

*Dagmara Borkowska¹, Zofia Zwolska¹, Beata Broniarek-Samson²,
Dorota Michałowska-Mitczuk³, Ewa Augustynowicz-Kopeć¹

Porównanie testów IGRA i próby tuberkulinowej w rozpoznaniu utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy¹⁾

The use of IGRAs and tuberculin skin test in the diagnosis of latent tuberculosis infection

¹Zakład Mikrobiologii, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. med. Ewa Augustynowicz-Kopeć

²Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Zakładu: mgr Beata Broniarek-Samson

³Przychodnia Przykliniczna, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Kierownik Przychodni: dr med. Dorota Michałowska-Mitczuk

Streszczenie

Wstęp. Jedna trzecia ludności świata jest zakażona *Mycobacterium tuberculosis*. Tak duża populacja zakażonych osób stanowi poważną przeszkodę w nadzorze nad gruźlicą. Ze względu na ryzyko progresji od zakażenia utajonego do aktywnej choroby, identyfikacja osób z LTBI jest kluczowym elementem w programach nadzoru nad gruźlicą.

W Polsce, gdzie cała populacja jest szczepiona BCG istotne jest pytanie, czy dodatni wynik próby tuberkulinowej jest związany z wcześniejszym szczepieniem, czy z istniejącym zakażeniem *M. tuberculosis*. Dlatego poszukuje się nowych metod diagnozujących zakażenie prątkiem gruźlicy w stadium latencji jeszcze przed rozwojem choroby. Obecnie dostępne są dwa testy IGRA do szybkiej diagnostyki LTBI: QuantiFERON-Tb Gold i T-SPOT.TB.

Materiał i metody. Badaniem objęto 78 osób, 25 zdrowych pracowników ochrony zdrowia (grupa wysokiego ryzyka zakażeniem prątkiem gruźlicy) i 53 chorych Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc. Uczestnikom biorącym udział w badaniu wykonano dwa testy interferonowe: T-SPOT.TB, QuantiFERON-TbGold i próbę tuberkulinową TST.

Wyniki. Spośród 78 badanych, u 6 (7,7%) osób stwierdzono pozytywne wyniki wszystkich trzech testów T-SPOT.TB+/QFT-G+/TST+, co sugeruje że mogą być zakażeni prątkiem gruźlicy. W obu analizowanych grupach otrzymano 11 (14,1%) pozytywnych wyników testu T-SPOT.TB, 12 (15,4%) QuantiFERON-TB Gold i 22 (28,2%) TST. Przyjmując za punkt odcięcia średnicę odczynu tuberkulinowego 10 mm, zgodność wyników T-SPOT.TB i TST była wyższa w obu badanych grupach niż obserwowana dla QFT-G i TST. Zgodności pomiędzy testami IGRA była podobna, wynosiła 92% w grupie pracowników ochrony zdrowia HCWs i 88,5% w grupie pacjentów IGiChP.

Wnioski. Wyniki testów IGRA i TST mogą być niezgodne. Nie wszystkie przyczyny niezgodności testów są wytłumaczalne. Rozpoznanie zakażenia prątkiem gruźlicy nie może być oparte na pojedynczym wyniku testu T-SPOT.TB, QFT-G czy TST.

Słowa kluczowe: zakażenie prątkiem gruźlicy, testy IGRA, test tuberkulinowy

Summary

Introduction. One-third of the world's population is infected with *M. tuberculosis*. This large pool of infected individuals poses a major hurdle of tuberculosis control. Due to the risk of progression from latent infection to active disease, identifying persons with latent TB infection is key component of disease elimination.

In Poland, where the entire population is BCG vaccinated, it is important to determine whether a positive tuberculin skin test result is associated with a prior BCG vaccination, or with an existing MTB infection. Therefore looking for new methods of diagnosing MTB infection in a stage of latency before the development of the disease. Currently, there are two interferon-gamma release assays for the rapid diagnosis of latent tuberculosis infection: QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB.

Material and methods. The study included 78 subjects, 25 health care workers (high risk of tuberculosis infection) and 53 patients from the Institute of Tuberculosis and Lung Disease. Of the participants studied performed both interferon- γ release assays: T-SPOT.TB, QuantiFERON-TbGold and a tuberculin skin test TST.

