

ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ НА T SPOT TB ПРИ ДЕЦА С ЛАТЕНТНА ТУБЕРКУЛОЗНА ИНФЕКЦИЯ

С. Велизарова

Университетска детска клиника по белодробни болести,
СБАЛББ "Света София"

DIAGNOSTIC VALUE OF T SPOT TB IN CHILDREN WITH LATENT TUBERCULOSIS INFECTION

S. Velizarova

University Clinic of Pulmonary Diseases in Children
University Hospital of Pulmonary Diseases, "Sv. Sofia"

Резюме: В Университетската детска клиника за белодробни болести са проучени 38 деца с LTBI. Установено е, че хиперергията при изследване с туберкулинов тест на Манту се увеличава с възрастта – 46,7% на 0-3 години, 73,4% на 4-7-годишна възраст и 93,8% над 8-годишна възраст. T SPOT TB е отрицателен при 80-100% от децата и само при 15,7% е позитивен. Могат да се направят следните изводи. Хиперергията се увеличава синхронно с възрастта, като най-изявена е след 8-годишна възраст. TB SPOT TB е позитивен само при 15,7% от случаите, което показва дискуссионната му роля при деца с ЛТБИ. Негативният резултат на T SPOT TB не е основание за отхвърляне на ЛТБИ. При децата с положителен за туберкулоза T SPOT провеждане на химиопрофилактика е особено важно, тъй като те са по-склонни да развият болестта. Липсва корелационна зависимост между двата теста – $\kappa = 0,055$, което е резултат на многото хиперергични проби, част от които са резултат на кръстосана чувствителност с BCG щама. TST има водеща роля при диагностицирането на ЛТБИ.

Ключови думи: туберкулоза при децата, диагностичен тест за туберкулоза, IGRAs тестове, ЛТБИ

Адрес за кореспонденция: Д-р С. Велизарова, Детска клиника, СБАЛББ „Св. София“, бул. „Акад. Ив. Гешов“ 17, 1606 София, тел. 80-54-299

Summary: In the University Clinic of Pulmonary Diseases in Children – Sofia, there were studied 38 children with LTBI. It was found that hyperergy increases with age – 46,7 were aged 0-3 year, 73,4 – 4-7, and 93,8 – over 8 years. T SPOT TB test was negative in 80-100% of the children. Following conclusions can be made: 1. Hyperergy proportion of TST increases with age, the most prominent are children over 8 years of age. 2. T SPOT TB is dominantly negative in all age groups – 80-100%. 3. Negative T SPOT TB is not an argument for rejection of LTBI. 4. In children with positive T SPOT TB, chemoprophylaxis is especially important, since they are more likely to develop disease. 5. There is no Correlation dependence between both tests – $\kappa = 0.055$. 6. TST has a leading role in the diagnosis of LTBI.

Ключови думи: tuberculosis in children, diagnostic test for TB, IGRAs tests, LTBI

Address for correspondence: S. Velizarova, MD, Child Clinic, Sv. Sofia University Hospital of Pulmonary Diseases, 17 Acad. Iv. Geshlov Blvd., Bg-1606 Sofia, tel. 359 2 80-54-299

Туберкулозата е заболяване, старо почти колкото човешкия род. Независимо от многото нови открития по отношение на туберкулозния причинител, а също и за лечението на заболяването всяка секунда някой в света се инфектира с туберкулоза. Една трета от световното население е инфектирано. Над 8 млн. се разболяват всяка година и между 2-3 млн. умират от туберкулоза.

През 2005-2006 г. се наблюдава 0,6% увеличение на заболяемостта като, 3,1 млн. деца под 15 год. са заразени. Според СЗО 10-20% от всички случаи са при деца.

Почти една трета от хората на земята са инфектирани с туберкулозни бактерии. 5% от тях ще развият заболяването в следващите 5 години, ако не бъдат открити и профилактирани.

Латентната туберкулозна инфекция се състои в персистирането на туберкулозни бактерии в човешкото тяло без признаци на туберкулозно заболяване (Comstock, 1974).

Наблюдава се инфектиране с *M. tuberculosis* и последващо персистиране на витални микобактерии без органна патология или изява на болест (СЗО, 2007 г.).

Откриването на ЛТБИ е от изключително значение както от епидемиологична, така и от клинична гледна точка, защото субклинично протичащата инфекция може да трае от няколко седмици до края на живота.

