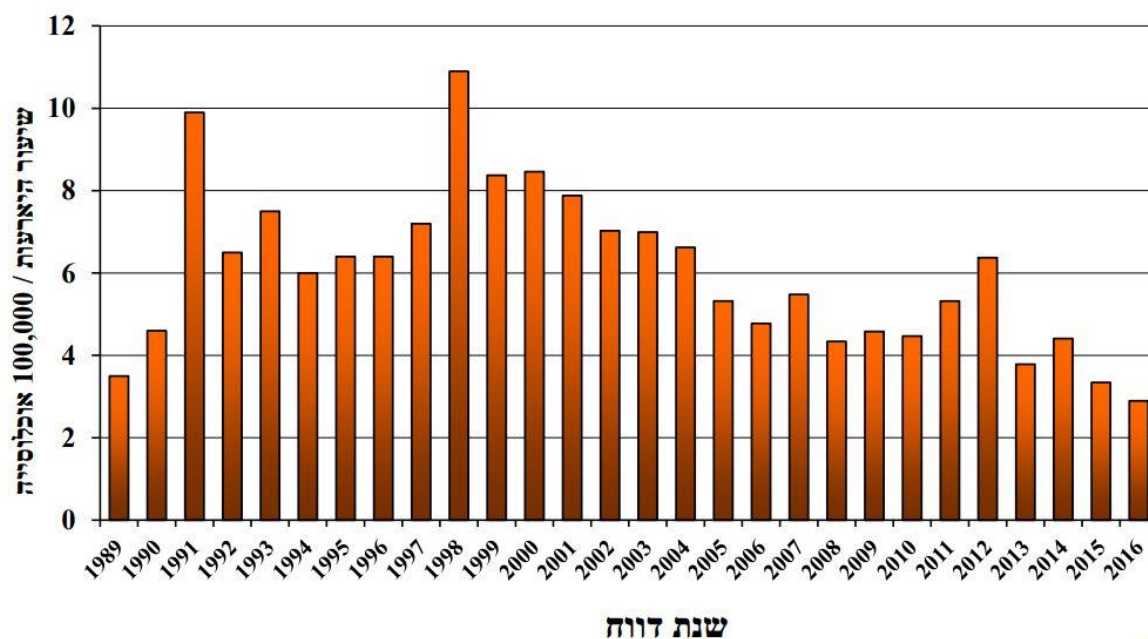
היארעות שחפת בישראל

- ישראל היא מדינה שבה יש שכיחות נמוכה לשחפת (בדומה למדינות מערב אירופה)
- בשנת 2000 התגלו בארץ 591 חולים בשחפת, מתוכם 14% (83 מקרים) בשחפת עמידה
- בשנת 2016 התגלו בישראל 250 חולי שחפת חדשים
- שיעור היארעות שחפת בכלל האוכלוסייה בשנת 2016 הינו 2.89 ל-100,000 איש
- 80% מהחולים החדשים נולדו מחוץ לישראל



היארעות שחפת בישראל

היארעות שחפת בישראל 1989-2016



Department of TB & AIDS, MOH, Jerusalem



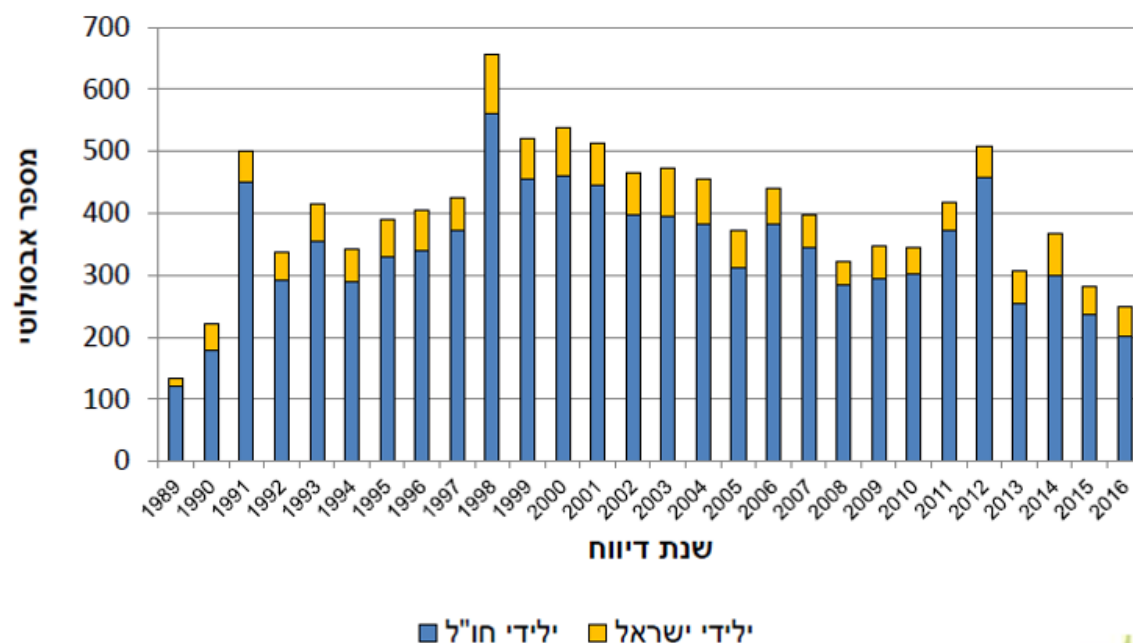
משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר





