



# Ανίχνευση λιποαραβινομαννάνης (LAM) σε δείγματα ούρων ως βιοδείκτη διάγνωσης φυματίωσης και παρακολούθησης ανταπόκρισης σε θεραπεία: προκαταρκτικά αποτελέσματα.

Βασιλική Κολοκοτρώνη, Ελένη Ρουσογιάννη, Μαρία Περήφανου-Σωτήρη, Δέσποινα Στεργιούλα, Γαρυφαλλιά-Ειρήνη Περλεπέ, Ειρήνη Γερογιάννη, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης.

## ABSTRACT

### Εισαγωγή

Η LAM είναι ένα γλυκολιπίδιο του κυτταρικού τοιχώματος του *Mycobacterium tuberculosis*. Έχει μελετηθεί ως βιοδείκτης για τη διάγνωση της φυματίωσης, κυρίως σε δειγμάτων ούρων οροθετικών πληθυσμών. Η γρήγορη και μη επεμβατική ανίχνευση της LAM μπορεί να υποστηρίξει την έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία στο γενικό πληθυσμό.

### Σκοπός

Η παρούσα μελέτη είχε στόχο να μετρήσει τη LAM σε ούρα χρησιμοποιώντας ένα γρήγορο τεστ και να αξιολογήσει την χρησιμότητα της στην διάγνωση και την παρακολούθηση ενεργού φυματίωσης.

### Υλικό & Μέθοδος

Ασθενείς με τεκμηριωμένη φυματίωση που νοσηλεύονται ή παρακολουθούνται στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Δεκέμβριο 2024 εντάσσονται στην μελέτη. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν η μη συμμόρφωση στο πρωτόκολλο παρακολούθησης και η άρνηση συμμετοχής. Δείγματα ούρων συλλέγονται κατά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής και στις 2,4,8,12,16,20,24 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της LAM μετρήθηκε χρησιμοποιώντας το τεστ PATHFAST TB LAM Ag. Ως θετικές ορίζονται τιμές LAM  $\geq 10$ pg/ml.

### Αποτελέσματα

Στους 9 ασθενείς που εισήχθησαν στην μελέτη παρατηρήθηκε θετικοποίηση της LAM κατά μέσο όρο μεταξύ 4ης και 12ης εβδομάδας με την παρακολούθηση να συνεχίζεται. Η πορεία του βιοδείκτη παρουσίασε σταδιακή αύξηση μέχρι τη θετικοποίηση, ακολουθούμενη από σταδιακή μείωση. Ένας ασθενής που έλαβε αντιφυματική αγωγή με θεραπευτικό κριτήριο, είχε θετική LAM από την έναρξη της θεραπείας. Τέλος παρατηρήθηκε θετικοποίηση σε 2 ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια θεραπείας για άτυπο μυκοβακτηρίδιο.

### Συμπεράσματα

Η μέτρηση της LAM φαίνεται να αποτελεί αξιόλογο συμπληρωματικό στοιχείο στη διάγνωση και παρακολούθηση της θεραπείας σε ασθενείς με ενεργό φυματίωση. Παρατηρήθηκε θετικοποίηση της LAM σε 9 ασθενείς με επιβεβαιωμένη φυματίωση. Απαιτείται κάποιο χρονικό διάστημα από την έναρξη της αγωγής μέχρι τη θετικοποίηση της LAM. Η μέθοδος δείχνει υποσχόμενα αποτελέσματα για τη διάγνωση φυματίωσης σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με θεραπευτικό κριτήριο καθώς και σε περιπτώσεις νόσησης από άτυπο μυκοβακτηρίδιο, χωρίς όμως να τις διακρίνει από την κλασική λοίμωξη από *M. Tuberculosis*.

## CONTACT

Βασιλική Κολοκοτρώνη  
Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.  
Email: vasokolokotroni00@gmail.com  
Phone: 6984053341  
Website: -

## INTRODUCTION

Η μέθοδος PATHFAST TB LAM Ag έχει πρόσφατα αναδείξει τη χρησιμότητά της ως εργαλείο στην παρακολούθηση της θεραπείας της φυματίωσης μέσω μετρήσεων του αντιγόνου LAM σε δείγματα πτυέλων, προσφέροντας σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το βακτηριακό φορτίο και την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ο προσδιορισμός των διακυμάνσεων του αντιγόνου LAM σε δείγματα ούρων αποτελεί μια λογική και κλινικά σημαντική επέκταση αυτών των παρατηρήσεων, καθώς το LAM αντανακλά τη δραστηριότητα του *Mycobacterium tuberculosis* ανεξαρτήτως του βιολογικού υποστρώματος. Επιπλέον, η συλλογή και επεξεργασία δειγμάτων ούρων είναι απλή, μη επεμβατική και κατάλληλη για συχνή δειγματοληψία, γεγονός που την καθιστά ιδιαίτερα χρήσιμη για την παρακολούθηση ασθενών που δεν μπορούν να παράγουν πτύελα κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της εφαρμογής της μεθόδου PATHFAST TB LAM Ag σε δείγματα ούρων, με σκοπό την εκτίμηση της διαγνωστικής της αξίας και της καταλληλότητάς της ως εργαλείο παρακολούθησης της θεραπευτικής πορείας.

