

Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika

DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

ASTRA VITKAUSKIENĖ

LSMU MA Laboratorinės medicinos klinika

Santrauka. Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTI) yra subklinikinė *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) infekcija be klinikinių, bakteriologinių arba radiologinių ligos požymių. Šiuo metu yra dvi LTI nustatymo galimybės: odos tuberkulino testas (OTT) ir gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT). Tiek OTT, tiek GIT prognozuojamos reikšmės yra ribotos, o jų naudingumas apsiriboja asmenų, kuriems būtų reikalingas profilaktinis gydymas, nustatymu. OTT ir GIT yra priimtini, tačiau netobuli testai ir nė vienas iš šių testų negali tiksliai atskirti LTI nuo aktyvios tuberkuliozės infekcijos, atskirti reaktyvaciją nuo reinfekcijos, ar tiksliai numatyti progresavimą nuo LTI iki aktyvios ligos. LTI diagnostika yra kaip papildomas testas, tuberkuliozės diagnozė turi būti nustatoma tiksliai remiantis klinikiniais, radiologiniais bei mikrobiologiniais duomenimis.

Reikšminiai žodžiai: latentinė tuberkuliozės infekcija, odos tuberkulino testas, gama interferono atpalaidavimo tyrimai.

Summary. Latent tuberculosis infection (LTBI) is a subclinical infection with *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) without clinical, bacteriological, or radiological evidence of the disease. There are currently two options for LTBI diagnosis: tuberculin skin test (TST) and interferon-gamma release assays (IGRA). Both TST and IGRA have limited predictive values, and their usefulness is restricted to the identification of those who would potentially benefit from preventive therapy. TST and IGRA are acceptable, but imperfect tests and neither test can accurately differentiate between LTBI and active TB, distinguish reactivation from reinfection, or accurately predict progression from LTBI to active disease. Diagnostics of LTI is an additional test, and the diagnosis of tuberculosis should be based on clinical, radiological and microbiological findings.

Keywords: latent tuberculosis infection, tuberculin skin test, interferon-gamma release assays.

ĮVADAS

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTI) yra subklinikinė *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) infekcija be klinikinių, bakteriologinių arba radiologinių ligos požymių. Manoma, kad trečdalis pasaulio gyventojų (beveik du milijardai žmonių visame pasaulyje) yra infekuoti *M. tuberculosis* ir yra didelis galimos tuberkuliozės infekcijos atvejų rezervuaras. Aktyvi liga išsivysto 10 proc. infekuotų asmenų, dažniausiai per dvejus metus nuo užsikrėtimo. Latentinė infekcija dažniau suaktyvėja susilpnėjus asmens imuniniam atsakui, t. y. sergant žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcija, netinkamai maitinantis, vartojant steroidus, arba kitus imuninę sistemą slopinamuosius vaistus, taip pat vyresniame amžiuje. LTI nustatymas yra svarbi visuotinės tuberkuliozės kontrolės priemonė ir sudaro svarbią Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) plano sustabdyti tuberkuliozės infekcijos plitimą dalį. Idealus LTI diagnozės nustatymo testas turėtų atitikti šiuos kriterijus:

1. Didelis jautrumas visose rizikos grupėse.
2. Didelis specifiškumas, nepaisant *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcinacijos ir kontaktų su aplinkoje esančiomis ne *M. tuberculosis* rūšies mikobakterijomis.
3. Patikimumas ir stabilumas laiko atžvilgiu.

4. Objektyvūs teigiamo rezultato prieinamumo ir lengvo vertinimo kriterijai.
5. Galimybė išaiškinti neseniai užsikrėtusius asmenis, kuriems padidėja aktyvios tuberkuliozės progresavimo rizika.

LTI DIAGNOSTIKOS GALIMYBĖS

Šiuo metu yra dvi LTI nustatymo galimybės: odos tuberkulino testas (OTT) ir gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT).

Odos tuberkulino testas

LTI ilgus dešimtmečius buvo diagnozuojama atliekant standartinį OTT, kuomet į odą sušvirkščiamas išgrynintas tuberkulino baltymo derivato, kuris sukelia uždelstą padidėjusio jautrumo reakciją, dėl kurios injekcijos vietoje susiformuoja sukietėjimas. Reakcijos pikas matomas po 48–72 val. Baltymo derivato sudėtyje yra daugiau nei 200 antigenų, kuriuos turi ir kitos mikobakterijos, todėl šis testas turi keletą apribojimų, susijusių su jo jautrumu ir specifiškumu. Testas gali būti teigiamas žmonėms, kurie anksčiau buvo skiepijami BCG vakcina, arba kurie turėjo kontaktą su kitomis, t. y. ne *M. tuberculosis* mikobakterijų rūšimis. Praėjus 12 savaičių po BCG vakcinacijos, 90 proc. asmenų tuberkulino injek-

