

©Borgis

*Anna Kempisty, Jan Kuś

Co oznacza dodatni wynik odczynu tuberkulinowego u chorych na sarkoidozę? – dylematy klinicysty

What does positive tuberculin skin test mean in sarcoidosis patients? – clinician's dilemmas

I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Słowa kluczowe

sarkoidoza, odczyn tuberkulinowy, zakażenie prątkiem gruźlicy

Keywords

sarcoidosis, tuberculin skin test, *M. tuberculosis* infection

Streszczenie

Wstęp. U chorych na sarkoidozę obserwuje się częściowe lub całkowite osłabienie reaktywności po śródskórnym podaniu tuberkuliny, co wyraża się u większości chorych ujemnym wynikiem odczynu tuberkulinowego (OT). U niektórych chorych na sarkoidozę nie stwierdza się upośledzonej reakcji na tuberkulinę. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne.

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania dodatniego OT u chorych na sarkoidozę wielokrotnie w przeszłości szczepionych przeciwko gruźlicy. Na podstawie uzyskanych wyników dyskutowano problemy w interpretacji dodatniego wyniku OT w tej grupie chorych w kontekście wybranych parametrów demograficznych i klinicznych.

Materiał i metody. W badaniu uczestniczyło 151 chorych na sarkoidozę, w wieku $38 \pm 10,3$ roku, nigdy nieleczonych. OT wykonano techniką Mantoux z zastosowaniem 2 j tuberkuliny PPD RT 23. Wyniki OT w zależności od wybranych parametrów demograficznych i klinicznych analizowano dla 3 punktów odcięcia dla wyniku dodatniego: ≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm.

Wyniki. Odsetek dodatnich wyników OT wynosił 21,8, 10,6 oraz 6%, odpowiednio dla punktów odcięcia: ≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm. Chorzy z dodatnim wynikiem OT byli młodsi od tych z ujemnym wynikiem OT, ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej. Dla punktu odcięcia 5 mm i więcej wykazano zależność istotną statystycznie pomiędzy dodatnim wynikiem OT a płcią, stadiem sarkoidozy, obecnością zespołu Löfgrena. Nie wykazano zależności pomiędzy wynikiem OT a czasem trwania sarkoidozy i wywiadem ekspozycji na gruźlicę dla żadnego punktu odcięcia.

Wnioski. Dylematy interpretacyjne dodatnich wyników OT uzasadniają potrzebę oceny tej grupy chorych za pomocą bardziej swoistych dla zakażenia prątkiem gruźlicy testów.

Summary

Introduction. There is tuberculin anergy in sarcoidosis, and most patients have negative tuberculin skin test (TST). There is a group of sarcoidosis patients with positive TST. The mechanism of this phenomenon is not clear.

Aim. The aim of this study was to assess the rate of positive tuberculin skin test in sarcoidosis patients formerly BCG vaccinated. Difficulties in interpretation of positive TST results were discussed.

Material and methods. 151 patients, mean age 38 ± 10.3 , treatment naive, with newly diagnosed pulmonary sarcoidosis were enrolled in this study. TST was done according to the Mantoux technique with 2 IU of PPD RT 23. Relationship between TST results (cut off 5, 10, 15 mm) and selected demographic data and clinical parameters of sarcoidosis were analysed.

Results. Positive TST rate was 21.8, 10.6 and 6% for cut off 5, 10, 15 mm, respectively. The group with positive TST results was younger compared to the group with negative TST results, however the difference was not statistically significant. For cut off 5 mm and more, there was statistically significant relationship between TST result and gender, and sarcoidosis parameters such as the radiologic stage, the presence of Löfgren's syndrome. There was no statistically significant relationship between TST results and duration of sarcoidosis and exposure to tuberculosis, for any cut off.

Conclusions. Because of interpretation dilemmas of positive skin test results in sarcoidosis patients, more specific tests for *M. tuberculosis* infection should be used.

Adres/address:

*Anna Kempisty
I Klinika Chorób Płuc
Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc
ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa
tel. +48 (22) 431-21-47
fax +48 (22) 431-24-43
a.kempisty@igichp.edu.pl

WSTĘP

U chorych na sarkoidozę obserwuje się częściowe lub całkowite osłabienie reaktywności po śródskórnym podaniu tuberkuliny. Mechanizm skórnej anergii tuberkulinowej w sarkoidozie nie jest do końca poznany. Najczęściej przypisywany jest zjawisku przesunięcia puli limfocytów T CD4⁺ do miejsc ziarniniakowego zapalenia. Wydzielają one w miejscach swej koncentracji limfokiny, powodujące chemotaksję komórek jednojądrzastych (monocyty, makrofagi) w tym samym kierunku. Konsekwencją tej migracji jest względny niedobór CD4⁺ we krwi obwodowej i proporcjonalnie zwiększenie liczby CD8⁺. We krwi obwodowej dochodzi do zmniejszenia indeksu CD4⁺/CD8⁺. Zaburzenie równowagi pomiędzy dwoma frakcjami limfocytów we krwi obwodowej na korzyść supresorowych limfocytów CD8⁺ także może mieć wpływ na zmniejszenie obwodowej odczynowości immunologicznej. Zwraca się też uwagę na rolę limfocytów CD25^{bright}FoxP3⁺, subpopulację limfocytów CD4⁺ o właściwościach komórek regulatorowych, które wpływają hamująco na produkcję IL-2 i silnie hamują proliferację limfocytów CD4⁺CD25⁻ (1). Anergia może być też spowodowana zaburzeniem na etapie prezentacji antygeny. Mathew i wsp. znaleźli zależność pomiędzy zmniejszoną *in vitro* funkcją pochodzących ze szpiku komórek dendrytycznych a anergią na antygen *Candida* (2). Istnieją także przesłanki, że podwyższone stężenie IL-10 i witaminy D₃ we krwi obwodowej chorych na sarkoidozę może także mieć związek z anergią obwodową (3).