## METHODS AND MATERIALS

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με επιβεβαιωμένη φυματίωση, οι οποίοι νοσηλεύονταν ή παρακολουθούνταν στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από τον Δεκέμβριο του 2024 και έπειτα.

Ασθενείς που δεν συμμορφώθηκαν με το πρωτόκολλο παρακολούθησης ή αρνήθηκαν να συμμετάσχουν αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Δείγματα ούρων συλλέχθηκαν κατά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια στις εβδομάδες 2, 4, 8, 12, 16, 20 και 24. Η συγκέντρωση του LAM προσδιορίστηκε με τη μέθοδο PATHFAST TB LAM Ag, με τιμές  $\geq 10$  pg/mL να θεωρούνται θετικές.

Συνολικά εννέα ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη, και η συλλογή δεδομένων βρίσκεται ακόμη σε εξέλιξη.

## RESULTS

Παρατηρήθηκε θετική τιμή του LAM σε δείγματα ούρων κατά μέσο όρο μεταξύ της τέταρτης και της δωδέκατης εβδομάδας της θεραπείας.

Στους περισσότερους ασθενείς καταγράφηκε σταδιακή αύξηση των τιμών LAM έως ότου υπερέβησαν το όριο θετικότητας, ακολουθούμενη από προοδευτική μείωση στη συνέχεια. Ένας ασθενής που ξεκίνησε αντιφυματική αγωγή αποκλειστικά βάσει κλινικών κριτηρίων εμφάνισε θετική τιμή LAM στην αρχική μέτρηση, εύρημα που υποστηρίζει τη δυναμική διαγνωστική αξία του LAM στα ούρα.

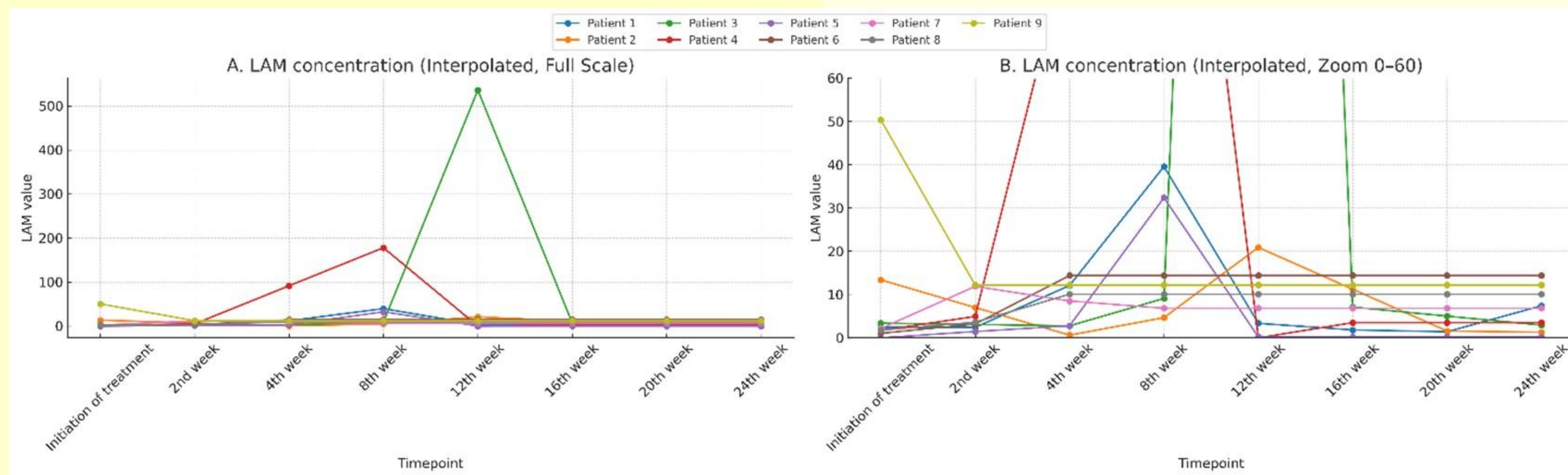
Επιπλέον, δύο ασθενείς με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συμβατά με λοίμωξη από μη φυματιώδη μυκοβακτήρια παρουσίασαν επίσης θετικά αποτελέσματα LAM στα ούρα.

