

C.Z.U.: 616-002.5-078

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.48>

ABORDĂRI NOI ÎN DIAGNOSTICUL INFECȚIEI TUBERCULOASE

Olga SCLIFOS, ftiziopneumolog, doctorandă,

Valentina VILC, m. m. s. p.,

Constantin IAVORSCHI, dr. hab. în șt. med., prof. cercet., acad. al AȘMM,

Oxana PLAMADEALA, ftiziopneumolog, doctorandă.

IMSP Institutul de Ftiziopneumologie “Chiril Draganiuc”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: olga.gheorghe.sclifos@gmail.com

Rezumat.

Acest articol explorează importanța implementării noilor teste cutanate bazate pe antigene specifice *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) pentru diagnosticarea infecției tuberculoase, subliniind specificitatea și aplicabilitatea lor, în special în rândul persoanelor vaccinate cu bacilul Calmette-Guérin (BCG). TBST, care funcționează similar cu testele de eliberare a interferonului-gamma (IGRA), oferă o alternativă mai precisă la metodele tradiționale de testare. Importanța acestui studiu constă în contribuția sa la îmbunătățirea strategiilor de prevenire a progresiei infecției TB către tuberculoza activă, un aspect esențial pentru reducerea incidenței și mortalității asociate tuberculozei, sprijinind astfel obiectivele strategiei End TB.

Cuvinte cheie: Infecție tuberculoasă, test cutanat cu Tuberculinum, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Summary. New approaches in the diagnosis of tuberculous infection.

This article explores the importance of implementing new skin tests based on specific *Mycobacterium tuberculosis* antigens (TBST) in diagnosing tuberculosis infection, emphasizing their specificity and applicability, especially among individuals vaccinated with the Bacillus Calmette-Guérin (BCG). TBST, which operates similarly to interferon-gamma release assays (IGRA), offers a more accurate alternative to traditional testing methods. The importance of this study lies in its contribution to improving strategies for preventing the progression of TB infection to active tuberculosis, a crucial aspect for reducing the incidence and mortality associated with tuberculosis, thereby supporting the objectives of the End TB strategy.

Keywords: Tuberculosis infection, Tuberculin skin test, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Резюме. Новые подходы в диагностике туберкулезной инфекции.

Данная статья исследует важность внедрения новых кожных тестов на основе специфических антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (TBST) в диагностике туберкулезной инфекции, с акцентом на их специфичность и применимость, особенно среди лиц, вакцинированных вакциной Бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ). TBST, который работает аналогично тестам на высвобождение гамма-интерферона (IGRA), предлагает более точную альтернативу традиционным методам тестирования. Важность данного исследования заключается в его вкладе в улучшение стратегий предотвращения прогрессирования туберкулезной инфекции в активный туберкулез — важный аспект для снижения заболеваемости и смертности, связанных с туберкулезом, тем самым поддерживая цели стратегии End TB.

Ключевые слова: Туберкулезная инфекция, туберкулиновая кожная проба, IGRA, TBST, *Mycobacterium tuberculosis*.

Introducere.

Infecția tuberculoasă este o stare caracterizată printr-un răspuns imun persistent la antigenele *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), fără manifestări clinice ale bolii active de tuberculoză (TB). Aproximativ un sfert din populația lumii este infectată cu Mtb, iar testarea pentru infecția TB ajută la identificarea persoanelor care ar beneficia cel mai mult de pe urma tratamentului preventiv pentru TB (TPT). Totuși, în prezent nu există un standard de aur pentru diagnosticarea infecției TB. Cele două teste utilizate frecvent, testul cutanat cu tuberculină (TCT) și testele

de eliberare a interferonului-gamma (IGRA), sunt teste indirecte care necesită un răspuns imun eficient pentru identificarea infecției TB. [5, 6, 7].

Republica Moldova a adaptat recomandările OMS pentru prevenirea și controlul tuberculozei (TB) utilizând standardul GRADE, asigurând politici naționale de screening și prevenire conforme cu cele mai recente practici internaționale. Protocolului clinic național „Tuberculoza la copii” a fost aprobat de către Ministerul Sănătății la 03.11.2024 și Protocolul clinic național „Tuberculoza la adult” la date de 31 ianuarie 2024, Ambele protocoale includ noi abordări

în diagnosticarea și tratamentul TB, precum și scheme scurte pentru TB sensibilă și TB multidrogezistentă. Protocoalele clinice naționale includ, de asemenea, metodele de screening sistematic recomandate de OMS pentru identificarea infecției TB și scheme noi de tratament preventiv al tuberculozei pentru persoanele eligibile [1, 2, 3, 4].

