

R. Diel
M Ernst
G Doscher
L Visuri-Karbe
U Greinert
S Niemann
A Nienhaus
C Lange

F Piana
L Codecasa
P Cavallerio
M Ferrarese
G Migliori
L Barbarano
E Morra
D. Cirillo

Evitar o efeito da vacinação BCG na detecção de infecção por *Mycobacterium tuberculosis* com um teste sanguíneo¹

Avoiding the effect of BCG vaccination in detecting Mycobacterium tuberculosis infection with a blood test¹

Uso de um teste baseado em células T para detecção de tuberculose infecção em doentes imunocomprometidos²

Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients²

Resumo

O risco de progressão da infecção por *Mycobacterium tuberculosis* para tuberculose-doença é sobretudo elevado nos primeiros anos após a infecção, estimando-se que 50% dos casos de tuberculose-infecção desenvolvem doença nos dois anos seguintes.

A investigação precoce dos contactos baseia-se neste facto, e o teste cutâneo de tuberculina tem sido largamente utilizado como a prova de rastreio, apesar da sua limitação na população vacinada com BCG, nas reacções cruzadas com micobactérias não tuberculosas e na anergia cutânea em grupos específicos.

Nos presentes estudos avalia-se a maior especificidade (no primeiro) e a maior sensibilidade (no segundo) de um novo teste sanguíneo na detecção de tuberculose-infecção.

Este teste laboratorial feito em uma única amostra de sangue do doente baseia-se na libertação de gama-interferão das células T CD4 do indivíduo infectado

quando expostas a antígenos micobacterianos. A libertação de interferão é fortemente estimulada por antígenos do *Mycobacterium tuberculosis* ausentes no *M. bovis* e na grande maioria das restantes micobactérias – conferindo especificidade ao teste.

Estes antígenos ESAT-6/ CFP10 (*early secretory antigenic target 6/ culture filtrated protein 10*) reagem com o sangue do indivíduo infectado, levando à libertação de gama-interferão medido pelos métodos ELISA ou ELISPOT, dependendo do fabricante, respectivamente – Quantiferon Gold; Cellestis Limited, Austrália; e T-Spot.TB, Oxford Immunotec, UK.

No **primeiro estudo** referenciado, 369 pessoas da academia de Polícia alemã foram avaliadas para o risco de tuberculose-infecção após o contacto com militar a quem foi diagnosticada tuberculose pulmonar com presença de bacilos ácido-alcool resistentes 3+ em exames de expectoração, com posterior cultura positiva para *Mycobacterium tuberculosis*.

¹ Eur Respir J 2006;28:16-23

² Eur Respir J 2006;28: 31-34

Foi efectuado teste de Mantoux a todos os contactos, e aos que apresentavam o teste positivo (induração \geq 5mm) foi efectuada radiografia de tórax e doseamento de interferão pelo teste ELISPOT. O grupo de controlo foi seleccionado aleatoriamente dos contactos com Mantoux negativo.

Registou-se vacinação BCG prévia em 158 (42,8%) militares.

A concordância dos 2 testes (tuberculina /ELISPOT) nos não vacinados foi de 100% nos casos de tuberculina negativa (todos apresentavam ELISPOT negativo) e de 50% nos casos de tuberculina positiva (apenas metade apresentava ELISPOT positiva).

Nos casos vacinados, apenas 4 dos 38 contactos com tuberculina positiva apresentavam ELISPOT positivo (concordância de 10,5% entre os 2 testes). Também neste grupo todos os casos negativos ao teste de tuberculina testados com ELISPOT se mantiveram negativos.

Usando para limite de positividade do teste de tuberculina a induração \geq a 10 mm, obtém-se um maior índice de concordância entre os 2 testes.

Os autores concluem que o ELISPOT é superior ao teste de tuberculina na detecção de tuberculose-infeção latente e deverá ser escolhido quando se considera o início de quimioprofilaxia em indivíduos com vacinação BCG ou cujo contacto é duvidoso.

O **segundo estudo** compara a eficácia do doseamento de gama interferão pelo teste T-Spot.TB com a prova cutânea de tuberculina no diagnóstico de tuberculose-infeção num grupo de doentes imunocomprometido. O estudo foi efectuado na unidade de hematologia e quimioterapia de um hospital de Milão, envolvendo 138 doentes com exposição nosocomial a um caso de tuberculose pulmonar.