Odczyn tuberkulinowy (OT) ma swoją ugruntowaną pozycję w diagnostyce sarkoidozy. Rekomendacje American Thoracic Society, European Respiratory Society i World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (ATS/ERS/WASOG) umieściły go wśród 10 ważnych badań we wstępnej ocenie chorego podejrzanego o sarkoidozę (4). Dokument ten nie precyzuje wielu wątpliwości związanych z interpretacją otrzymanego wyniku badania w tej grupie chorych.

Rola OT u chorych na sarkoidozę nie jest jednoznaczna. Ujemny wynik OT, występujący u większości chorych na sarkoidozę, spełnia pomocniczą rolę w rozpoznawaniu sarkoidozy. Dla tego celu najwyższą swoistość i czułość, jak wynika z badania Gupty i wsp., ma wynik 0 mm, czyli brak nacieku (5). Niektórzy uważają, że ujemny OT wyklucza obecność zakażenia prątkiem gruźlicy. Nie jest to prawdą, ponieważ część chorych na aktywną gruźlicę ma ujemny wynik OT.

U niektórych chorych na sarkoidozę nie stwierdza się upośledzonej reakcji na tuberkulinę. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne.

CEL PRACY

Celem tego badania była ocena częstości występowania dodatniego odczynu tuberkulinowego u chorych na sarkoidozę w populacji powszechnie i wielokrotnie szczepionej przeciwko gruźlicy. Na podstawie uzyskanych wyników dyskutowano problemy w interpretacji dodatniego wyniku odczynu tuberkulinowego w tej grupie chorych w kontekście wybranych parametrów demograficznych i klinicznych.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana

Do badania zakwalifikowano 151 chorych hospitalizowanych w I Klinice Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Warszawie pomiędzy październikiem 2005 a grudniem 2011 roku, u których w wyniku przeprowadzonych badań diagnostycznych rozpoznano, zgodnie z obowiązującymi wytycznymi ATS/ERS/WASOG z 1999 roku (4), sarkoidozę w stadium I-IV.

Wszyscy uczestnicy badania zostali zapoznani z celem badania i wyrazili świadomą pisemną zgodę na udział w nim. Badanie zostało zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc.

Szczegółowy proces kwalifikacji do badania przedstawiono we wcześniejszej publikacji (6).

Metodyka badania

Wszystkim uczestnikom badania wykonywano OT metodą Mantoux z zastosowaniem 2 jednostek tuberkuliny PPD RT 23. Dodatkowo zbierano dane kliniczne uwzględniające: dane demograficzne (wiek, płeć), dane dotyczące ekspozycji na gruźlicę (wywiady dotyczące kontaktu z chorym na gruźlicę lub przebytej w przeszłości gruźlicy) oraz dane dotyczące przebiegu choroby (stadium sarkoidozy, obecność zespołu Löfgrena, czas trwania choroby).

Do wykonania odczynu tuberkulinowego zastosowano zarejestrowaną w Polsce tuberkulinę PPD RT 23 wyprodukowaną przez Instytut Surowic i Szczepionek w Kopenhadze. Badanie wykonywali pielęgniarka lub pielęgniarka po specjalistycznym kursie w zakresie szczepień ochronnych, zgodnie z procedurą opracowaną w IGiChP. Po 72 ± 8 godzinach osoba wykonująca OT odczytywała wynik mierząc średnicę nacieku za pomocą przezroczystej linijki przykładanej poprzecznie do osi długiej przedramienia. W przypadku braku nacieku wynik zapisywano jako ujemny. W pozostałych przypadkach wynik zapisywano w milimetrach. Przyjęto zasadę, że w przypadku ujemnego OT badanie nie będzie powtarzane celem wywołania efektu wzmocnienia („booster phenomenon”).

Nie dokonywano oceny statusu szczepienia BCG poprzez sprawdzanie obecności blizny. *A priori* przyjęto, że wszyscy uczestnicy badania byli w przeszłości szczepieni przeciwko gruźlicy, zgodnie z obowiązującym wówczas prawem.

Analiza statystyczna

Wyniki badania opracowano za pomocą komercyjnego programu do analizy statystycznej STATISTICA, wersja 9 firmy StatSoft Polska.

Wyniki opisowe przedstawiono, w przypadku danych ilościowych, jako średnie i odchylenia standardowe, a w przypadku danych jakościowych – za pomocą liczebności oraz odsetek.

Wyniki OT w zależności od wybranych parametrów demograficznych i klinicznych analizowano

jako wartości binarne. Stosowano 3 punkty odcięcia dla wyniku dodatniego: ≥ 5 mm, ≥ 10 mm, ≥ 15 mm.