Целта на настоящото проучване бе да установим ефективността на T SPOT TB при децата с латентна туберкулозна инфекция. Проучването бе финансирано от Медицинския университет – София, по договор № 2/15.07.2008 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

От 09.2007 до 09.2008 г. в Университетската детска клиника по белодробни болести, СБАЛББ „Света София”, бяха лекувани 38 деца с ЛТБИ. Съотношението между момчета и момичета е почти равно. Всички бяха изследвани с клиничния минимум, както и всички останали деца.

Критерии за поставяне на диагнозата бяха:

- Анамнестични данни
- Фамилна анамнеза

- Липса на интоксикационен синдром
- Хиперергична туберкулинова проба на Манту
- Липса на рентгеноморфологични промени.

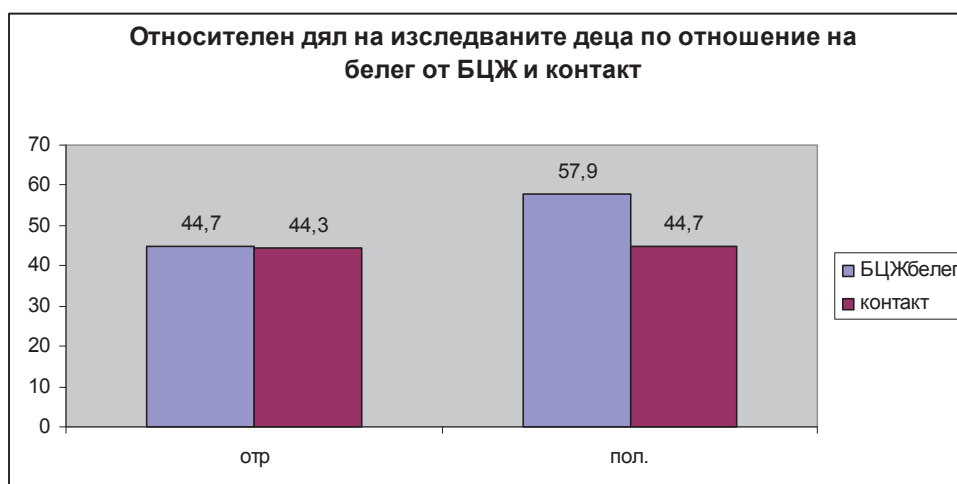
ОБСЪЖДАНЕ

Във възрастта 0-3 год. бяха 39,5%, 4-7 год. – 18,4%, и над 8 год. – 42,1% от децата.

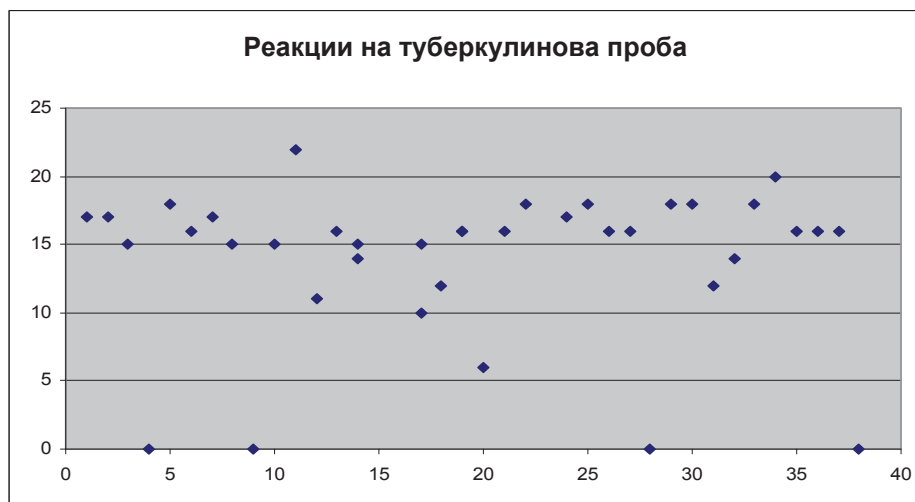
Децата с БЦЖ белег бяха 57,9%. В тази група контактни на туберкулозно болни възрастни бяха 44,7% (фиг. 1).

От изследваните деца само 10,5% реагираха отрицателно на туберкулиновия тест на Манту, 18,4% бяха с нормергични туберкулинови проби и 71,1% бяха хиперергични. Това е естествено, тъй като основният белег за поставяне на тази диагноза е хиперергията (фиг. 2).