O teste de tuberculina foi positivo (induração \geq 5mm) em 24 contactos, enquanto o T-Spot.TB o foi em 61 casos, demonstrando maior sensibilidade do T-Spot.TB e falsos negativos do teste de tuberculina por anergia neste grupo de doentes.

Além disso, verificou-se que os contactos com maior tempo de exposição ao caso apresentavam maior probabilidade de T-Spot.TB positivo, correlação que não se verificou com o Mantoux.

Por outro lado, o resultado da prova de Mantoux mostrou-se influenciado pelo grau de imunodepressão, (queda de positividade de 25,9% para 14,5% nos casos com maior imunodepressão). Esta relação não se verificou com o T-Spot.TB.

O autores concluem que os resultados deste estudo sugerem que o T-Spot.TB mantém a sua sensibilidade e eficácia nos doentes imunocomprometidos, podendo identificar casos de infecção em contactos com anergia à tuberculina, demonstrando assim maior sensibilidade do que o teste de tuberculina.

Comentário

O isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* é a prova de diagnóstico de tuberculose doença. O teste de tuberculina é utilizado para o diagnóstico de tuberculose-infeção, mas a sua sensibilidade e especificidade não lhe conferem o mesmo valor

no diagnóstico da infecção do atribuído ao exame cultural de BK no diagnóstico da doença.

Os novos testes sanguíneos baseados na libertação de gama interferão surgem como nova arma diagnóstica da tuberculose-infeção, com vários estudos a demonstra-

rem ter maior sensibilidade nos casos em que a anergia cutânea à tuberculina é esperada (como acontece nos doentes imunocomprometidos) e maior especificidade nos casos de contactos vacinados com BCG – situações abordadas nos estudos referidos.

O custo e a facilidade de execução, do teste são duas questões a considerar para o seu uso generalizado no rastreio de contactos.

Estudos apontam para a redução global de custos com a utilização combinada de teste de tuberculina seguida de teste de gama interferão nos casos positivos.

Quanto à facilidade de execução reside no facto de ser necessário apenas uma amostra única de sangue, mas é de ter em consideração que a técnica é executada em laboratório, com necessidade de transferência da amostra em intervalo de tempo restrito (agravando custos).

Normas recentes do CDC recomendam já o uso destes novos testes.

De realçar ainda que, embora direccionados para a identificação da infecção, os testes de gama interferão poderão ter um papel no diagnóstico de tuberculose activa da criança e do doente imunocomprometido, onde o isolamento do *Mycobacterium tuberculosis* é geralmente difícil. A resposta celular com libertação de gama interferão diminui à medida que a tuberculose doença avança no tempo, o que limitará a sensibilidade do teste no diagnóstico de doença activa.

Palavra-chave: Tuberculose-infecção, gama interferão.

Mensagem

- Novos testes baseados na resposta celular (T CD4) com libertação de gama interferão são usados para o diagnóstico de tuberculose-infecção.
- Em relação ao teste de tuberculina, apresentam maior especificidade nos contactos com vacinação prévia com BCG e nos casos de infecção por outras micobactérias.
- No doente imunocomprometido, em que a anergia cutânea torna indeterminado o resultado da prova de Mantoux, estes novos testes apresentam maior sensibilidade.
- No rastreio de contactos, os estudos de custos apontam para redução dos mesmos quando se utiliza o teste de tuberculina seguido da análise de gama interferão nos casos em que a tuberculina é positiva.

Bibliografia

- Fietta A, Meloni F, *et al.* Comparison of a whole blood interferon gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Am J Infect Control* 2003; 31:347-353.
- Mori T, Sakatani M *et al.* Specific detection of tuberculosis infection: an interferon gamma based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:59-64.
- Wrighton-Smith P, Zellweger J-P. Direct costs of three models for screening of latent tuberculosis infection. *Eur Respir J* 2006; 28:45-50.
- Diel R, Nienhaus A *et al.* Cost-optimisation of screening for latent tuberculosis in close contacts. *Eur Respir J* 2006; 28:35-44.
- Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC Guidelines for the Investigation of Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis. December 16, 2005. www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5415a1.htm.

Lourdes Carvalho
06.07.30