
Marija Laban¹, Maja Omčikus^{1,2}, Marina Đikić³,
Filip Marković¹, Sead Dalifi¹

LATENTNA TUBERKULOZA – NAJČEŠĆE DILEME ILI KO JE TRAŽIO QUANTIFERON?

Sažetak: Usled sve šire upotrebe imunosupresivne, posebno biološke terapije i epidemije HIV-a, a usled aktivacije latentne tuberkuloze (LTBI), ova, pomalo zaboravljena bolest u zapadnom svetu postaje poslednjih godina veoma aktuelna. Postoji veliki broj kategorija bolesnika koje treba testirati na latentnu tuberkulozu, PPD ili IGRA testovima. Tumačenje ovih testova je veoma delikatno jer se na osnovu njega donosi odluka o sprovođenju terapije latentne tuberkuloze, odnosno hemioprofilaksi. Poslednje dve godine, u toku pandemije kovid-19, ogroman procenat pacijenata primao je visoke doze kortikosteroidne i druge imunosupresivne terapije, te je neophodno u narednom periodu razmišljati i o potencijalnim rizicima koje bi ovi bolesnici mogli imati, u smislu obolevanja od tuberkuloze i potencijalno sprovesti testiranje na LTBI.

Uvod

Mycobacterium tuberculosis (MTB) je uzročnik tuberkuloze (TB) koji preživljava jedino kod čoveka kao domaćina. Gotovo trećina svetske populacije zaražena je bacilom tuberkuloze. Od TB u svetu godišnje oboli oko 10, a umre oko 2 miliona ljudi. Smatra se da je od TB do sada umrlo više ljudi nego od bilo koje druge infektivne bolesti. Tuberkuloza je najčešći uzrok smrti mladih između 15–49 godina u svetu. Otkrićem antituberkulotika sredinom prošlog veka tuberkuloza postaje izlečiva bolest (1). Danas u Evropi zemlje bivšeg SSSR-a imaju najvišu incidencu TB (100/100.000) usled rasplamsavanja epidemije HIV-a. Zbog opšte zdravstvene opasnosti, posebno u siromašnim i zemljama u razvoju, Svetska zdravstvena organizacija je predložila strategiju DOTS (Directly Observed Treatment Short Course), koja podrazumeva lečenje TB prema kratkotrajnom režimu (6 meseci) i pod stalnim nadzorom uzimanja

¹ Marija Laban Lazović, Klinika za pulmologiju, Univerzitetski klinički centar Srbije, e mail: marija.labanlazovic@gmail.com

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³ Urgentni centar, Univerzitetski klinički centar Srbije, Beograd

lekova (2). DOTS strategiju Svetska banka je proglasila najisplativijom investicijom u oblasti zdravstva do sada. Veoma ozbiljan problem u sprečavanju širenja i lečenju TB jeste pojava bacila rezistentnog na lekove. MDR TB (multi-drug resistant TB) je najteža forma tuberkuloze koja se teško i dugotrajno leči, a najčešće je posledica neodgovarajuće primene osnovnih antituberkulotskih lekova. Usled sve šire upotrebe imunosupresivne, posebno biološke terapije i epidemije HIV-a dolazi do aktivacije latentne tuberkuloze (LTBI) i ova, pomalo zaboravljena bolest u zapadnom svetu postaje poslednjih godina ponovo veoma aktuelna.