Screening-ul sistematic pentru TB activă se aplică grupurilor cu risc sporit, unde prevalența TB este mai mare decât în populația generală. În grupele de risc sunt incluse 18 categorii care trebuie examinate conform unui algoritm de evaluare, ce implică screening-ul clinic și examinare radiologică a cutiei toracice. Pentru depistarea infecției tuberculoase (ITB), se utilizează teste precum testarea cutanată cu Tuberculinum (TCT) și IGRA [6, 7, 8].

Prin adaptarea recomandărilor OMS, Moldova își consolidează capacitățile de diagnostic și prevenire, extinzând acoperirea cu screening și tratament preventiv al tuberculozei. Aceste măsuri vor avea un impact semnificativ asupra reducerii transmiterii TB în societate, contribuind la o protecție mai bună a sănătății publice.[1, 2, 3, 4].

În 2011, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a emis recomandări pentru utilizarea IGRA în diagnosticarea infecției TB, incluzând QuantiFERON®-TB Gold (QFT-G) și T-SPOT®. În 2018, OMS a extins aceste recomandări, sugerând că testele TCT și IGRA pot fi folosite în țările cu venituri mici și medii [5, 6].

Testul TCT, un test simplu administrat în instituțiile medicale, constă în injectarea intradermică a unui derivat proteic purificat (PPD), care provoacă o reacție de hipersensibilitate și indurație la locul injectării după 48-72 de ore. Totuși, specificitatea acestuia este redusă în rândul persoanelor vaccinate cu BCG și al celor imunocompromiși. Testele IGRA măsoară eliberarea de interferon-gamma (IFN- γ) de către celulele T după expunerea la antigene specifice Mtb (ESAT-6 și CFP-10), fiind mai precise decât TCT și nefiind afectate de vaccinarea BCG sau de infecția cu micobacterii netuberculoase (NTM). Cu toate acestea, testele IGRA necesită infrastructură de laborator și personal calificat, ceea ce le face mai costisitoare [6, 9, 12].

Noile teste TBST

Testele TBST, o clasă recent dezvoltată, utilizează antigene specifice Mtb, ESAT-6 și CFP-10, combinând platforma simplă a testului cutanat cu specificitatea testelor IGRA. Din această clasă fac parte Cy-Tb (Serum Institute of India), Diasintest® (Generium, Federația Rusă) și C-TST (Anhui Zhifei

Longcom, China). În 2021, OMS a comisionat o revizuire sistematică a datelor disponibile privind aceste teste. În 2022, un Grup de Dezvoltare a Ghidurilor (GDG) s-a reunit pentru a analiza aceste date și a emite recomandări privind utilizarea testelor TBST [8, 11, 13].

Constatările-cheie ale OMS

• Acuratețea diagnosticului TBST

OMS a evaluat acuratețea diagnosticului TBST în comparație cu TCT și IGRA, analizând 17 studii pentru sensibilitate și 14 studii pentru specificitate. Sensibilitatea combinată a testelor TBST pentru infecția TB a fost de 76,0% (interval de încredere [IC]: 70,0–81,0%), iar specificitatea a fost de 98,0% (IC: 94,0–99,0%). Specificitatea în rândul persoanelor vaccinate cu BCG a fost cu 67,4% mai mare pentru TBST comparativ cu TCT, dar cu 9,7% mai mică față de IGRA [9, 12, 14].

• Profilul de siguranță

Profilul de siguranță al testelor TBST a fost similar cu cel al TCT, cu reacții ușoare la locul injectării, cum ar fi mâncărimea și durerea. Riscul relativ pentru reacțiile locale a fost de 1,05 (IC: 0,70–1,58) comparativ cu TCT, iar pentru reacțiile sistemice, riscul a fost de 0,84 (IC: 0,60–1,10). Deși datele de siguranță sunt limitate și variază în funcție de test, OMS nu a identificat semnale semnificative de siguranță care să influențeze alegerea între TBST și TCT [8].

• Cost-eficiență

Analiza modelată de cost-eficiență pentru TBST a arătat că aceste teste sunt mai rentabile comparativ cu TCT și IGRA. În Brazilia și Africa de Sud, utilizarea TBST s-a dovedit a fi mai economică, iar în Regatul Unit a fost cost-eficientă, la nivel similar cu IGRA. Aceste rezultate sugerează că TBST ar putea reprezenta o alternativă accesibilă în regiunile cu resurse limitate [9, 10, 14].

Perspectivile utilizatorilor

Utilizatorii finali (inclusiv personalul medical și pacienții) au considerat TBST mai specifice și mai acceptabile decât TCT, în special în regiunile unde testele IGRA nu sunt disponibile. De asemenea, testele TBST au fost considerate mai accesibile pentru screening-ul pe scară largă în comunități vulnerabile și greu accesibile [6, 8].