מקרי שחפת בישראל לפי מקום לידה

מקרי שחפת לפי מקום לידה, ישראל 1989 - 2016



Department of TB & AIDS, MOH, Jerusalem



משרד
הבריאות
לחיים בריאים יותר





הדבקה בשחפת

- 30% מאלה שנמצאים במגע הדוק עם חולה שחפת נדבקים במחלה (שחפת כמוסה-Latent TB)
- מתוכם 3%-5% יפתחו מחלה פעילה בתוך שנתיים
- דיכוי חיסוני מעלה את הסיכון התפתחות TB ל 8% בשנה



גורמי סיכון להדבקה

- עומס החיידקים של האדם החולה
- זמן החשיפה
- אלימות החיידק
- תפקוד מערכת חיסון של האדם הנדבק



סיבות לדיכוי חיסוני

- טיפול מדכא מערכת חיסון
- השימוש הנרחב בטיפול ביולוגי
- נוגדנים TNF alpha
- טיפול בסטרואידים
- טיפול ב Methotrexate
- HIV



תלונות ותמונה קלינית

- בקשישים הופעה עם תלונות לא ספציפיות כמו עייפות, חולשה, שינוי מנטלי
- ללא תלונות קלאסיות כמו: חום, הזעות לילה, המופטיזיס או שיעול



את מי להפנות לבדיקה

ל latent tuberculosis infection

חולים עם סיכון גבוה (לבדוק את כל החולים)

- HIV infection (any stage of illness)
- Transplant, chemotherapy, or other major immunocompromising condition
- Lymphoma, leukemia, head and neck cancer
- Abnormal chest radiograph with apical fibro-nodular changes typical of healed TB (not including granuloma)
- Silicosis
- Renal failure (requiring dialysis)
- Treatment with TNF-alpha inhibitors



את מי להפנות לבדיקה לִlatent tuberculosis infection

חולים עם סיכון בינוני

- Diabetes mellitus
- Systemic glucocorticoids (≥ 15 mg/day for ≥ 1 month)
- Foreign-born individuals who immigrated as adults from countries with TB incidence $>100/100,000$



את מי להפנות לבדיקה

Latent Tuberculosis Infection

חולים עם סיכון נמוך/מעט מוגבר

- Underweight ($<85\%$ of ideal body weight); for most individuals, this is equivalent to body mass index (BMI) ≤ 20
- Cigarette smoker (≥ 1 pack/day)
- Chest radiograph with solitary granuloma
- Individuals born in or former residents of countries with high incidence of TB disease (WITHOUT other risk factors listed above)