Results. Among 78 subjects, 6 (7.7%) were T-SPOT.TB+/QFT-G+/TST+, suggesting that they might in fact be infected with MTB. In the two analyzed groups showed 11 (14.1%) positive T-SPOT.TB results, 12 (15.4%) QuantiFERON-TB Gold and 22 (28.2%) positive TST results. Using 10 mm or more as a cut-off for TST, concordance between T-SPOT.TB and TST was higher in both study groups than that seen for QFT-G and TST. Concordance between interferon- γ release assays was similar in HCWs (92%) and in patients from the Institute of Tuberculosis and Lung Disease (88.5%).

¹⁾ Praca finansowana ze środków przeznaczonych na działalność statutową Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w ramach planu naukowego – temat nr 1 zadania badawczego nr 21.

Conclusions. The results of IGRAs and TST are discordant. Not all causes of discordances are explicable. The diagnosis of tuberculosis infection cannot be based on a single T-SPOT.TB, QFT-G or TST result.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis* infection, interferon-gamma release assays (IGRAs), tuberculin skin test

WSTĘP

Gruźlica wśród wielu chorób zakaźnych nadal pozostaje jedną z najczęstszych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie (1). Szacuje się, że jedna trzecia ludności jest zakażona *Mycobacterium tuberculosis*, a większość tych zakażeń ma postać utajoną LTBI (*Latent Tuberculosis Infection*) (2). Szczególnie istotna w programach nadzoru nad gruźlicą jest identyfikacja osób z czynną gruźlicą, umożliwiającą wyleczenie chorego i zahamowanie rozprzestrzeniania się choroby. Śledzenie liczby osób z zakażeniem latentnym stanowi również ważny element tego nadzoru (1). Do chwili obecnej głównym narzędziem diagnostycznym w wykrywaniu zakażenia prątkiem gruźlicy była próba tuberkulinowa TST (*Tuberculin Skin Test*), której wyniki mogą być obarczone błędem (3). Niska specyficzność najstarszego z testów diagnostycznych wynika ze składu tuberkuliny, która jest mieszaniną antygenów wspólnych dla prątków chorobotwórczych, szczepu BCG i mykobakterii z grupy MOTT (*Mycobacteria Other Than Tuberculosis*). Do przyczyn niskiej czułości TST zalicza się upośledzenie odpowiedzi immunologicznej typu komórkowego i brak reakcji na tuberkulinę wynikającą z wieku pacjenta i złego stanu jego zdrowia (3, 4). **W diagnostyce zakażenia *M. tuberculosis* coraz powszechniej stosuje się testy interferonowe oparte na antygenach ESAT-6** (*Early Secretory Antigen Target 6*) i CFP 10 (*Culture Filtrated Potein 10 kDa*) (2, 5, 6). Oba białka kodowane są w regionie RD1 genomu *M. tuberculosis*, region ten jest nieobecny u *M. bovis* BCG i prątków środowiskowych, dzięki czemu możliwe jest zmniejszenie liczby wyników fałszywie dodatnich w populacjach szczepionych BCG lub zakażonych większością prątków niegruźliczych za wyjątkiem *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* (7, 8, 9). W Polsce obecnie są dostępne dwa testy IGRA wykrywające zakażenie *M. tuberculosis* z krwi obwodowej badanego: QuantiFERON-Tb Gold (Cellestis, Australia) i T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Wielka Brytania). Zasada działania testów opiera się na ocenie ilości IFN- γ wytwarzanego przez limfocyty T na skutek ich stymulacji antygenami ESAT-6 i CFP 10 metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) – test QuantiFERON-Tb Gold lub metodą ELISpot (*enzym linked immuno-spot assay*) – test T-SPOT.TB (8, 10, 11).

CEL PRACY

Celem pracy, było porównanie wyników badań w kierunku rozpoznania latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy przy użyciu dwóch komercyjnych testów IGRA (*interferon- γ release assay*): T-SPOT.TB, QuantiFERON-Tb Gold i próby tuberkulinowej TST.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 78 osób, które podzielono na dwie grupy: I. 25 zdrowych pracowników ochrony zdrowia – HCWs (*Health Care Workers*) i II. 53 chorych hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc, u których wykluczono aktywną postać gruźlicy na podstawie ujemnych wyników badań mikrobiologicznych.