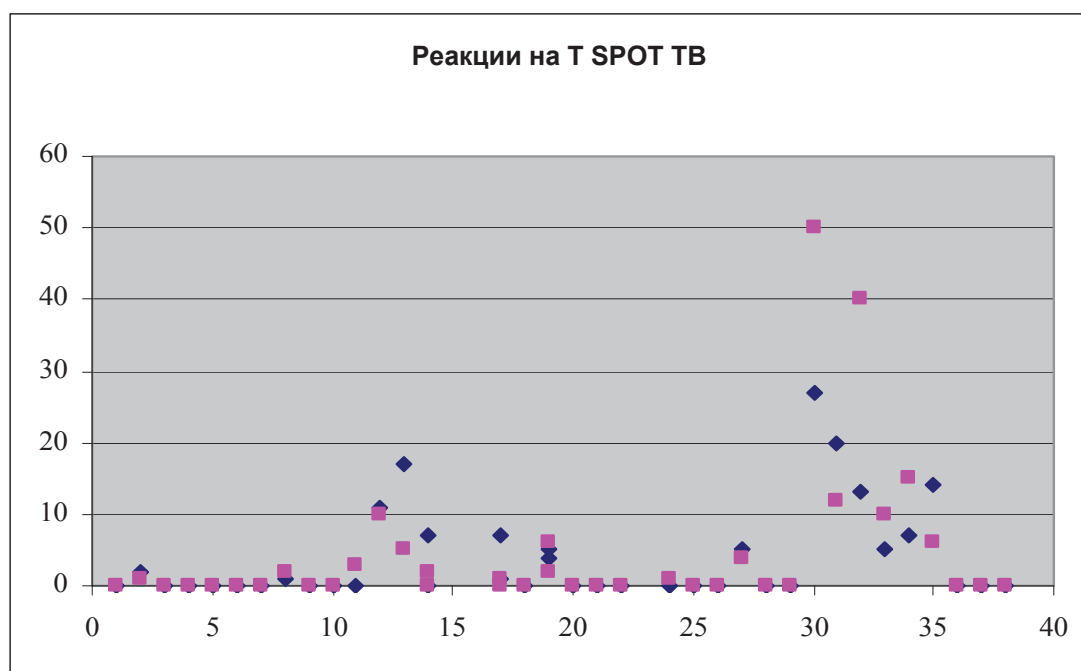
За разлика от TST при T SPOT TB 84,2% са отрицателни и само 15,7% положителни, което отговаря на представените публикации и поставя въпроса за използването на този имунологичен тест точно при тази група деца (фиг. 3).



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

Средната възраст на изследваните деца бе $5,77 \pm 0,67$ (95%CI 4,40-7,14), средната големина на инфилтратата бе $15,65 \pm 2,92\sigma 0,50$ (95%CI 14,63-16,67). Средните стойности на реагиралите спотове при ESAT6 бяха $9,13 \pm 7,37\sigma 1,84$ (95%CI 5,20-13,05) и CFP10 $10,00 \pm 13,93\sigma 3,37$ (95%CI 2,84-17,16) бе в границите на нормата. Нямаше патологични промени и при параклиничните изследвания.

Във възрастта 0-3 год. 13,3% бяха отрицателни, 40% – нормергични, и 46,7% – хиперергични. Както и при болните деца в ранна детска възраст, нормергията и хиперергията са равни. Това отново поставя въпроса за интерпретацията на туберкулиновата проба и за особено внимание при наблюдението им.

От 4 до 7 год. 14,3% бяха отрицателни, 14,3% – нормергични, и 71,4% – хиперергични, което показва, че с нарастване на възрастта реакцията спрямо ППД туберкулина е по-адекватна.