PPD/IGRA testovi

U cilju potvrde latentne tuberkuloze (LTBI) koriste se i tuberkulinski test (PPD) i specifični imuno- testovi – tzv. IGRA testovi (*Interferon-Gamma Release Assays, Quantiferon*) (3). PPD je jedan od retkih *in vivo* testova koji je stvoren u 19. veku i još uvek je u aktivnoj upotrebi. Predstavlja reakciju kasnog tipa preosetljivosti na koži. Interpretaciju rezultata PPD testa prate brojne kontroverze. Na rezultat testa mogu uticati stanje stresa, alergije, druge infekcije, bolesti limfnih organa, primena kortikosteroida i drugih imunosupresiva i skorašnja infekcija MTB. Rezultat testa tumači se prema veličini induracije na mestu aplikacije tuberkulina 72 h od injekcije, ne posmatra se veličina eritema. Osnovna mana PPD testova je česta pojava lažno negativnih (HIV/AIDS status, primena imunosupresivnih lekova, malnutricija, bolesti limfnih organa) i lažno pozitivnih nalaza (BCG vakcinacija, netuberkulotske mikobakterioze (NTMB)), kao i subjektivnost testa. Do 2001, kada je odobrena upotreba Quantiferona, PPD je bio jedini test za detekciju latentne tuberkuloze. IGRA testovi su zasnovani na imunoenzimskoj ELISA metodi koja detektuje otpuštanje interferona gama (IF gamma) iz T limfocita u svežoj heparinizovanoj krvi senzibilisanih osoba (4). Postoje dve generacije IGRA testova: "Quantiferon TB Gold" i "T- SPOT.TB". Quantiferon TB Gold, koji je u upotrebi u našoj zemlji, meri stvaranje IF gamma nakon inkubacije ispitivanog uzorka krvi (16–24h) sa kompleksom specifičnih antigena M. tuberculosis ELISA tehnikom. Njime se mere ćelijski posredovane imunološke reakcije na antigene koji simuliraju mikobakterijske proteine. Zbog svoje specifičnosti IGRA test je pouzdaniji pokazatelj prisustva latentne tuberkulozne infekcije od tuberkulinskog kožnog testa. Pozitivan IGRA test nije sam po sebi dokaz aktivne tuberkuloze, a latentna tuberkuloza kao forma infekcije može u tom obliku perzistirati čitavog života. Samo se 10% osoba inficiranih MBT u toku života razboli, od čega polovina u prve dve godine nakon infekcije. Oko 90% zaraženih osoba ostaje u fazi latentne infekcije.

IGRA ili Quantiferon test je savremena dijagnostička metoda, sa senzitivnošću i specifičnošću od 98%, po mnogim kriterijumima preciznija od tuberkulinskog testa. Pouzdan je i kod vakcinisanih BCG vakcinom i kod imunokompromitovanih.

Quantiferon test, kao ni PPD, ne može razlikovati aktivnu od latentne TB. Negativni Quantiferon test ne isključuje aktivnu TB, skoro $\frac{1}{4}$ bolesnika sa aktivnom TB ima negativni IGRA test. Razlike PPD i IGRA testa su u načinu izvođenja (PPD *in vivo*, IGRA *in vitro*), objektivnosti tumačenja (PPD subjektivan), brzini dobijanja rezultata (PPD 72h, IGRA 24h) i broju poseta lekaru (za PPD test – dve, za IGRA test – jedna poseta lekaru). SZO ne preporučuje sprovođenje IGRA testa nakon PPD, ukoliko je PPD pozitivan u zemljama sa niskom i umerenom incidencom TB. Pozitivni IGRA test može, mada retko, označavati i infekciju netuberkulotskim mikobakterijama.

U dijagnozi latentne tuberkuloze u našoj zemlji koristi se Quantiferon TB Gold zbog velikog procenta besežirane populacije, iako smernice nalažu da se oba testa mogu koristiti sa istim nivoom pouzdanosti. Ukoliko je nalaz IGRA testa neodređen, a to je najčešće kod imunosuprimiranih ili imunokompromitovanih pacijenata, nema svrhe ponavljati ga. U tom slučaju se LTBI može dokazati samo PPD-om. Quantiferon može biti lažno pozitivan ukoliko se učini tri dana posle PPD-a, te i o tome treba voditi računa.