W analizowanej grupie były 42 kobiety i 36 mężczyzn w wieku od 12 do 70 lat (1 dziecko i 77 dorosłych). Wszyscy szczepieni BCG (tab. 1). Osobom biorącym udział w badaniu wykonano równocześnie testy T-SPOT.TB, QuantiFERON-Tb Gold i próbę tuberkulinową TST. W celu wykonania testów IGRA wszystkim badanym pobrano krew obwodową do odpowiednich probówek zgodnie z zaleceniami producentów testów IGRA i założono próbę tuberkulinową. Za wynik pozytywny testu T-SPOT.TB uznawano co najmniej 6 plam „spots”, czyli 6 limfocytów T wydzielających IFN- γ . Za wynik pozytywny testu QuantiFERON-Tb Gold uznawano poziom IFN- γ \geq 0,35 IU/MI. Próbę tuberkulinową wykonano stosując odmianę tuberkuliny PPD (*purified protein derivative*) – tuberkulinę RT 23 (*renset tuberculin*, 23. seria). Wprowadzono ją śródskórną w dłoniową powierzchnię przedramienia w ilości dwóch jednostek. Wynik odczytano po upływie 48-72 godzin, mierząc średnicę utworzonego nacieku poprzecznie do długiej osi przedramienia. Za wynik dodatni uznawano naciek większy bądź równy 10 mm, zgodnie z europejskimi rekomendacjami. Dla wszystkich 78 osób test TST wykonano w IGiChP. Za wykonanie próby tuberkulinowej i odczyt była odpowiedzialna ta sama osoba. Wśród 53 pacjentów hospitalizowanych w IGiChP, 46 miało podejrzenie gruźlicy i wykonane badania mikrobiologiczne (bakterioskopia, posiew, badanie genetyczne), u pozostałych 7 chorych prowadzono diagnostykę różnicową zmian płucnych. Na badania uzyskano zgodę Komisji Etycznej przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc nr KE-63/2005.

Tabela 1. Charakterystyka analizowanych grup badawczych.

	Pracownicy ochrony zdrowia (HCWs)/wysokie ryzyko zakażenia prątkiem gruźlicy	Chorzy leczeni w IGiChP
n = 78	25	53
wiek w latach	28-70	12-61
dorośli	25	52
dzieci	0	1
K:M płeć	25:0	17:36
szczepienie BCG	25	53

WYNIKI

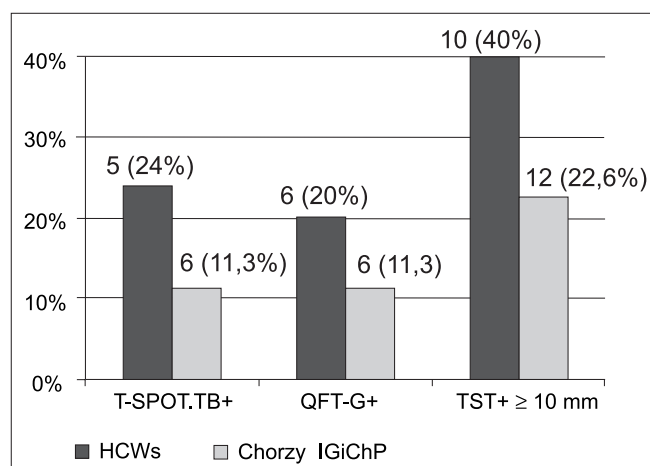
Wyniki TST przedstawiono w dwóch grupach, w zależności od wielkości średnicy nacieku.

Wyniki ujemne < 10 mm stwierdzono u 56. Było to 15 (60%) pracowników ochrony zdrowia (HCWs) i 41 (77,3%) chorych hospitalizowanych w IGiChP. **Wyniki pozytywne przy nacieku ≥ 10 mm stwierdzono u 22 osób.** W grupie HCWs było to 10 (40%) osób, a w grupie chorych leczonych w IGiChP 12 (22,6%) (tab. 2).