W przypadku zmiennych jakościowych i binarnych zastosowano, w zależności od liczebności oczekiwanych, test chi-kwadrat lub jego modyfikacje (chi-kwadrat, V-kwadrat). W przypadku pozostałych zmiennych zastosowano test Manna-Whitneya.

Wartość $p < 0,05$ przyjęto jako statystycznie istotną.

WYNIKI

Charakterystyka grupy badanej

Badaną grupę 151 chorych na sarkoidozę stanowiło 97 mężczyzn (64,2%) i 54 kobiety (35,8%). Średnia wieku w grupie badanej wynosiła $38 \pm 10,3$ roku. Rozpoznanie sarkoidozy postawiono w 32 przypadkach (21,9%) w oparciu o obecność zespołu Löfgrena, u pozostałych 119 chorych (78,1%) uzyskano potwierdzenie histopatologiczne. Jeden chory na sarkoidozę, u którego uzyskano potwierdzenie histopatologiczne, miał także zespół Löfgrena. Sarkoidozę w stadium I stwierdzono u 71 chorych (47%), w stadium II – u 72 chorych (47,8%), w stadium III – u 4 chorych (2,6%) i w stadium IV – u 4 chorych (2,6%). Czas od początku choroby do rozpoznania wynosił od 0,25 do 60 miesięcy. Wszyscy chorzy mieli ujemny wynik badania AFB oraz ujemny wynik posiewów w kierunku grzybcicy płwociny, wydzieliny oskrzelowej lub wycinka tkankowego. 16 chorych (10,6%) podawało w wywiadach kontakt z chorym na gruźlicę. W pozostałych 135 przypadkach (89,4%) nie stwierdzono ekspozycji na gruźlicę. Żaden chory w grupie badanej nie chorował w przeszłości na gruźlicę. Czas obserwacji chorych wynosił średnio 14,8 miesiąca. Żaden z badanych w tym czasie nie zachorował na gruźlicę. Szczegółową charakterystykę kliniczną grupy badanej przedstawiono we wcześniejszej publikacji (6).

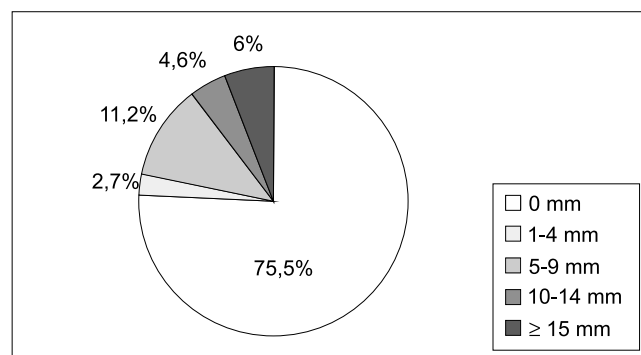
Wyniki OT

Zakres wyników OT w grupie badanej wynosił od 0 mm do 23 mm, średnio $2,5 \pm 5,2$ mm. U 114/151 (75,5%) chorych na sarkoidozę nie stwierdzono żadnego nacieku w miejscu wstrzyknięcia tuberkuliny (OT = 0 mm). U 37/151 (24,5%) badanych stwierdzono nacieki różny od 0 mm. 4 wyniki OT mieściły się w zakresie nacieku 1-4 mm, 17 wyników OT było w zakresie 5-9 mm, 7 wyników w zakresie 10-14 mm, a pozostałe 9 wyników było powyżej lub równe 15 mm. Rozkład wyników OT w zależności od wielkości nacieku przedstawiono na rycinie 1.

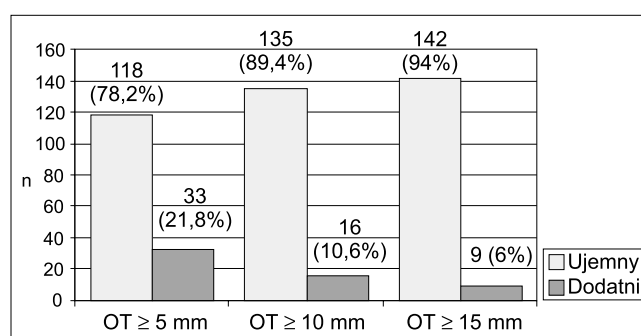
W dalszej analizie posługiwano się pojęciami ujemnego i dodatniego OT. Stosowano 3 punkty odcięcia dla dodatniego OT: ≥ 5 mm, ≥ 10 mm oraz ≥ 15 mm.

Przyjmując za punkt odcięcia OT ≥ 10 mm, dodatni wynik stwierdzono u 16 (10,6%) chorych na sarkoidozę. Jeżeli zmniejszono punkt odcięcia OT ≥ 5 mm, liczba chorych z dodatnim wynikiem podwoiła się (21,8%). Natomiast, gdy zastosowano punkt odcięcia OT ≥ 15 mm, odsetek dodatnich wyników wynosił 6%. Graficzny roz-

kład ujemnych i dodatnich wyników OT przedstawiono na rycinie 2.



Ryc. 1. Wyniki OT w grupie badanej w zależności od wielkości nacieku



Ryc. 2. Wyniki OT w zależności od punktów odcięcia 5, 10, 15 mm

Następnie analizowano wyniki OT w zależności od wybranych danych demograficznych i klinicznych.