Pulmonologija ir alergologija

cijos vietoje sukietėjimo skersmuo būna ≥ 10 mm. Jei vakcinacija atlikta kūdikystėje, reakcija paprastai išnyksta per vienerius metus. Jei BCG buvo skiriama po pirmųjų gyvenimo metų, daugumai pacientų tuberkulino reakcijos gali išlikti 1–5 metus, o kai kuriais atvejais tuberkulino reaktyvumas gali išlikti ir iki 15 metų po vakcinacijos. Stipresnės reakcijos atsiranda ir tuomet, jei OTT atliekamas pakartotinai. Dėl žemo OTT specifiškumo, ypač BCG vakcinuotų žmonių populiacijoje, kyla abejonių dėl šio testo panaudojimo kaip „standartinio“ LTI diagnozei nustatyti. OTT jautrumas taip pat turi trūkumų. Pacientams, kurių sutrikusi T ląstelių funkcija (sergantiems ŽIV infekcija arba turintiems imunosupresiją), OTT gali būti klaidingai neigiamas net ir esant LTI. Todėl OTT rezultatus kai kuriose situacijose sudėtinga vertinti ir svarbu atsižvelgti į tai, ar buvo ankstesnis kontaktas su sergančiuoju aktyvia tuberkuliozės infekcija, o taip pat ar yra ligos reaktyvacijos rizikos veiksnių. OTT rezultato interpretacijai įtakos gali turėti ir injekuoto tuberkulino dozė bei darbuotojo patirtis tiek atliekant testą, tiek vertinant rezultatą. Maža tuberkulino dozė (pvz., 2 tuberkulino vienetai (TV)) gali būti susijusi su klaidingai neigiamu rezultatu, o didelė dozė (pvz., 10 TV) gali sukelti klaidingai teigiamą rezultatą. OTT rezultatui vertinti nėra priimto vieningo tarptautinio standarto, todėl atskirose šalyse rezultatai interpretuojami skirtingai. Pavyzdžiui, Jungtinėse Amerikos Valstijose (JAV) pacientams, kurie turėjo kontaktą su sergančiais tuberkulioze ir turintiems didelę infekcijos arba reaktyvacijos riziką (neseniai buvę tuberkuliozės atvejų kontaktai ar sergantieji ŽIV infekcija), OTT laikomas teigiamu, jeigu odos sukietėjimo skersmuo yra ≥ 5 mm. Asmenims, turintiems vidutinę riziką (ilgalaikių bendrų patalpų gyventojams arba pacientams, sergantiems lėtinėmis ligomis), OTT vertinamas kaip teigiamas, kai odos sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm. Didžiojoje Britanijoje BCG vakcinuotų žmonių populiacijoje teigiamas rezultatas nustatomas, kai šis skersmuo yra ≥ 15 mm.

Tyrimai rodo, kad žmonėms, kuriems nustatytas teigiamas odos tuberkulino testas ir nėra jokių kitų rizikos veiksnių, tikimybė susirgti aktyvia tuberkulioze yra maždaug 0,1 proc. kiekvienais metais. Tačiau tam tikrose situacijose pacientams, turintiems rizikos veiksnių, ši rizika yra didesnė, pvz., žmonėms, turėjusiems artimą kontaktą su aktyvia tuberkulioze sergančiais pacientais, jeigu nustatomas teigiamas OTT, yra 5–10 proc. rizika susirgti aktyvia tuberkulioze per ateinančius 2–5 metus ir dar 5–10 proc. per savo gyvenimą. Kiti veiksniai, kurie didina latentinės tuberkuliozės reaktyvacijos riziką, yra ŽIV infekcija, ankstesnė tuberkuliozės infekcija su liekamaisiais pokyčiais plaučiuose, imuninės sistemos slopinimas, organų transplantacija, piktybinė liga, gydymas biologine

terapija, paskutinės stadijos inkstų nepakankamumas ir cukrinis diabetas.

Gama interferono atpalaidavimo tyrimai

Pastaraisiais metais LTI diagnozei nustatyti naudojami gama interferono atpalaidavimo tyrimai (GIT), kurie naudoja *M. tuberculosis* genomo sritį, kurios nėra BCG vakcinose ir kurios neturi dauguma ne *M. tuberculosis* mikobakterijų rūšių. Galimi dviejų gamintojų reagentai: T-SPOT-TB (Oxford Immunotec, JK) ir QuantiFERON®-TB Gold (Cellestis Ltd., Australija). Tyrimo metu nustatomas gama interferonas, išsiskiriantis reaguojant į T ląstelių stimuliaciją specifiniais *M. tuberculosis* antigenais. Šie tyrimai yra specifiškesni nei OTT, nes jų rezultatai įtakos neturi buvusi BCG vakcinacija, tuo tarpu jautrumas bendrojoje žmonių populiacijoje yra labai panašus. Pacientams, sergantiems įvairiomis lėtinėmis ligomis arba gydomais imunitetą slopinamaisiais vaistais, GIT tyrimų jautrumas yra didesnis nei OTT. Taip pat įrodyta, kad GIT tyrimai turi geresnę prognostinę reikšmę aktyvios ligos išsivystymui asmenims, sergantiems LTI. Platesnį GIT tyrimų panaudojimą riboja tik tyrimo kaina. Todėl, siekiant mažinti diagnostikos kaštus, dažniausiai GIT tyrimai naudojami kaip patvirtinamieji pacientams, kuriems nustatomas teigiamas OTT mėginys, ypač tais atvejais, jeigu jis vakcinuotas BCG.