Tabela 2. Wyniki testu TST w dwóch analizowanych grupach badawczych.

TST (mm)	HCWs	Chorzy IGiChP
< 10	15 (60%)	41 (77,3%)
≥ 10	10 (40%)	12 (22,6%)
Razem	25	53

W grupie 25 pracowników HCWs stwierdzono 5 (24%) pozytywnych wyników testu T-SPOT.TB, 6 (20%) QuantiFERON-TbGold i 10 (40%) próby tuberkulinowej. W grupie 53 chorych IGiChP było 6 (11,3%) pozytywnych wyników zarówno testu T-SPOT.TB i QuantiFERON-Tb Gold oraz 12 (22,6%) TST. Najwięcej pozytywnych wyników dla trzech porównywanych testów, przy uznaniu za punkt odcięcia nacieku o średnicy 10 mm, dawał test TST. W grupie 25 HCWs zaobserwowano więcej pozytywnych wyników testów IGRA i TST (ryc. 1).



Ryc. 1. Rozkład pozytywnych wyników testów IGRA i TST w dwóch grupach badawczych.

Wśród 25 pracowników ochrony zdrowia (HCWs) u 2 osób wyniki testów IGRA były niezgodne. Niezgodności typu T.SPOT.TB-/QFT-G+ stwierdzono przy ujemnym wyniku TST, a niezgodność typu T.SPOT.TB+/QFT-G- zaobserwowano przy dodatnim wyniku TST. Wśród 4 (16%) osób z T.SPOT.TB+/QFT-G+, 1 (4%) osoba miała negatywny wynik TST, a pozostałe 3 (12%) miały pozytywny wynik TST. W badanej grupie 6 (24%) osób miało pozytywny wynik TST przy T.SPOT.TB-/QFT-G-. Ujemne wyniki wszystkich trzech testów stwierdzono dla 13 (52%) osób z grupy HCWs (tab. 3).

Z grupy 53 chorych leczonych w IGiChP wyłączo- no z analizy 1 osobę z nieokreślonym wynikiem testu QFT-G. W grupie 52 osób, 3 (5,7%) chorych miało pozytywne wyniki wszystkich 3 testów i 38 (73,1%) negatywne. W analizowanej grupie 6 (24%) wyników

testów IGRA było rozbieżnych: 3 T.SPOT.TB-/QFT-G+ i 3 T.SPOT.TB+/QFT-G-. Tylko dwóch z trzech chorych, którzy uzyskali niezgodne wyniki typu T.SPOT.TB-/QFT-G+ miało negatywne wyniki TST. W badanej grupie 5 (9,5%) chorych miało pozytywne wyniki TST przy T.SPOT.TB-/QFT-G- (tab. 3).

Tabela 3. Porównanie wyników testów T-SPOT.TB, QuantiFERON-TB Gold i TST w dwóch grupach badawczych.

	HCWs (n = 25)	Chorzy IGiChP (n = 52)
T-SPOT.TB+/QFT-G+/TST+	3 (12%)	3 (5,7%)
T-SPOT.TB+/QFT-G+/TST-	1 (4%)	0 (0%)
T-SPOT.TB+/QFT-G-/TST+	1 (4%)	3 (5,7%)
T-SPOT.TB+/QFT-G-/TST-	0 (0%)	0 (0%)
T-SPOT.TB-/QFT-G+/TST-	1 (4%)	2 (3,8%)
T-SPOT.TB-/QFT-G-/TST+	6 (24%)	5 (9,5%)
T-SPOT.TB-/QFT-G+/TST+	0 (0%)	1 (1,9%)
T-SPOT.TB-/QFT-G-/TST-	13 (52%)	38 (73,1%)

W tabelach 4 i 5 przedstawiono zgodność wyników testów IGRA i TST. Stwierdzono, że wyniki testów T-SPOT.TB i QFT-G są zgodne w 92% w grupie HCWs i w 88,5% w grupie chorych leczonych w IGiChP. Wyniki TST są w wyższych odsetkach zgodne z wynikami T-SPOT.TB zarówno w grupie HCWs (72%), jak i w grupie chorych IGiChP (90%). W grupie HCWs zgodność testów QFT-G i TST wynosiła 64%, a w grupie chorych IGiChP 80,8% (tab. 4 i 5).