Nie wykryto statystycznie istotnej zależności pomiędzy wynikiem OT a wiekiem, niezależnie od przyjętego punktu odcięcia OT ($p = 0,2310$ dla 5 mm, $p = 0,8966$ dla 10 mm, $p = 0,6094$ dla 15 mm; test Manna-Whitneya). Niemniej jednak chorzy na sarkoidozę, u których stwierdzono dodatni wynik OT, byli nieznacznie młodsi od tych z ujemnym wynikiem OT (tab. 1).

Zależność pomiędzy wynikiem OT a płcią stwierdzono jedynie przy punkcie odcięcia OT ≥ 5 mm (tab. 2). Dodatni wynik OT stwierdzono u 35,4% kobiet i tylko u 14,4% mężczyzn. Różnica ta była statystycznie istotna ($p = 0,0031$, test chi-kwadrat). Przy pozostałych punktach odcięcia OT także zaobserwowano większy odsetek kobiet niż mężczyzn z dodatnim wynikiem OT, ale różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,2104$ dla 10 mm, test V-kwadrat; $p = 0,9630$ dla 15 mm, test chi-kwadrat z poprawką Yatesa).

Następnie przeprowadzono analizę wyników OT w zależności od stadium sarkoidozy (tab. 3) i obecności zespołu Löfgrena (tab. 4).

Tabela 1. Wynik OT w zależności od wieku

Punkt odcięcia OT	Wiek (średnia \pm SD) w latach	
	OT ujemny	OT dodatni
≥ 5 mm	$38,4 \pm 10,4$	$36,6 \pm 10,1$
≥ 10 mm	$38,1 \pm 10,5$	$37,6 \pm 9,2$
≥ 15 mm	$38,1 \pm 10,4$	$36,6 \pm 9,4$

Tabela 2. Wynik OT w zależności od płci

Płeć	OT ≥ 5 mm		OT ≥ 10 mm		OT ≥ 15 mm		razem n (%)
	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	
mężczyźni	83 (85,6)	14 (14,4)	89 (91,8)	8 (8,2)	92 (94,8)	5 (5,2)	97 (100)
kobiety	35 (64,8)	19 (35,2)	46 (85,2)	8 (14,8)	50 (92,6)	4 (7,4)	54 (100)
razem	118	33	135	16	142	9	151

Tabela 3. Wynik OT w zależności od stadium sarkoidozy

Stadium sarkoidozy wg Scaddinga	OT ≥ 5 mm		OT ≥ 10 mm		OT ≥ 15 mm		razem n (%)
	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	
I	50 (70,4)	21 (29,6)	60 (84,5)	11 (15,5)	66 (93,0)	5 (7,0)	71 (100)
II	62 (86,1)	10 (13,9)	68 (94,4)	4 (5,6)	68 (94,4)	4 (5,6)	72 (100)
III	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)
IV	2 (50,0)	2 (50,0)	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100)	0 (0)	4 (100)
razem	118	33	135	16	142	9	151

Tabela 4. Wynik OT w zależności od obecności zespołu Löfgrena

Zespół Löfgrena	OT ≥ 5 mm		OT ≥ 10 mm		OT ≥ 15 mm		razem n (%)
	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	
nieobecny	98 (83,1)	20 (16,9)	107 (90,7)	11 (9,3)	111 (94,1)	7 (5,9)	118 (100)
obecny	20 (60,6)	13 (39,4)	28 (84,8)	5 (15,2)	31 (93,9)	2 (6,1)	33 (100)
razem	118	33	135	16	142	9	151

Zależność pomiędzy wynikiem OT a stadium sarkoidozy stwierdzono jedynie przy punkcie odcięcia OT ≥ 5 mm i była to zależność istotna statystycznie ($p = 0,0434$, test chi-kwadrat). Jeżeli pominiemy w analizie, z uwagi na małą liczebność tej grupy, chorych na sarkoidozę w stadium IV, to dodatni wynik OT dwukrotnie częściej występował u chorych w stadium I.

W badanej grupie przy punkcie odcięcia OT ≥ 10 mm oraz OT ≥ 15 mm częściej występował dodatni OT u chorych na sarkoidozę w stadium I niż II, ale nie była to różnica istotna statystycznie (odpowiednio $p = 0,1661$ i $p = 0,8787$, test chi-kwadrat).

W wyniku przeprowadzonej analizy statystycznej, dla punktu odcięcia OT ≥ 5 mm, wykazano istotną statystycznie zależność pomiędzy wynikiem OT a obecnością zespołu Löfgrena ($p = 0,0060$, test V-kwadrat). Znamienne częściej dodatni OT występował u chorych z obecnością zespołu Löfgrena.

Natomiast nie wykazano zależności pomiędzy wynikiem OT a zespołem Löfgrena przy punktach odcięcia OT ≥ 10 mm i OT ≥ 15 mm (odpowiednio $p = 0,4258$, $p = 0,6978$, test chi-kwadrat z poprawką Yatesa).

Analizowano także wynik OT w zależności od czasu trwania choroby. Nie wykazano statystycznie istotnego

wpływu czasu trwania sarkoidozy na wynik OT, niezależnie od przyjętego punktu odcięcia ($p = 0,4923$ dla 5 mm, $p = 0,7349$ dla 10 mm, $p = 0,1702$ dla 15 mm, test Manna-Whitneya).