## RESULTS

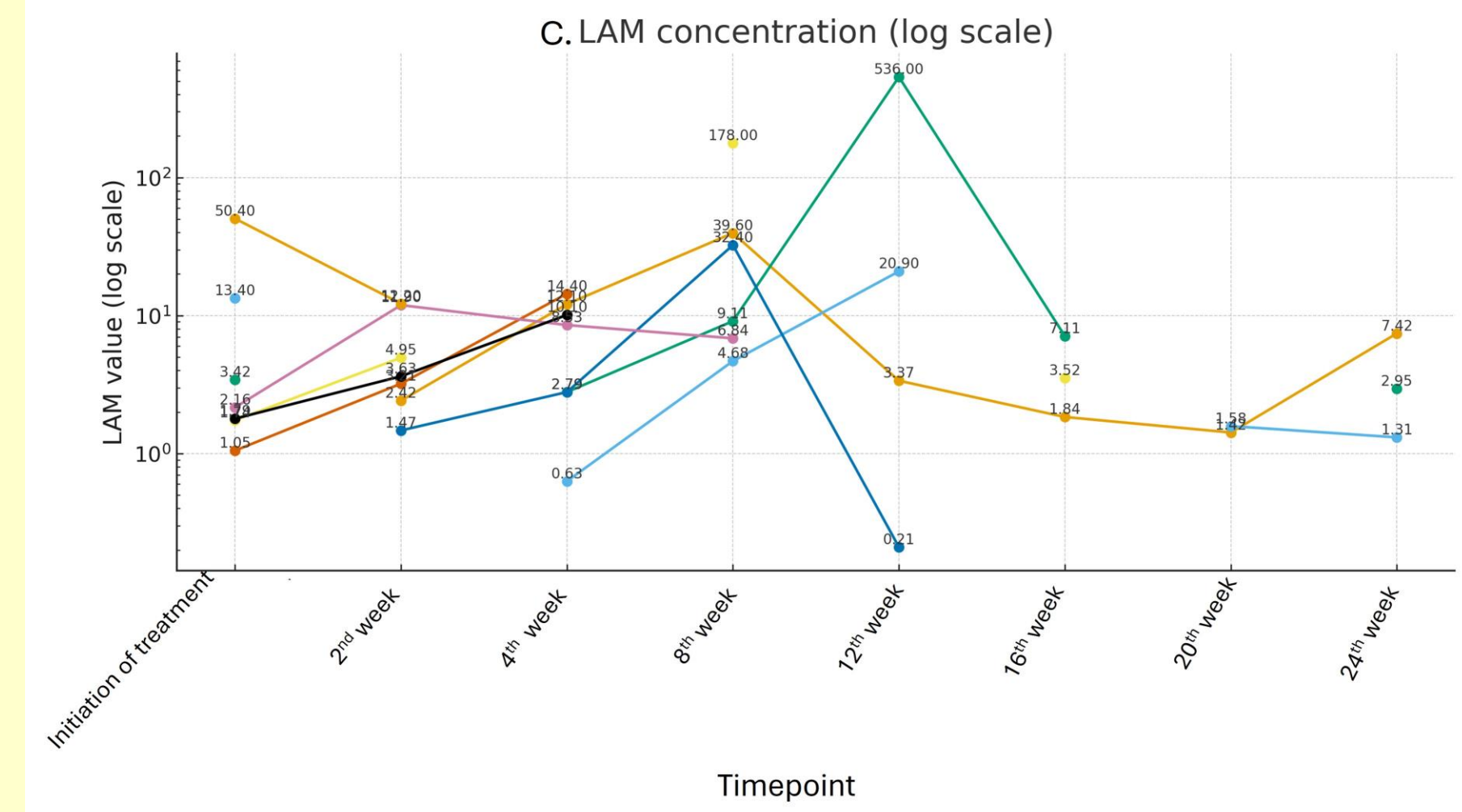
Η πορεία των τιμών LAM στα ούρα με την πάροδο του χρόνου ανέδειξε ανέδειξε τρία διακριτά κινητικά πρότυπα: ασθενείς με **υψηλές** αρχικές τιμές που εμφάνισαν έντονη πρώιμη μείωση· ασθενείς με **ενδιάμεσες** αρχικές τιμές που παρουσίασαν σταθερή, ήπια πτώση· και ασθενείς με πολύ **χαμηλά** αρχικά επίπεδα που εμφάνισαν μη γραμμικές ή αυξανόμενες τάσεις κατά την παρακολούθηση.