Tabela 4. Zgodność wyników pomiędzy T-SPOT.TB, QFT-G i TST wśród HCWs.

TST, a T-SPOT.TB			Zgodność
T-SPOT.TB	TST pozytywny	TST negatywny	18 (72%)
Pozytywny	4	1	
Negatywny	6	14	
TST, a QFT-G			Zgodność
QFT-G	TST pozytywny	TST negatywny	16 (64%)
Pozytywny	3	2	
Negatywny	7	13	
T-SPOT.TB i QFT-G			Zgodność
T-SPOT.TB	QFT-G pozytywny	QFT-G negatywny	23 (92%)
Pozytywny	4	1	
Negatywny	1	19	

Tabela 5. Zgodność wyników pomiędzy T-SPOT.TB, QFT-G i TST wśród chorych IGiChP.

TST, a T-SPOT.TB			Zgodność
T-SPOT.TB	TST pozytywny	TST negatywny	47(90%)
Pozytywny	6	0	
Negatywny	6	40	
TST, a QFT-G			Zgodność
QFT-G	TST pozytywny	TST negatywny	42(80,8%)
Pozytywny	4	2	
Negatywny	8	38	
T-SPOT.TB i QFT-G			Zgodność
T-SPOT.TB	QFT-G pozytywny	QFT-G negatywny	46 (88,5%)
Pozytywny	3	3	
Negatywny	3	43	

DISKUSJA

W pracy przedstawiono wyniki pierwszego w Polsce porównania trzech testów wykrywających zakażenie prątkiem gruźlicy, dwóch testów IGRA: T-SPOT.TB i QuantiFERON-Tb Gold oraz stosowanej od wielu lat próby tuberkulinowej (TST). Testy wykonane dla 78 osób są wstępem do rozpoczętych przez nas badań dotyczących diagnostyki latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy.

Z danych literaturowych wynika, że w populacjach szczepionych BCG, testy IGRA charakteryzują się wyższą specyficznością (90-99%) niż TST (60%) (3, 12, 13, 14, 15, 16). Wysoka czułość testów (70-97%) wynika z zasady ich działania, która polega na wykrywaniu IFN- γ wydzielanego przez limfocyty T stymulowane specyficznymi antygenami prątka gruźlicy (1, 2, 11, 12, 13, 14, 16, 17). Podobieństwo testów IGRA wynika z wykorzystania tych samych antygenów: ESAT-6 i CFP 10 oraz czasu trwania inkubacji krwi z tymi antygenami (16-20 h) (2, 12, 18). Główne różnice wynikają jednak z techniki pomiaru IFN- γ . W teście T-SPOT.TB wykorzystuje się technikę ELISpot polegającą na zliczaniu komórek limfocytów T wydzielających interferon, które dają obraz ciemnoniebieskich, okrągłych plam (*spots*) na membranie. Każda plama reprezentuje ślad pojedynczej komórki limfocyta T, która odpowiedziała na swoisty antygen produkując cytokinę (10). QFT-G wykorzystuje technikę ELISA do pomiaru stężenia IFN- γ (2, 10, 13). Poza tym testy IGRA są droższe od TST i wymagają odpowiedniego sprzętu laboratoryjnego (13, 19). Zaletą testów jest krótki czas uzyskania wyniku (1-2 dni), możliwość powtarzania testów bez efektu wzmocnienia (*booster*), który występuje w przypadku próby tuberkulinowej i jednorazowa wizyta pacjenta w placówce ochrony zdrowia (13, 18). Porównanie wyników uzyskanych testami IGRA i TST jest ograniczone przez brak złotego standardu w diagnozowaniu ukrytego zakażenia prątkiem gruźlicy (20).