Nie wykazano także związku pomiędzy wynikiem OT a ekspozycją na gruźlicę ($p = 0,9983$ dla OT ≥ 5 mm, $p = 0,8667$ dla OT ≥ 10 mm i $p = 0,6124$ dla OT ≥ 15 mm, test chi-kwadrat z poprawką Yatesa) (tab. 5).

DYSKUSJA

W badanym materiale własnym stwierdzono dodatnie wyniki OT, w zależności od przyjętego punktu odcięcia, u 21,8% (OT ≥ 5 mm), 10,6% (OT ≥ 10 mm) i 6% (OT ≥ 15 mm) chorych na sarkoidozę. W tym samym czasie Kuś i wsp., badając na terenie województwa mazowieckiego kilkusetosobową grupę zdrowych dorosłych niezwiązanych ze służbą zdrowia, stwierdzili 40,4% oraz 16% dodatnich OT przy punktach odcięcia dla dodatniego OT odpowiednio 10 i 15 mm (7). Podobne różnice wykazali Gupta i wsp., którzy stwierdzili, stosując tylko jeden punkt odcięcia (≥ 10 mm), dodatni wynik OT u 10,5% chorych na sarkoidozę i u 40% zdrowych osób (8).

W starszych badaniach, w których stosowano dawki tuberkuliny od 1 do 250 TU, odsetek chorych na sarko-

Tabela 5. Wynik OT w zależności od kontaktu z chorym na gruźlicę

Kontakt z chorym na gruźlicę	OT ≥ 5 mm		OT ≥ 10 mm		OT ≥ 15 mm		razem n (%)
	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	ujemny n (%)	dodatni n (%)	
nie	106 (78,5)	29 (21,5)	120 (88,9)	15 (11,1)	127 (94,1)	8 (5,9)	135 (100)
tak	12 (75,0)	4 (25,0)	15 (93,8)	1 (6,2)	15 (93,8)	1 (6,2)	16 (100)
razem	118	33	135	16	142	9	151

idozę niereagujących na podanie śródskórne tuberkuliny był różny. Chusid i wsp. badali grupę 350 chorych na sarkoidozę za pomocą różnych dawek tuberkuliny (9). Stwierdzili, że 54% chorych nie zareagowało na dawkę 100-250 TU PPD. Wśród tych, którzy zareagowali na podanie tuberkuliny, tylko 14% reagowało na dawkę 1-10 TU PPD, a pozostali zareagowali dopiero na dawkę 100-250 TU PPD. Podobne wyniki uzyskał Scadding, który w grupie 230 chorych na sarkoidozę stwierdził 36% dodatnich wyników OT, ale tylko 4% dotyczyło 1 TU PPD (10). Kolejne 11% dodatnich wyników OT dotyczyło dawki 10 TU PPD. Natomiast pozostałych 21% dodatnich wyników OT cytowany autor stwierdził dopiero po podaniu 100 TU PPD. Z kolei Piotrowski i wsp., badając grupę 94 chorych na sarkoidozę, uzyskali ujemne wyniki OT u wszystkich chorych stosując 2 TU PPD, a tylko 38% przy zastosowaniu dawki 100 TU PPD (11).

Dziś nie stosuje się już skrajnych dawek tuberkuliny, ponieważ powodują one zarówno reakcje fałszywie ujemne, jak i fałszywie dodatnie. Duże dawki tuberkuliny mogą wywołać reakcję u osoby, która nigdy nie zetknęła się z prątkiem gruźlicy (12, 13). To tłumaczy stosunkowo mały odsetek chorych z ujemnym OT przy zastosowaniu dużych dawek tuberkuliny. Biorąc pod uwagę jedynie dodatnie wyniki OT spowodowane wstrzyknięciem 1-10 TU PPD, było ich 10-15%. Jeżeli pominiemy fakt, że nie przyjęto w tych badaniach definicji dodatniego OT jako jednej wielkości nacieku, to można uznać, że uzyskane wyniki są porównywalne ze współczesnymi badaniami.

Fakt istnienia upośledzonej wrażliwości na tuberkulinę u chorych na sarkoidozę nie jest nowym odkryciem. Zaobserwował i opisał to zjawisko jako pierwszy Caesar Boeck w 1916 roku (14). Skórna anergia u chorych na sarkoidozę występuje także po podaniu innych antygenów: grzybiczych (kandydyny, histoplazminy, trichofityny, kokcydyny), bakteryjnych (streptokinazy-streptodornazy, toksyny tężca, aglutynogenu krztuśca), wirusowych (antygeny wirusa świnki, odry) (15). W rekomendacjach ATS/ERS/WASOG z 1999 roku skórny odczyn tuberkulinowy znalazł się wśród niezbędnych badań zalecanych we wstępnej ocenie chorego podejrzanego o sarkoidozę (4). W Japonii, gdzie opracowano własne wytyczne dotyczące diagnostyki sarkoidozy, ujemny wynik OT znalazł się także wśród kryteriów klinicznych istotnych dla rozpoznania choroby (16).