האם לבצע הערכה ל TB לפני התחלה

טיפול ב Methotrexate

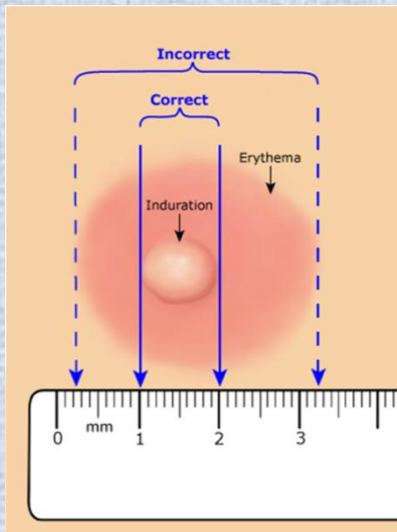
- The cohort included 44 patients, mean age $52,04 \pm 9,2$ (range 29-62) years
- 31 pats treated with MTX 15 mg weekly and 13 pats MTX plus corticosteroids max 10 mg daily prednisolone equivalent
- All subjects were screened for TB antecedents and undergone quanti FERON-TB Gold (QTF) test and chest radiography
- 11 patients had positive QTF and 2 patients - nodular lesions, confirmed as pulmonary TB
- Conclusions: The use of MTX in the RA treatment may be a risk factor for TB reactivation in high prevalence populations. It is necessary to screen the patients benefiting from MTX treatment with QTF test and chest radiography

- ***Do we need to screen for latent TB when initiating a methotrexate treatment?*** Victoria Sadovici, Lucia Mazur-Nicorici, Virginia Salaru, Tatiana Rotaru, Snejana Vetrila, Mariana Cebanu, Minodora Mazur. *European Respiratory Journal* 2013 42: P2839



אבחון Latent TB

- מבחן Tuberculin רגישות וסגוליות פחות מ 50%
- Quantiferon TB Gold בודקת את שיעור העלייה בהפרשת האינטרפרון גמא מתאי CD4 בעקבות חשיפה לחיידקי שחפת. סגוליות 98% ורגישותה 90%, מאושרת ע"י FDA





אבחון שחפת פעילה

- זיהוי בתרבית של *Mycobacterium tuberculosis* (זמן ההמתנה לתשובה מתרבית הוא 4-8 שבועות)
- בדיקת משטח כיח לאחר צביעת Ziehl Neelsen (רגישות הבדיקה עולה עם מספר הלקיחות וניסיון הבודק)
- מבחן PCR (רגישות וסגוליות של הבדיקה עולה עד 95% אצל חולה עם משטחים חיוביים בצביעת Ziehl Neelsen, הרגישות יורדת ל-50% אצל חולים עם משטח שלילי ל Ziehl Neelsen)
- אבחון מולקולרי (מאפשר לקבל מידע מדויק על החיידק)
שיטות :
Restriction Fragment Length Polymorphism RFLP
Spoligotyping



טיפול

- תכנית הטיפול בחולה תלויה באזור בעולם שבו הוא נדבק ובמצבו החיסוני בישראל מ-1997 פועלת תכנית לאומית למיגור שחפת, מבוססת על טיפול בהשגחה ישירה בכל חולה שחפת (DOT)
- טיפול בשחפת אצל קשישים לא שונה מהחולים צעירים
- אצל קשישים שכיחות גבוהה של תופעות לוואי Drug to drug interaction-I
- משך הטיפול תלוי במקום הזיהום, תגובה קלינית ומעבדתית



בחזרה לחולה

- בן 86, יליד רומניה, שמור קוגניטיבית, עצמאי בניידות ותפקוד
- מטופל ב- Methotrexate במשך 3 שנים ל Atopic Dermatitis
- תלונות מרובות לא ספציפיות וירידה במשקל ב-3 חודשים טרם אשפוזו כביטוי לשחפת אשר התפתחה תחת טיפול ב- Methotrexate
- הועבר למרכז רפואי גריאטרי שמואל הרופא
- קיבל טיפול ב-4 תרופות: T.PYRAZINAMIDE T.ISONIAZIDE T.RIFAMPIN T.ETHAMBUTOL
- מרגיש טוב. עלה במשקל. עצמאי בתפקוד.



Take home message

- חלה ירידה משמעותית במספר המקרים החדשים של שחפת בישראל
- שימוש נרחב בטיפול מדכא חיסון אצל חולים קשישים מעלה את הסיכון לחלות בשחפת
- חולים עם דיכוי מערכת החיסון מפתחים שחפת בשכיחות גבוהה יותר מאנשים ללא דיכוי חיסוני (40% לעומת 5% לאחר חשיפה ראשונה)
- יש לבצע הערכה פרטנית לגבי טיפול מניעתי לשחפת לפני התחלת טיפול העלול לגרום לדיכוי חיסוני
- במהלך טיפול ב-Methotrexate יש לעקוב אחר סימנים קליניים חשודים ל-Tuberculosis

Methotrexate and reactivation tuberculosis J AM ACAD DERMATOL Sept. 2004. Vol 51, P. 481-482



תודה על ההקשבה