W badaniach własnych wyniki pozytywne testu TST stwierdzono u 22 z 78 osób, co stanowi 28% wszystkich badanych. Zaobserwowano prawie dwukrotnie większy odsetek (40%) pozytywnych wyników TST w grupie 25 pracowników ochrony zdrowia (HCWs) w porównaniu z grupą 53 chorych hospitalizowanych w IGiChP (22,6%). W badaniach własnych za punkt odcięcia TST przyjęto 10 mm, podobnie jak w wielu pracach (1, 20, 21, 22, 23). Tissot i wsp. stwierdzili, że odsetek pozytywnych wyników TST wśród szwajcarskiej grupy HCWs wynosił 27% i był niewiele niższy, gdy za punkt odcięcia przyjęto 5 mm (21), a wśród norweskich HCWs wynosił 11% (22). Barsegian i wsp. stwierdzili, że wśród niemieckiej grupy HCWs odsetek pozytywnych wyników TST wynosił 34%. Odsetek pozytywnych wyników TST autorzy ww. analizy tłumaczą immunizacją personelu różnymi szczepami prątków niegruźliczych i wpływem wcześniejszego szczepienia BCG, które w tych krajach, tak jak w Polsce jest powszechne (15).

W badaniach własnych stwierdzono niezgodności pomiędzy wynikami testów T-SPOT.TB, QFT-G i TST, które przedstawiono w tabeli 3. Lee i wsp.

analizując wyniki testów IGRA i TST, stwierdzili że niezgodność typu QFT-G+/T.SPOT.TB+/TST- może być związana z obniżoną odpornością pacjentów i brakiem reakcji na tuberkulinę. Lalvani i wsp. sugerują, że problemem jest punkt odcięcia IGRA, od którego zależy czułość badania. Istotne jest to, że testy IGRA wykrywają świeże zakażenie prątkiem, za które odpowiedzialne są limfocyty T efektorowe, a w przypadku TST limfocyty T pamięci, które nie zostały jeszcze pobudzone do produkcji IFN- γ (6, 11, 13). Na niezgodność typu QFT-G-/T.SPOT.TB-/TST+ może mieć wpływ wcześniejsze szczepienie BCG i immunizacja niegruźliczymi prątkami (2).

Cehovin i wsp. zasugerowali, że zbyt krótki czas inkubacji krwi z antygenami prątka w czasie wykonywania testów IGRA może mieć wpływ na ujemne wyniki testów. W swoich badaniach wydłużyli czas inkubacji krwi z antygenami w teście QFT-G i początkowo ujemny wynik stał się dodatni. Zaobserwowali również niezgodności między testami IGRA. Niezgodność typu QFT-G+/T.SPOT.TB-/TST- sugeruje, że test QFT-G może dawać fałszywie pozytywne wyniki, natomiast rozbieżności typu QFT-G-/T.SPOT.TB+/TST- lub TST+ jest niezrozumiała (24). Możliwym wyjaśnieniem jest to, że test T-SPOT.TB daje wyniki fałszywie dodatnie lub że badani pacjenci byli długotrwale zakażeni *M. tuberculosis* lub innymi prątkami zawierającymi w swoim genomie region RD1 (2). W badaniach własnych stwierdzono większość z opisanych niezgodności oprócz T-SPOT.TB+/QFT-G-/TST-. Z przeglądu literatury wynika, że poziom niezgodności zależy od przyjętego punktu odcięcia zarówno testów IGRA, jak i TST. Przedstawione problemy związane ze zgodnością testów mogą być rozwiązane wyłącznie przez dalsze obserwacje dużych i różnorodnych populacji ludzi poddanych badaniom w kierunku wykrycia latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy.

W naszej pracy analizowano również zgodność wyników pomiędzy poszczególnymi parami testów. Większy odsetek zgodnych wyników testów TST i T-SPOT.TB zaobserwowano zarówno w grupie HCWs (72%), jak i w grupie chorych IGiChP (90%). Zgodność QFT-G i TST wynosiła odpowiednio w zależności od analizowanej grupy 64 i 80,8%. Dominguez i wsp. badali zgodność testów IGRA i TST w różnych grupach chorych i stwierdzili, że wśród szczepionych BCG i podejrzanych o LTBI zgodność pomiędzy T-SPOT.TB i TST wynosiła 74,3%, pomiędzy QFT i TST 66,3%, a pomiędzy testami IGRA 86% (14). Ten procentowy rozkład jest podobny jak w prezentowanych przez nas badaniach. Stefan i wsp. porównywali zgodność 3 testów w grupie dzieci z chorobami nowotworowymi. Stwierdzili najwyższą zgodność wyników pomiędzy testami IGRA, kolejno QFT i TST, a najniższą pomiędzy T-SPOT.TB i TST. Największy odsetek pozytywnych wyników potwierdzających LTBI wśród dzieci uzyskano za pomocą testu T-SPOT.TB (20). Potwierdza to wcześniejsze obserwacje, które wykazały większą czułość T-SPOT.TB w niektórych subpo-