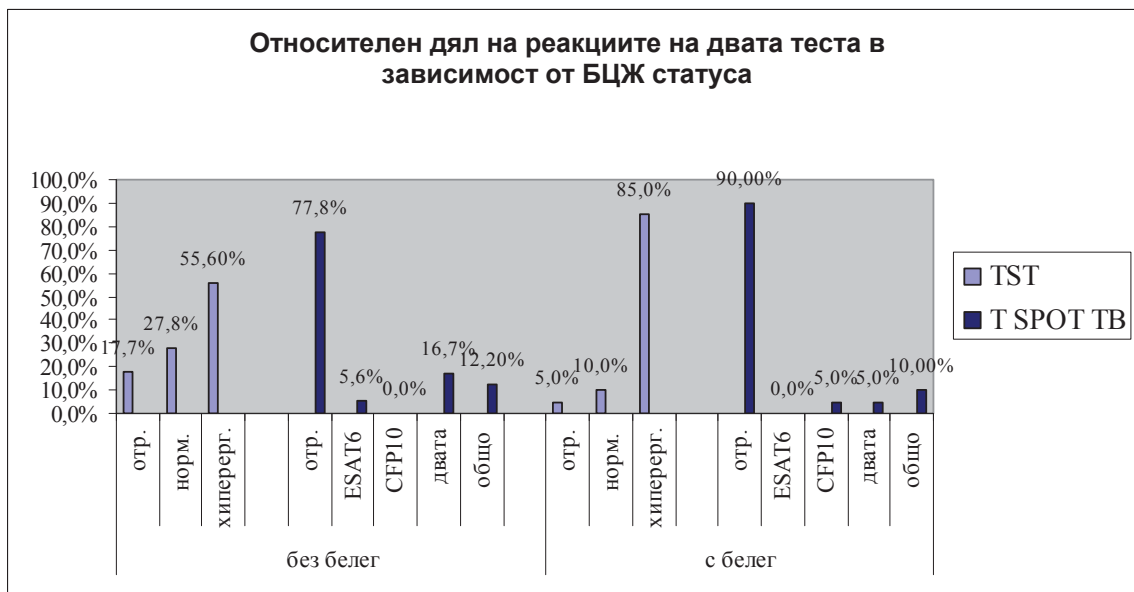
При децата над 8 год. хиперергията е 93,8%, което ясно демонстрира диагностичните възможности на ППД туберкулина при големите деца. Това бе доказано и статистически с Likelihood ratio 11,794-df4-p0,019, което означава изявена зависимост между нарастването на TST с нарастване на възрастта. T SPOT TB е отрицателен във всички възрастови групи между 80-100% (фиг. 4).

При децата с белег от БЦЖ установихме 85% хиперергия срещу 55,3% при децата без белег от БЦЖ. Тук е важно да се интерпретира дали не става въпрос за постваксинална, а не за инфекциозна алергия. Точно обратно, при децата с белег 90% са отрицателни на T SPOT TB, което още веднъж затвърждава мнението, че T SPOT TB може да се използва като маркер за установяване на ЛТБИ. Все още няма убедителни данни, че при хиперергия с отрицателен T SPOT TB може да се отхвърли ЛТБИ. За сметка на това е доказано, че децата с позитивен T SPOT TB развиват туберкулозно заболяване след 3-5 години, ако не се провежда химиопрофилактика (фиг. 5).

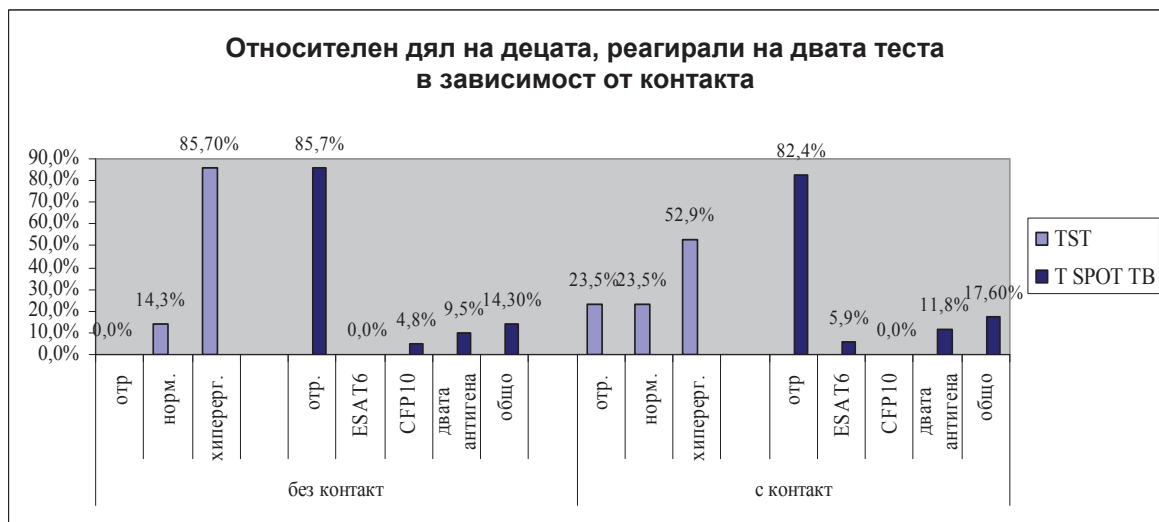
Интересно е, че при контактните деца процентът на хиперергия – 52,9%, е много по-малък от този при неkontaktните – 85,7%. Това може да се обясни с факта, че при всички деца, контактни на туберкулозно болни бацилоотделители, се прави туберкулинов тест, докато другите деца обикновено попадат при нас след предреваксинално изследване. Както се установи, има обратнопропорционална зависимост между контакта и хиперергията, т.е. вероятността за хиперергия е по-голяма при децата без контакт, отколкото при тези с контакт. Това бе доказано и статистически Likelihood ratio 8,325-df2-p0,016. При T SPOT TB не се наблюдава такава зависимост, тъй като мнозинството от децата – 85,7-82,4%, са отрицателни (фиг. 6).