U niektórych chorych na sarkoidozę nie stwierdza się upośledzonej reakcji na tuberkulinę. Przyczyny tego zjawiska nie są jasne. Z uwagi na heterogenny obraz kliniczny sarkoidozy można przypuszczać, że obecność dodatnich wyników OT może być związana z przebiegiem choroby. Oceniając w materiale badanym wynik OT, nie zaobserwowano zależności pomiędzy czasem trwania sarkoidozy a wynikiem OT ($p = 0,4923$ dla 5 mm, $p = 0,7349$ dla 10 mm, $p = 0,1702$ dla 15 mm). Zaobserwowano natomiast związek pomiędzy stadium sarkoidozy a wynikiem OT. Dodatni wynik OT częściej występował u chorych na sarkoidozę w stadium I, ale różnica istotna statystycznie występowała tylko przy punkcie odcięcia ≥ 5 mm ($p = 0,0434$). Podobną zależność wykazano pomiędzy obecnością zespołu Löfgrena a dodatnim wynikiem OT ($p = 0,0060$). Obserwacje innych autorów na ten temat nie są zgodne. Chusid i wsp. zaobserwowali niewielki, ale nieistotny statystycznie trend w odzyskiwaniu wrażliwości na tuberkulinę przez chorych na sarkoidozę w trakcie trwania choroby (9). Gupta i wsp. nie stwierdzili istotnej zależności pomiędzy stadium sarkoidozy a wynikiem OT ≥ 10 mm (8). Z kolei Morell i wsp. stwierdzili częstsze występowanie dodatniego OT ≥ 5 mm u chorych na sarkoidozę bez objawów aktywnej choroby (17).

Jak zatem interpretować dodatni wynik w tej grupie chorych? Może tak samo jak dodatni OT w ogólnej populacji. Hosoda i wsp. zaobserwowali, że rozkład wyników OT po zachorowaniu na sarkoidozę zależał od intensywności reakcji na tuberkulinę przed rozpoznaniem choroby (18). Ilość rewersji OT po zachorowaniu na sarkoidozę była najmniejsza u tych, którzy wcześniej mieli silną reakcję na tuberkulinę.

Po pierwsze, dodatni wynik OT może świadczyć o zakażeniu prątkiem gruźlicy. Wybór punktu odcięcia, przy którym wynik OT u chorego na sarkoidozę wskazuje na zakażenie, nie jest łatwy. Przyjęte powszechnie punkty odcięcia ≥ 5 , ≥ 10 i ≥ 15 mm dla dodatniego OT, jako wyraz zakażenia *M. tuberculosis* (MTB), opracowano na podstawie oszacowania rozpowszechnienia zakażenia oraz ryzyka progresji utajonego zakażenia prątkiem gruźlicy (ang. *latent tuberculosis infection* – LTBI) do aktywnej gruźlicy w różnych sytuacjach klinicznych. Nie jest wśród nich wymieniona sarkoidoza, ponieważ nie badano ryzyka zachorowania na gruźlicę w tej grupie chorych zależnie od wielkości OT. Przy założeniu, że chorzy na sarkoidozę są zakażeni prątkiem gruźlicy w takim samym stopniu jak populacja ogół-

na, to odsetek LTBI oceniany za pomocą OT w materiale badanym przy punkcie odcięcia 5 mm (21,8%) był większy niż odsetek zakażonych oszacowany na podstawie rocznego ryzyka zakażenia gruźlicą w populacji. Z kolei grupa TBNET uważa, że podstawowe znaczenie dla wykrywania LTBI ma swoistość OT i można zaakceptować niewielką utratę czułości testu przy zmianie punktu odcięcia z 5 do 10 mm (19). Przy tym punkcie odcięcia, w badanym materiale własnym, odsetek chorych na sarkoidozę zakażonych prątkiem gruźlicy oceniany za pomocą OT wynosił jedynie 10,6%. Z kolei, w materiale własnym nie wykazano zależności pomiędzy wynikiem OT a wiekiem, a także pomiędzy OT a ekspozycją na gruźlicę, co wskazuje, iż OT nie jest wiarygodnym testem do wykrywania LTBI, gdyż nie koreluje z zależnymi od wieku wskaźnikami zapadalności na gruźlicę (20). Dotyczy to także zależności pomiędzy wynikiem OT a płcią. W materiale własnym dodatni wynik OT częściej dotyczył kobiet, co nie koreluje ze zwiększoną zapadalnością na gruźlicę wśród mężczyzn (20).