pułacjach np. dzieci i pacjentów w immunosupresji (17). Bienek i wsp. stwierdzili ogólną zgodność testów T-SPOT.TB i TST na poziomie 98,2% analizując grupy o niskim i nieokreślonym ryzyku LTBI (3). Leung i wsp. stwierdzili zgodność pomiędzy T-SPOT.TB i TST przy średnicy odczynu ≥ 10 mm 76,9% (25). Ewer i wsp. diagnozując LTBI w grupie uczniów w wieku od 10-15 lat stwierdzili 89% zgodność wyników. Stwierdzili, że pozytywne wyniki TST były znacznie częstsze wśród szczepionych niż nie szczepionych uczniów, podczas gdy szczepienie nie miało wpływu na wyniki T-SPOT.TB (4). Nienhaus i wsp. porównali rezultaty uzyskane testem QFT i TST wśród urodzonych w Niemczech, młodszych niż 40 lat i nie szczepionych BCG osób. Ogólną zgodność testów stwierdzili na poziomie 95,6% przy punkcie odcięcia TST równym 10 mm (26). Weinfurter i wsp. porównywali zgodność wyników QFT i TST wśród grup wysokiego ryzyka zakażenia *M. tuberculosis* (bezdolni, zarażeni wirusem HIV) i stwierdzili 86,7% zgodność wyników (27). Mazurek i wsp. analizowali zgodność testów IGRA z TST wśród osób z różnym stopniem ryzyka zakażenia prątkiem gruźlicy oraz u osób z podejrzeniem aktywnej gruźlicy. Ogólna zgodność pomiędzy TST i IGRA wynosiła 83,1% (19). W badaniach własnych

zgodności pomiędzy testami IGRA (T-SPOT.TB i QFT-G) była wyższa w grupie pracowników ochrony zdrowia (92%) niż wśród chorych hospitalizowanych w IGiChP (88,5%), którzy mieli wykluczoną aktywną postać gruźlicy na podstawie ujemnych wyników badań mikrobiologicznych.

WNIOSKI

1. Stwierdzono wysoką zgodność wyniki testów IGRA w obu grupach badawczych 92 i 88,5%.
2. Stwierdzono wyższą zgodność pomiędzy wynikami testów TST i T-SPOT.TB zarówno w grupie HCWs 72%, jak i w grupie chorych hospitalizowanych w IGiChP 90%. Zgodność pomiędzy wynikami TST i QuantFERON-Tb Gold wynosiła odpowiednio 64 i 80,8%.
3. Z przeprowadzonej analizy wynika, że rozpoznanie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy nie może opierać się jedynie na pojedynczym wyniku testu IGRA lub TST. Wyniki testów stwierdzających LTBI mogą być niezgodne. Na obecnym poziomie wiedzy nie wszystkie przyczyny niezgodności wyników pomiędzy testami są wytłumaczalne. W przypadku wyników niezgodnych należy powtórzyć badanie.