Τα πρότυπα αυτά προσομοιάζουν σημαντικά με τις προηγούμενες αναφερόμενες κινητικές συμπεριφορές του LAM σε πτύελα.

Οι συνοδευτικές εικόνες απεικονίζουν περαιτέρω τα ευρήματα, με το γράφημα πλήρους κλίμακας να αναδεικνύει μια χαρακτηριστική αιχμή στην εβδομάδα 12 σε έναν ασθενή, ενώ το λογαριθμικό γράφημα διευκολύνει την απεικόνιση των διακυμάνσεων σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις LAM.



**Γράφημα Α.** Πλήρους κλίμακας καμπύλες της συγκέντρωσης του λιποαραβινομαννάνης (LAM) στα ούρα από την έναρξη της θεραπείας έως την εβδομάδα 24. Ο Ασθενής 3 παρουσίασε έντονη όψιμη κορύφωση στην εβδομάδα 12, ενώ όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς εμφάνισαν ήπιες πρώιμες διακυμάνσεις και στη συνέχεια σταδιακή μείωση. **Γράφημα Β.** Μεγεθυμένη απεικόνιση (0-60 ng/mL) που αναδεικνύει τις διακυμάνσεις κατά τα πρώιμα και ενδιάμεσα στάδια της θεραπείας στο σύνολο των ασθενών, επιτρέποντας σαφή σύγκριση των ατομικών προτύπων ανταπόκρισης χωρίς την επίδραση της υψηλής κορύφωσης που παρατηρείται στο Γράφημα Α.



**Γράφημα C.** Συγκέντρωση LAM στα ούρα (λογαριθμική κλίμακα) σε συνάρτηση με τις εβδομάδες θεραπείας. Το γράφημα απεικονίζει τις αρχικές διακυμάνσεις των επιπέδων LAM, ακολουθούμενες από μια σταδιακή μείωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## DISCUSSION

Η μεταβολή της συγκέντρωσης του LAM στα ούρα κατά τη διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας παρουσιάζει εντυπωσιακές ομοιότητες με τα πρότυπα που παρατηρούνται στις μετρήσεις του σε πτύελα, υποδηλώνοντας ότι το LAM στα ούρα μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο δείκτη του βακτηριακού φορτίου.

Η μη επεμβατική φύση της συλλογής ούρων καθιστά την προσέγγιση αυτή ιδιαίτερα πρακτική για επαναλαμβανόμενη παρακολούθηση, ιδίως σε ασθενείς που δεν μπορούν να προσκομίσουν δείγματα πτυέλων. Ωστόσο, η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε άτομα με χαμηλά αρχικά επίπεδα LAM απαιτεί προσοχή, λόγω της παρατηρούμενης μεταβλητότητας.

Από την άλλη μεριά περιορισμός της μελέτης αποτελεί το μικρό μέγεθος δείγματος και η μη εγκεκριμένη (off-label) χρήση του τεστ σε ούρα.

Παρά τους περιορισμούς αυτούς, τα προκαταρκτικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα ούρα αποτελούν υποσχόμενο δείγμα για περαιτέρω διερεύνηση. Η επέκταση της μελέτης σε μεγαλύτερο μέγεθος δείγματος αναμένεται να προσφέρει σαφέστερη εικόνα σχετικά με την αξία του LAM ως διαγνωστικό και προγνωστικό δείκτη σε δείγματα ούρων.

## CONCLUSIONS

- Τα προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η δυναμική του LAM στα ούρα μπορεί να παρέχει σημαντικές πληροφορίες κατά τη διάρκεια της θεραπείας της φυματίωσης.
- Παρόλο που αυτά τα πρώιμα ευρήματα είναι ενθαρρυντικά, η επιβεβαίωσή τους σε μεγαλύτερους πληθυσμούς είναι απαραίτητη πριν η δοκιμασία ενσωματωθεί στη λήψη κλινικών αποφάσεων.

## REFERENCES

- Orina, F., Hikone, M., Saito, N. et al. Evaluation of the PATHFAST TB LAM Ag assay as a treatment monitoring tool for pulmonary tuberculosis in Nairobi, Kenya. *Trop Med Health* 53, 89 (2025). <https://doi.org/10.1186/s41182-025-00771-z>.
- Akinaga A, Takahashi M, Yamazaki T, Chikamatsu K, Matsushita S, Hashimoto Y, Iyoda T, Saika T, Mitarai S. Development and preliminary evaluation toward a new tuberculosis treatment monitoring tool: the PATHFAST TB LAM Ag assay. *J Clin Microbiol*. 2024 Aug; doi: 10.1128/jcm.00629-24.