Aktivna i latentna tuberkuloza

Između aktivne i latentne tuberkuloze postoje bitne razlike. Aktivna TB podrazumeva razmnožavanje bacila tuberkuloze i razvoj aktivne zarazne bolesti, bolesnik ima simptome, patološki radiografski nalaz i pozitivnu mikroskopiju, MGIT i/ili Levenštajn kulturu ili patohistološki nalaz tkiva. Latentna tuberkuloza (LTBI) označava stanje nakon infekcije MBT, gde bacil tuberkuloze miruje i ne razmnožava se. Osoba koja ima LTBI je zaražena, ali ima kompetentan imunski sistem koji sprečava razvoj bolesti, nema simptome, ne postoje radiografske promene u plućima, a uzročnik se ne može dokazati metodom mikobakteriološke kultivacije ili biopsijom. Osoba sa LTBI ne može inficirati druge osobe. Još uvek nije poznato od čega zavisi trajanje latentnog oblika infekcije, kao ni na koji način MTB godinama u inficiranoj osobi živi pritajen i neaktivan. Ipak, uzročnik se iz stanja mirovanja može aktivirati, te osobe sa LTBI imaju povišen rizik od razvoja aktivne postprimarne TB. Aktivacija latentne TB zavisi od virulencije uzročnika, ali mnogo više od stanja domaćina i njegovog imunološkog sistema. Bolesti i stanja kod kojih je olakšan proces aktivacije LTBI su stanja sniženog imuniteta, HIV/ AIDS, primena imunosupresivne terapije (npr. kortikosteroida u dozi od 15mg/dan duže od dve do četiri nedelje), stanja nakon transplantacija organa, maligniteta, bubrežna insuficijencija, posebno bolesnici na hemodijalizi, diabetes mellitus, neuhranjene osobe, kontakti sa osobom koja ima aktivnu TB. Bolesnici koji godinama koriste kortikosteroidnu terapiju, metotreksat, azatioprin, antimalarike, endoksan, ciklosporin, sulfasalazin već samom svojom bolešću su imunokompromitovani. Latentna tuberkuloza je teška za detekciju kod imunosuprimiranih bolesnika (5).

Biolška terapija

Savremena biološka terapija, koja je poslednjih godina standard i prva linija lečenja za mnoge bolesti, kao što su reumatski artritis, ankilozirajući spondilitis, ulcerozni kolitis, Kronova bolest, sistemske bolesti, predstavlja poseban faktor rizika za razvoj aktivne tuberkuloze, najpre putem aktivacije latentne. Zbog toga ovi bolesnici moraju biti redovno evaluirani u smislu procene rizika za LTBI, uz sprovođenje određenih dijagnostičkih metoda i testova u određenim vremenskim intervalima (Rtg snimak pluća, PPD ili IGRA test).

Duže od 15 godina, koliko se primenjuju, jedan od najznačajnijih faktora koji dovođi do reaktivacije latentne tuberkuloze jeste primena lekova iz grupe inhibitora TNF alfa. Inhibitori TNF alfa su vrsta imunomodulatornih bioloških lekova koji se primenjuju kod određenih zapaljenskih i autoimunih bolesti, kao što su reumatski artritis, ankilozirajući spondilitis, psorijaza i inflamatorne bolesti creva. Imunomodularni biološki lekovi imaju sposobnost da menjaju imuni odgovor, a jedno od glavnih neželjenih dejstava njihove primene je povećana sklonost ka infekcijama – pre svega tuberkulozi.

Ovu grupu lekova čine:

1. anti-TNF lekovi (etanercept, infliksimab, adalimumab, certozilumab),
2. antagonisti IL 1 receptora (anakinra),
3. antagonisti IL 6 receptora (tocilizumab),
4. blokatori CD 20 (rituximab),
5. blokatori kostimulatornih signala (abatacept).

Od svih ovih lekova za razvoj aktivne i reaktivaciju LTBI najveći rizik predstavlja upotreba anti-TNF terapije, u okviru koje razlikujemo dve podgrupe lekova:

1. monoklonska antitela koja se vezuju za TNF – „MABOVI“ (infliksimab, adalimumab),
2. fuzioni proteini – „CEPTOVI“ (etanercept).