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6

Липсва корелативната зависимост между двете проби – карра 0,055. Процентът на конкорданс е само 28,9%. Всичко, изложено досега, показва, че все още туберкулиновият тест на Манту има водеща роля при поставяне на диагнозата ЛТБИ.

В заключение от изложеното по-горе можем да направим следните изводи:

1. Относителният дял на хиперергичните деца, реагирани на туберкулинов тест на Манту (TST), нараства с възрастта, като най-изявени са над 8-годишна възраст. Това може да се обясни с нарастване на инфицираността синхронно с възрастта и кръстосаната чувствителност между BCG и вирулентните щамове микобактерии.

2. T SPOT TB е позитивен само при 15,7%, което показва, че до този момент позитивните и негативните стойности при IGRA тестовете остават все още неизяснени при децата.

3. При децата с позитивен T SPOT TB провеждането на химиопрофилактика е от особено важно значение, тъй като при тях има по-голяма вероятност за развитие на заболяване.

4. Липсва корелативна зависимост между двата теста – карра – 0,055, най-вече поради позитивните резултати от TST при ваксинирани индивиди.

5. Положителните TST и T SPOT TB при липса на морфологични промени ясно и категорично дефинират ЛТБИ. От друга страна, за изясняване наличието на болест се изисква диагностициране на тези деца в клинична обстановка.

БИБЛИОГРАФИЯ

- Alasdair, R. et al. Comparison of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting active tuberculosis (TB) in children in the UK – a Paediatric TB Network Study. – *BMJ. – Arch. Dis. Childhood*, doi:10.1136/adc.2009.169805.
- American Thoracic Society/Centers for Diseases Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **161**, 2000, S221-247.
- Andersen, P. et al. The prognosis of latent tuberculosis: can disease be predicted? – *Trends Mol. Med.*, **13**, 2007, 175.
- Arend, S. M. et al. Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **175**, 2007, 618-627.
- Bakir, M. et al. Prognostic value of a T cell based interferon-gamma biomarker in child tuberculosis contacts. – *Ann. Intern. Med.*, 2008, № 11, 777-787.
- Balcells, M. E. et al. A comparative study of two different methods for the detection of latent tuberculosis in HIV-positive individuals in Chile. – *Int. J. Infect. Dis.*, **12**, 2008, 645-652.
- Bodenmann, P. et al. Screening for latent tuberculosis infection among undocumented immigrants in Swiss health-care centres; a descriptive exploratory study. – *BMC Infect. Dis.*, **9**, 2009, 34.
- Blumberg, H. M., M. K. Leonard Jr. et R. M. Jasmer. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. – *JAMA*, **293**, 2005, 2776-2784.
- Brodie, D. et al. Use of an Interferon- γ release assay to diagnose latent tuberculosis infection in the foreign-born. – *Chest*, **133**, 2008, 869-874.
- Bua, A. et al. QuantiFERON TB Gold: a new method for latent tuberculosis infection. – *New Microbiol.*, **30**, 2007, 477-480.
- Canadian Tuberculosis Committee. Interferon gamma release assays for latent tuberculosis infection. An Advisory Committee Statement (ACS). – *Can. Commun. Dis. Rep.*, **33**, 2007, 1-18.
- Chapman, A. et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium Tuberculosis-specific T cells. – *AIDS*, **16**, 2002, 2285-2293.
- Chee, C. B. et al. Latent tuberculosis infection treatment and T-cell responses to Mycobacterium tuberculosis-specific antigens. – *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **175**, 2007, № 3, 282-287.
- Comstock, G. W., L. B. Edwards et V. T. Livesay. Tuberculosis morbidity in the U.S. Navy: its distribution and decline. – *Am. Rev. Respir. Dis.*, **110**, 1974, 572-580.
- Matulis, G. et al. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon gamma assay. – *Ann. Rheum. Dis.*, **67**, 2008, 84-90.
- Menzies, D. Using tests for latent tuberculosis infection to diagnose active tuberculosis: can we eat our cake and have it too? – *Ann. Intern. Med.*, **148**, 2008, 398-399.
- World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2007.

Постъпила – 15 март 2010 г.