Nie należy także zapominać, że badana grupa była szczepiona w przeszłości przeciwko gruźlicy. W Polsce szczepienia BCG są obowiązkowe i zgodnie z ważnym do końca 2005 roku kalendarzem szczepień były wykonywane wielokrotnie. Przyjęto więc założenie, że wszyscy uczestnicy badania byli w przeszłości szczepieni BCG. W przeciwieństwie do innych badań odstąpiono od sprawdzania blizny po szczepieniu BCG, ponieważ uznano, że nie jest to pewny dowód na wykonanie szczepienia. Są dane mówiące o tym, że blizna po szczepieniu BCG nie występuje nawet u 25% prawidłowo zaszczepionych osób (21). Poza tym może być mylona z blizną po szczepieniu na ospę prawdziwą. Uzyskanie obiektywnych danych z kart szczepień było niemożliwe, ponieważ uczestnicy badania nie dysponowali tym dokumentem. Oparto się więc na wywiadach, z których wynikało, że nie istniały w przeszłości jakiegokolwiek przeciwwskazania do szczepienia BCG. Zgodnie z licznymi obserwacjami istnieje istotna zależność pomiędzy dodatnim OT a szczepieniem BCG, co powoduje utrudnioną ocenę zakażenia prątkiem gruźlicy w tej grupie chorych. Preparat tuberkuliny nie jest jednorodny antygenowo i zawiera w swoim składzie antygeny atenuowanego szczepu *M. bovis*, stosowanego w szczepionce BCG. Konsekwencją tego są fałszywie dodatnie wyniki OT w populacjach szczepionych BCG. Nie ma zgodności co do tego, jak długo utrzymuje się wpływ szczepienia na wynik OT i w jakim stopniu wpływa na wielkość nacieku. Z metaanaliz oceniających wpływ szczepień BCG na wynik OT wynika, że efekt ten utrzymuje się zazwyczaj do 15 lat (22, 23). W warunkach polskich należałoby się spodziewać, że dodatni wynik OT występuje częściej w młodszych grupach wiekowych jako wyraz utrzymującego się efektu wielokrotnych szczepień BCG. W badaniach naszego zespołu wykonanych na zdrowych ochotnikach OT był dodatni częściej w młodszych grupach wiekowych niż u starszych (7). W materiale

obecnej pracy również zaobserwowano, że chorzy na sarkoidozę z dodatnim wynikiem OT byli nieznacznie młodszy od tych z ujemnym wynikiem OT. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, najprawdopodobniej z powodu małego odsetka chorych w starszym wieku. Kontrowersje budzą także opinie, że wielkość nacieku 15 mm odróżnia odczyn poszczepienny od zakaźnego. Tissot i wsp. uważają, że wielkość nacieku nie jest pewnym kryterium różnicującym zakażenie od wpływu szczepienia BCG. U szczepionych osób poniżej 40. roku życia stwierdzili, że nacieki 18-20 mm nadal może być związany ze szczepieniem (21).

Niektórzy uważają, że dodatni wynik OT u chorego podejrzewanego o sarkoidozę w krajach o wysokim wskaźniku zachorowań na gruźlicę skłania ku rozpoznaniu gruźlicy (24). Udowodniono bowiem, że anergia tuberkulinowa u chorych na sarkoidozę jest niezależna od ilości osób tuberkulinododatnich w ogólnej populacji (5). Natomiast dodatni OT występuje rzadko u chorych na sarkoidozę, nawet w krajach o wysokiej zapadalności na gruźlicę. Smith-Rohrberg i Sharma oceniali diagnostyczną użyteczność OT ≥ 10 mm dla wykrywania gruźlicy wśród chorych na sarkoidozę (25). Autorzy wyliczyli czułość dodatniego OT (≥ 10 mm) dla rozpoznania gruźlicy na 18,8%, a swoistość na 97,6%, dodatnią wartość predykcyjną na 50%, a ujemną na 90,4%. Z kolei Li i wsp. stwierdzili, wyznaczając krzywą ROC, że punkt odcięcia OT 9 mm w różnicowaniu sarkoidozy i gruźlicy ma zarówno wysoką czułość (84,5%), jak i swoistość (82,9%) (26). Autorzy tej ostatniej pracy nie traktowali jednak OT jako jedynej badania różnicującego, ale włączyli je do opracowanego przez siebie systemu punktowego zawierającego inne badania pomocne w różnicowaniu sarkoidozy i gruźlicy. Natomiast Chusid i wsp. stwierdzili, że u 6/8 chorych, u których w trakcie trwania sarkoidozy rozwinęła się gruźlica, odzyskali całkowicie wrażliwość na tuberkulinę, zaś chorzy, u których sarkoidoza została rozpoznana po wyleczeniu gruźlicy, w 2/6 przypadkach tracili wrażliwość na tuberkulinę (9). Tu autorzy sugerują dużą czujność w stosunku do chorych na sarkoidozę, u których bez dowodów na remisję choroby pojawia się dodatni odczyn tuberkulinowy. Zgodnie z przedstawionymi wyżej wynikami badań, należałoby przyjąć, że w badanym materiale własnym u co najmniej 10,6% chorych, u których stwierdzono dodatni OT ≥ 10 mm, mogło istnieć ryzyko rozpoznania innego niż sarkoidoza. Wszyscy jednak biorący w tym badaniu udział mieli wykluczoną gruźlicę na podstawie ujemnych badań bakterioskopowych oraz ujemnych posiewów i nikt nie zachorował na gruźlicę w trakcie dalszej wielomiesięcznej obserwacji trwającej do końca 2012 roku.

W ostatnich latach OT jest zastępowany przez bardziej swoiste dla wykrywania zakażenia *M. tuberculosis* testy oparte na wydzielaniu interferonu gamma pod wpływem antygenów swoistych dla MTB (ang. *interferon gamma release assay* – IGRA). Obecnie w wielu krajach rekomenduje się wykonywanie testów IGRA

w tych grupach, w których dotychczas powszechnie wykonywano OT. Niewiele jest danych o tych testach u chorych na sarkoidozę.

Przedstawione dylematy związane z interpretacją OT uzasadniają potrzebę oceny tej grupy chorych za pomocą testów IGRA (6).