GIT privalumas, lyginant su OTT, yra ir tai, kad, norint gauti rezultatą, pakanka vieno vizito. Proceso automatizavimas ir rezultato įvertinimas sumažina darbuotojo subjektyvų vertinimą, tyrimų atlikimas pakartotinai neturi įtakos rezultatui. Tačiau trūkumas yra tai, kad GIT atlikti reikalinga laboratorija, aparatūra bei techniniai įgūdžiai. Kraują reikia paruošti tyrimui per 6 val. nuo paėmimo arba reikalingi specialūs mėgintuvėliai, skirti šiam tyrimui atlikti. Rezultatas gali būti mažiau patikimas, jeigu kraujo paima nepatyręs darbuotojas.

Išsivysčiusiose šalyse LTI diagnostikos taktika yra skirtinga. JAV Ligų kontrolės ir prevencijos centras pasiūlė OTT pakeisti QuantiFERON®-TB Gold tyrimu, kad turėtų tik vieną sistemą ir padidintų jautrumą bei specifiškumą. Didžiosios Britanijos gairėse rekomenduojama naudoti GIT testus kaip patvirtinamuosius tais atvejais, kai nustatomi teigiami OTT rezultatai. Šis dviejų žingsnių metodas vertinamas kaip pats veiksmingiausias. GIT testavimas taip pat rekomenduojamas tais atvejais, kuomet nepatikimo OTT rezultato tikimybė didėja, pvz., imunosupresiniams pacientams. Dviejų pakopų tyrimas rekomenduojamas didelės rizikos asmenims (sveikatos priežiūros darbuotojams, esant kontaktams su sergančiais) ir kai kuriose šalyse, kuriose yra dažna BCG vakcinacija (pvz., Saudo Arabijoje). Tai pagerina diagnostikos tikslumą ir sumažina klaidingai teigiamų rezultatų tikimybę.

APIBENDRINIMAS

Iki šiol atlikti tyrimai rodo, kad tiek OTT, tiek GIT prognostinės reikšmės yra ribotos, o jų naudingumas apsiriboja asmenų, kuriems reikalingas profilaktinis gydymas, nustatymu. Tiek OTT, tiek GIT yra priimtini, tačiau netobuli testai ir nė vienas iš jų negali tiksliai atskirti LTI nuo aktyvios tuberkuliozės infekcijos, atskirti reaktyvaciją nuo reinfekcijos arba tiksliai numatyti progresavimą nuo LTI iki aktyvios ligos. LTI diagnozavimui yra kaip papildomas testas, tuberkuliozės diagnozė turi būti nustatoma tikrai remiantis klinikiniais, radiologiniais bei mikrobiologiniais duomenimis.

LITERATŪRA

1. **Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al.** Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(10):1077–88.
2. **Ai JW, Ruan OL, Liu QH, Zhang WH.** Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(2):e10.
3. **Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al.** The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor- α antagonist: a meta-analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol.* 2015; 42(12):2229–37.
4. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al.** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(2):S10–S20.
5. **Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al.** First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1411–9.
6. **Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al.** QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J.* 2009; 33(3):586–93.
7. **BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment.** British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax.* 2005; 60(10):800–5.
8. **Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Usatianowski A, et al.** Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(3):522–8.
9. **Dutta NK, Karakousis PC.** Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78(3):343–71.
10. **Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al.** Corticosteroids and infliximab impair the performance of interferon- γ release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017; 72(10):946–9.
11. **Goletti D, Petrone L, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F, et al.** Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(6):501–12.
12. **Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G.** Performance of the tuberculin skin test and interferon- γ release assays: an update on the accuracy, cut-off stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:24–31.
13. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002152.
14. **Iannone F, Cantini F, Lapadula G.** Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:41–6.
15. **Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al.** Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):111–5.
16. **Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagan B, Gatta L, et al.** Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014; 46(7):547–54.
17. **Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, Butrimienė I, Baranauskaitė A, Nargėla RV, ir kt.** Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(3):187–91.
18. **Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al.** Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16076.
19. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest Res.* 2018; 16(1):4–16.
20. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *Intest Res.* 2018; 16(1):17–25.
21. **Rendon A, Goletti D, Matteelli A.** Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018:381–98.
22. **Shim TS.** Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res.* 2014; 12(1):12–9.
23. **Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al.** The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36(5):1185–206.
24. **US Preventive Services Task Force.** Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 316(9):962–9.
25. **Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al.** Mycobacterial diseases and antitumour necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):37–42.
26. **Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al.** Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1):64–72.
27. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
28. **World Health Organization.** Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
29. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, ir kt.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius; 2018.
30. **Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al.** Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e012567.