PIŚMIENNICTWO

1. Kang YA, Lee HW, Hwang SS et al.: Usefulness of whole-blood interferon- γ assay and interferon- γ enzyme-linked immunospot assay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis. *Chest* 2007; 132: 959-965.
2. Lee JY, Choi HJ, Park I-N et al.: Comparison of two commercial interferon- γ assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006; 28: 24-30.
3. Bienek DR, Chang KG: Evaluation of a interferon-gamma release assay, T-SPOT.TB in a population with a low prevalence of tuberculosis. *INT J Tuberc Lung Dis* 2009; 13 (11): 1416-1421.
4. Ewer K, Deeks J, Alvarez L et al.: Comparison of T-cell-based assay with tuberculin skin test for diagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection in a school tuberculosis outbreak. *The Lancet* 2003; 361: 1168-1173.
5. Demkow U: Diagnostyka immunologiczna zakażenia prątkiem gruźlicy u dzieci Ziolkowski J: Gruźlica dziecięca. Borgis, Warszawa 2010; 91-93.
6. Kim H-J, Yoon HJ, Park KU et al.: The impact of previous tuberculosis history on T-SPOT.TB interferon-gamma release assay results. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (4): 510-516.
7. Pai M, Riley LW, Colford Jr JM: Interferon-g assay in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 761-776.
8. Lalvani A: Counting antigen-specific T cells: a new approach for monitoring response to tuberculosis treatment? *CID* 2004; 38: 757-759.
9. van Pinxteren LAH, Ravn R, Agger EM et al.: Diagnosis of tuberculosis based on the two specific antigens ESAT-6 and CFP 10. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000; 7 (2): 1550-160.
10. van Leeuwen RML, Bossinka WJ, Thijsen SFT: Exclusion of active *Mycobacterium tuberculosis* complex infection with the T-SPOT.TB assay. *Eur Respir J* 2007; 29: 605-607.
11. Lalvani A: Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century. New tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898-1906.
12. Richeldi L: An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 736-742.
13. Pai M, Kalantri S, Dheda K: New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 3: 413-422.
14. Dominguez J, Ruiz-Manzano J, Souza-Galvao M et al.: Comparison of two commercially available gamma interferon blood tests for immunodiagnosis of tuberculosis. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 15 (1): 168-171.
15. Barsegian V, Mathias KD, Wrighton-Smith P et al.: Prevalence of latent tuberculosis infection in German radiologists. *J Hosp Infect* 2008; 1-8.
16. Walsh MC, Camerlin AJ, Miles R et al.: The sensitivity of interferon-gamma release assays is not compromised in tuberculosis patients with diabetes. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (2): 179-184.
17. Ferrara G, Losi M, D'Amico R et al.: Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *The Lancet* 2006; 367: 1328-1334.
18. Diel R, Lodenkemper R, Nienhaus A: Evidence-based comparison of commercial interferon- γ release assays for detecting active TB. A metaanalysis. *Chest* 2010; 137 (4): 952-968.
19. Mazurek GH, LoBue PA, Daley Ch.L et al.: Comparison of a whole-blood interferon- γ assay with tuberculin skin testing for detecting latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *JAMA* 2001; 286: 1740-1747.
20. Stefan DC, Dippenaar A, Detjen AK et al.: Interferon-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in children with cancer. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 6: 689-694.

21. Tissiot F, Zanetti G, Francioli P et al.: Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 211-217.
22. Storla DG, Kristiansen I, Oftung F et al.: Use of interferon gamma-based assay to diagnose tuberculosis infection in health care workers after short term exposure. *BMC Infect Dis* 2009; 9: 60.
23. Borkowska D, Zwolska Z, Augustynowicz-Kopeć E et al.: Interferonowy test T-SPOT.TB w diagnostyce latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79 (4): 264-271.
24. Cehovin A, Cliff JM, Hill PC et al.: Extended culture enhances sensitivity of a gamma interferon assay for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14 (6): 796-798.
25. Leung ChCh, Yam WCh, Yew WW et al.: T-SPOT.TB outperforms tuberculin skin test in predicting tuberculosis disease. *AJRCCM* 2010; 182: 834-840.
26. Nienhaus A, Schablon A, Diel R: Interferon-gamma release assay for the diagnosis of latent TB infection – analysis of discordant results when compared to the tuberculin skin test. *PLoS One* 2008; 7: e2665.
27. Weinfurter P, Blumberg HM, Goldbaum G et al.: Predictors of discordant tuberculin skin test and QuantiFERON-TB Gold In-Tube results in various high-risk groups. *INT J Tuberc Lung Dis* 2011; 15 (8): 1056-1061.

otrzymano/received: 18.08.2011
zaakceptowano/accepted: 14.09.2011

Adres/address:
*Dagmara Borkowska
Zakład Mikrobiologii, IGIChP
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel.: (22) 431-21-61, tel./fax: (22) 431-21-82
e-mail: dagaborko@interia.pl