Prezentowana praca jest wstępnym etapem projektu, przeprowadzonego w I Klinice IGiCHP, dotyczące-

go relacji pomiędzy OT a testami IGRA u chorych na sarkoidozę.

WNIOSKI

Dylematy interpretacyjne dodatnich wyników OT uzasadniają potrzebę oceny tej grupy chorych za pomocą bardziej swoistych dla zakażenia prątkiem gruźlicy testów.

PIŚMIENNICTWO

1. Miyara M, Amoura Z, Parizot C et al.: The immune paradox of sarcoidosis and regulatory T cell. *J Exp Med* 2006; 203: 359-370.
2. Mathew S, Bauer K, Fischhoeder A et al.: The Anergic State in Sarcoidosis Is Associated with Diminished Dendritic Cell Function. *J Immunol* 2008; 18: 746-755.
3. Bansal A, Bruce J, Hogan P, Allen R: An assessment of peripheral immunity in patients with sarcoidosis using measurements of serum vitamin D₃, cytokine and soluble CD23. *Clin Exp Immunol* 1997; 110: 92-97.
4. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders: Statement on Sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 736-755.
5. Gupta D, Chetty M, Kumar N et al.: Anergy To Tuberculin In Sarcoidosis Is Not Influenced By High Prevalence Of Tuberculin Sensitivity in The Population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 40-45.
6. Kempisty A, Białas-Chromiec B, Borkowska D, Kuś J: Interferon gamma release assays based on *M. tuberculosis*-specific antigens in sarcoidosis patients. *Pneumonol Alergol Pol* 2015; 83: 126-134.
7. Kuś J, Demkow U, Lewandowska K et al.: Ocena częstości występowania zakażenia prątkiem gruźlicy w populacji województwa mazowieckiego na podstawie wyniku testu mierzącego uwalnianie interferonu gamma po stymulacji swoistymi antygenami ESAT-6 i CFP-10. *Pneumonol Alergol Pol* 2011; 79(6): 407-418.
8. Gupta D, Kumar S, Aggarwal AN et al.: Interferon Gamma Release Assay (QuantIFERON-TB Gold in Tube) in patients of Sarcoidosis from a population with high prevalence of tuberculosis infection. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2011; 28: 95-101.
9. Chusid L, Shah R, Siltzbach L: Tuberculin Tests during the Course of Sarcoidosis in 350 Patients. *Am Rev Resp Dis* 1971; 104: 13-21.
10. Scadding JG: *Mycobacterium tuberculosis* in the aetiology of sarcoidosis. *B Med J* 1960; 2(5213): 1617-1623.
11. Piotrowski M: Inne stosowane metody diagnostyczne. [W:] Jaroszewicz W (red.): Sarkoidoza. PZWL, Warszawa 1976: 196-201.
12. Menzies D, Schwartzman K, Pai M: Immune-based tests for tuberculosis. [In:] Schaaf H, Zumla A (eds.): Tuberculosis. A Comprehensive Clinical Reference. Elsevier Saunders, Philadelphia 2009: 179-196.
13. Huebner R, Schein M, Bass J: The Tuberculin Skin Test. *CID* 1993; 17: 968-975.
14. Boeck C: Nochmals zur Klinik und zur Stellung des "benignen miliarlupoids". *Arch Dermat Syph (Wien)* 1916; 121: 707-741.
15. Kataria Y, Holter J: Cutaneous Anergy. [In:] James D (ed.): Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders. Marcel Dekker, New York 1994; 73: 181-204.
16. Ohara K, Takahashi T, Zauma A, Kudoh S: Ocular Sarcoidosis. [In:] Baughman R (ed.): Sarcoidosis. Lung Biology in Health and Disease, New York; 2006; 210: 553-569.
17. Morell F, Levy G, Orriols R et al.: Delayed Cutaneous Hypersensitivity Tests and Lymphopenia as Activity Markers in Sarcoidosis. *Chest* 2002; 121: 1239-1244.
18. Hosoda Y, Sasagawa S, Yamaguchi T: Sarcoidosis and tuberculosis: epidemiological similarities and dissimilarities. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21: 85-93.
19. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al.: The risk of tuberculosis related to tumor necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185-1206.
20. Korzeniewska-Kosela M (red.): Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2011 roku. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2012.
21. Tissot F, Zanetti G, Francioli P et al.: Influence of Bacille Calmette-Guérin Vaccination on Size of Tuberculin Skin Test Reaction: To What Size? *Clin Inf Dis* 2005; 40: 211-217.
22. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D: False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10(11): 1192-1204.
23. Wang L, Turner M, Elwood R et al.: A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002; 57: 804-809.
24. Jindal S: Practical Issues and Challenges in the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Sarcoidosis. *Drugs* 2007; 67(1): 17-26.
25. Smith-Rohrberg D, Sharma S: Tuberculin skin test among pulmonary sarcoidosis patients with and without tuberculosis: its utility for the screening of the two conditions in tuberculosis-endemic regions. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 130-134.
26. Li QH, Li HP, Shen YP et al.: A novel multi-parameter scoring system for distinguishing sarcoidosis from sputum negative tuberculosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29: 11-18.

otrzymano/received: 03.12.2015
zaakceptowano/accepted: 30.12.2015