MABOVI izazivaju znatno veću učestalost razvoja tuberkuloze od CEPTOVA. Tuberkuloza nastaje veoma brzo nakon upotrebe anti-TNF terapije i to, pre svega, kod upotrebe MABOVA (infliksimab, adalimumab), u odnosu na CEPTOVE (etanercept). U slučaju infliximaba TB nastaje oko 90 dana nakon započinjanja upotrebe biološkog leka, što govori da je, najpre, reč o aktivaciji LTBI, a veliki broj osoba kod kojih se ovaj proces dešava je već ranije lečen od tuberkuloze (6). Zbog toga svi pacijenti pre započinjanja anti-TNF terapije moraju biti pažljivo sagledani da bi se sprečila reaktivacija latentne ili razvoj tuberkuloze primenom hemoprofilakse. Ukratko, bolesnici sa autoimunim ili hroničnim zapaljenskim bolestima koji se moraju lečiti biološkim lekovima, a pre svega antagonistima TNF alfa, imaju povišen rizik od TB i to uglavnom mehanizmom reaktivacije latentne TB infekcije (7). Rituximab, kao blokator CD20 receptora, ima značajno niži potencijal za razvoj LTBI u odnosu na druge vrste biološke terapije (8).

Koga treba testirati na LTBI?

Na LTBI treba testirati osobe u bliskom kontaktu sa aktivnom TB, povremenom kontaktu sa visokozaraznom TB, zdravstvene radnike sa rizikom, HIV pozitivne, obolele od AIDS-a, osobe koje imaju patološki nalaz na radiografiji grudnog koša sa apikalnim fibronodularnim promenama tipičnim za bolovale od TB ili silikoze, bolesnike na terapiji inhibitorima TNF alfa ili dugotrajnoj kortikosteroidnoj terapiji (duže od dve do četiri nedelje u dozi od 15 mg/dan), osobe na hemodijalizi (9,10,11). Rutinsko sistematsko testiranje na LTBI kod osoba sa DM, alkoholičara, pušača i pothranjenih se ne preporučuje (3).

Kod bolesnika koji su već lečeni kompletnim režimom zbog aktivne TB nije neophodno primenjivati hemoprofilaksu, osim kada postoji jasan podatak o mogućoj reinfekciji – bliski pouzdan kontakt sa osobom koja je direktno pozitivna i/ili ima aktivnu plućnu TB (12). Ukoliko postoji radiografija grudnog koša sa tipičnim sekvencama ranije lečenog specifičnog procesa u gornjim plućnim poljima neophodno je testiranje na aktivnu TB, najpre mikobakteriološkim metodama kultivacije. Tek nakon odluke pulmologa o isključivanju aktivne tuberkuloze započinje se hemiprofilaksa. Ukoliko na radiografiji grudnog koša postoje fibrozne promene koje mogu ukazivati da postoji spontano izlečeni specifični proces, što se najčešće registruje u gornjim plućnim poljima i plućnim vrhovima indikovano je primeniti terapiju za LTBI. Prisustvo malih kalcifikata u plućnom parenhimu ne zahteva hemoprofilaksu. Ove preporuke odnose se na one kod kojih je u planu primena biološke terapije, a ne na pacijente imunokompromitovane iz drugih razloga (hemoterapijom, diabetes mellitusom, dužom primenom kortikosteroida).

Hemiprofilaksa

Režim hemiprofilakse najčešće podrazumeva šest ili, ređe, devet meseci primene izonijazida. Drugi mogući režim podrazumeva hemiprofilaksu sa dva leka – izonijazid i rifampicin u trajanju od 3 meseca, što se nešto teže podnosi, ali sa dobrim odgovorom. Ista hemiprofilaksa odnosi se i na HIV + pacijente. Neke od poslednjih studija donose zaključke da je i tretman koji podrazumeva četiri meseca primene samo rifampicina podjednako efikasan, bezbedan i jeftiniji od tromesečne kombinacije rifampicin – izonijazid, te da se može primenjivati kao adekvatna, jeftinija i jednostavnija terapija (13). Nakon hemiprofilakse ne preporučuje se kontrola Quantiferona, tj. ne proverava se „da li je LTBI izlečena“.