• Recomandările OMS

OMS recomandă utilizarea TBST ca alternativă la TCT și IGRA pentru diagnosticarea infecției TB, în special în rândul populațiilor vaccinate cu BCG, al copiilor și adolescenților, și al persoanelor care

trăiesc cu HIV. Deși dovezile sunt de certitudine redusă, aceste teste pot fi folosite pentru a ajuta la identificarea persoanelor cu infecție TB care ar beneficia de TPT. Implementarea TBST trebuie să includă măsuri pentru asigurarea condițiilor adecvate de păstrare și pregătirea personalului pentru citirea rezultatelor [8, 12, 14].

Priorități de cercetare.

OMS subliniază necesitatea cercetării suplimentare în următoarele domenii:

- Evaluarea specificității TBST în populațiile cu prevalență scăzută a infecției TB [9].
- Evaluarea acurateței TBST în rândul grupurilor cu risc sporit (ex: copii, adolescenți, persoane cu HIV, prizonieri, migranți) [12].
- Studii economice pentru estimarea impactului economic și epidemiologic al utilizării TBST [10].
- Cercetarea metodelor digitale pentru citirea rezultatelor, pentru a evita vizitele de monitorizare [14].

Concluzii.

1. Testele cutanate bazate pe antigene specifice Mtb (TBST) reprezintă o alternativă promițătoare pentru diagnosticarea infecției tuberculoase, oferind avantaje semnificative în contextul țărilor cu resurse limitate. Aceste teste au un profil de siguranță comparabil cu TCT, menținând în același timp costuri mai accesibile, ceea ce le face potrivite pentru utilizarea în programele de sănătate publică.

2. Implementarea TBST poate contribui la îmbunătățirea ratei de depistare a infecțiilor TB, în special în regiunile unde accesul la testele IGRA este limitat. Totodată, TBST are potențialul de a spori acceptabilitatea și specificitatea diagnosticării infecției TB în rândul utilizatorilor finali, inclusiv personalul medical și pacienții.

3. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă integrarea TBST în strategiile naționale de sănătate, cu condiția să existe o infrastructură adecvată și personal medical bine pregătit pentru administrarea și interpretarea testelor. Succesul implementării TBST depinde de asigurarea continuității și sustenabilității acestora, de formarea personalului, precum și de educarea comunităților pentru a înțelege importanța testării TB. Astfel, TBST poate deveni un instrument esențial pentru reducerea transmiterii și controlul infecției tuberculoase la nivel global, contribuind la atingerea obiectivelor de sănătate publică în controlul tuberculozei.

Bibliografie.

1. HG Nr. 107 din 23-02-2022 privind aprobarea Programului național de răspuns la tuberculoză pentru anii 2022-2025/Publicat: 04-03-2022 în Monitorul Oficial Nr. 61-67 art. 154/ https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=130171&lang=ro
2. Ordinul MS nr. 432 din 11.05.2022 „Cu privire la implementarea Programului Național de răspuns la tuberculoza pentru anii 2022-2025”. https://simetb.ifp.md/Download/oficial_docs/Ordin_MS_2022_05_11_nr_432_implementare_PNCT.
3. Ordinul MS Nr.121 din 31/01/2024: Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național “Tuberculoza la adult”, editia VI si Protocolul cilnic național “Tuberculoza la adult”, editia VI.
4. Ordinul MS Nr. 481 din 31/05/2023:Cu privire la aprobarea Ghidului “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei” si ghidul “Organizarea si desfasurarea screening-ului sistematic si a tratamentului preventiv al tuberculozei”.
5. World Health Organization. (2011). Recommendations for the use of interferon-gamma release assays (IGRAs) in diagnosing TB infection. WHO Press.
6. World Health Organization. (2018). Latent tuberculosis infection: Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO.
7. World Health Organization. (2023). Global tuberculosis report. Geneva: WHO.
8. World Health Organization. (2022). Systematic review on new TB screening tests (TBST) accuracy and safety. Geneva: WHO.
9. World Health Organization. (2022). TB prevention: A guide for programmatic implementation of preventive treatment. Geneva: WHO.
10. World Health Organization. (2024). Consolidated clinical guidelines on TB diagnosis and treatment. Geneva: WHO.
11. Sester, M., Sotgiu, G., Lange, C., et al. (2021). *Interferon-gamma release assays for the diagnosis of TB infection*. The Lancet Infectious Diseases, 21(2), e77-e87.
12. Nahid, P., Dorman, S. E., Alipanah, N., et al. (2016). *Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children*. Clinical Infectious Diseases, 63(7), e147-e195.
13. Lawn, S. D., & Zumla, A. I. (2011). *Tuberculosis*. The Lancet, 378(9785), 57-72.
14. Rapid communication: TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection. TB antigen-based skin tests for the diagnosis of TB infection, 4 April 2022, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UCN-TB-2022.1>.