Pacijenti na biološkoj terapiji moraju da budu redovno kontrolisani na tuberkulozu, u intervalima od 6 meseci, dok bolesnike na anti-TNF terapiji treba kontrolisati na tri meseca (3). Biološka terapija može se uvesti već nakon mesec dana od započinjanja hemiprofilakse i u daljem toku obe terapije primenjuju se paralelno. U slučaju da kod

pacijenta dođe do razvoja TB dok je na biološkoj terapiji, ona se odmah isključuje i rade se testovi rezistencije na MTB. Po završetku lečenja TB ili LTBI biološki lek bi trebalo zameniti. Ako je tuberkuloza aktivna, a biološki lek se mora što pre započeti, uvodi se neposredno po završetku inicijalne faze lečenja. Kod 10–15% pacijenata sa pozitivnim Quantiferon testom naknadnim ispitivanjima bude potvrđena aktivna tuberkuloza. Aktivna tuberkuloza se, posebno kod visokorizičnih grupa i pacijenata na biološkoj terapiji, može razviti i nakon kompletno sprovedene hemioprofilakse.

Zaključak

Prevenција aktivne TB putem prepoznavanja LTBI i hemioprofilakse je osnovna komponenta strategije Svetske zdravstvene organizacije za eliminaciju tuberkuloze (2). Masovna populaciona ispitivanja na LTBI nisu moguća iz ekonomskih i tehničkih razloga, ali je značaj otkrivanja LTBI u rizičnim grupama izuzetno veliki. U današnjim okolnostima smatra se da je rizik od obolevanja od aktivne TB smanjen upravo zahvaljujući otkrivanju i lečenju latentne tuberkuloze. U budućim godinama pokazaće se da li je na procenat LTBI ili aktivne TB uticala neracionalna upotreba kortikosteroida i drugih imunosupresiva, kao i ostalih lekova primenjivanih tokom pandemije kovid-19 i da li će detekcija LTBI i hemioprofilaksa u tim kategorijama biti neophodna.

Literatura

1. Snowden FM. Emerging and reemerging diseases: a historical perspective.
2. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramilo E, Leinhardt C, Dias HM, et al. WHO's new end TB strategy. *Lancet*. 2015; 385(9979): 1799–801.
3. Latentna tuberkuloza – smernice za dijagnostiku latentne tuberkuloze sa primerima iz kliničke prakse. Klinika za pulmologiju Kliničkog centra Srbije, Respiratorno udruženje Srbije, Beograd, 2019.
4. Uputa za upotrebu proizvoda QuantiFERON – TB Gold Plus (QFT – Plus) ELISA.
5. Tubach F, Salmon D, Ravaud P et al. Risk for tuberculosis is higher with antitumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three- year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1884–94.
6. WHO (2018). Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organisation.
7. Schluger, N.W. Challenges of treating latent tuberculosis infection. *Chest*, 2002; 121(6): 1733–5.
8. Liao TL, Lin CH, Chen YM, Chang CL, Chen HH, Chen DY. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with

- Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PloS One*. 2016 Apr 11; 11(4): e0153217. doi:10.1371/journal.pone.0153217.eCollection 2016.
9. American Thoracic Society, Centres for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221–S247.
 10. Nicholas T. Vozoris, Julie Seemangal, Jane Batt. Prevalence, screening and treatment of latent tuberculosis among oral corticosteroid recipients. *European Respiratory Journal*. 2014; 44: 1373–1375. doi: 10.1183/09031936.00076714.
 11. Qumseya BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadornova Y, et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 77–83.
 12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
 13. Mc Clintock AH, Estment M, Mc Kinney CM, Pitney CL, Narita M, Park DR, Dhani-reddy S, Molnar A. Treatment completion for latent tuberculosis infection: a retrospective cohort study comparing 9 months of isoniazid, 4 month of rifampin and 3 months of isoniazid and rifapentine. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 14; 17(1): 146. doi: 10.1186/s12879-017-2245-8.