



TESTES IMUNOLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE LATENTE

Sara Lino

Serviço de Doenças Infecciosas

Hospital de Curry Cabral

2 de Julho de 2011

TUBERCULOSE

- A cada ano:
 - 9 milhões indivíduos desenvolvem tuberculose activa¹
 - 1/3 da população mundial tem tuberculose latente²
 - 2 milhões de mortes¹

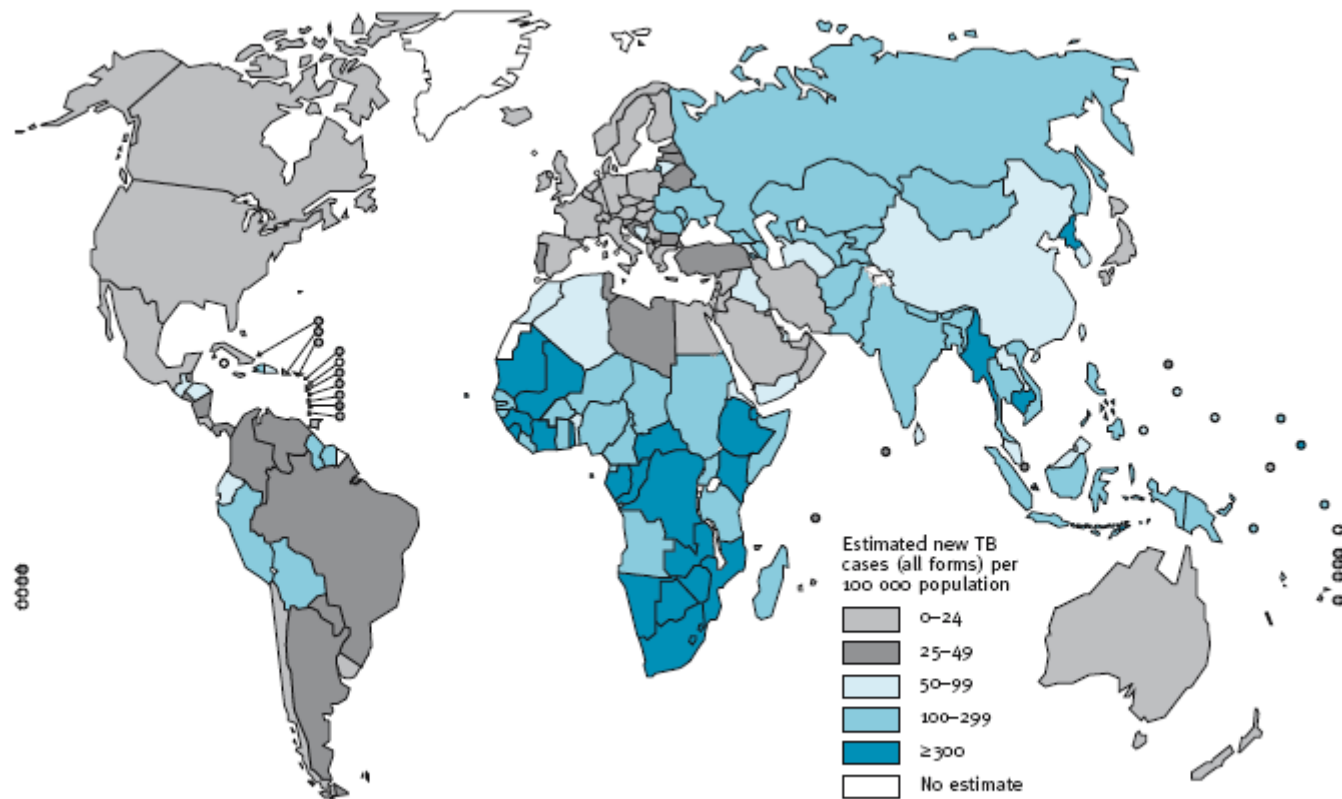
¹CDC. MMWR 2010; 59

²WHO. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009



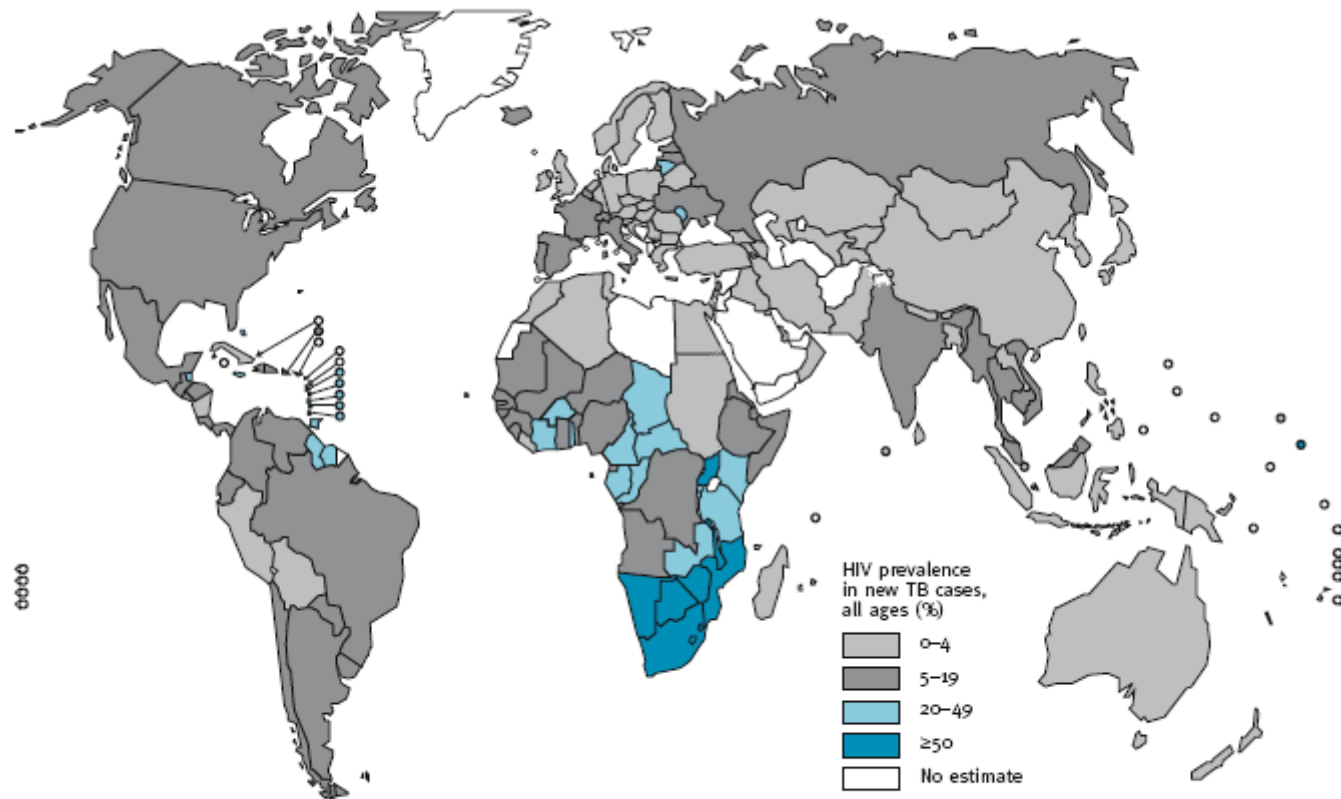
TUBERCULOSE - DISTRIBUIÇÃO

Estimated TB incidence rates, by country, 2009

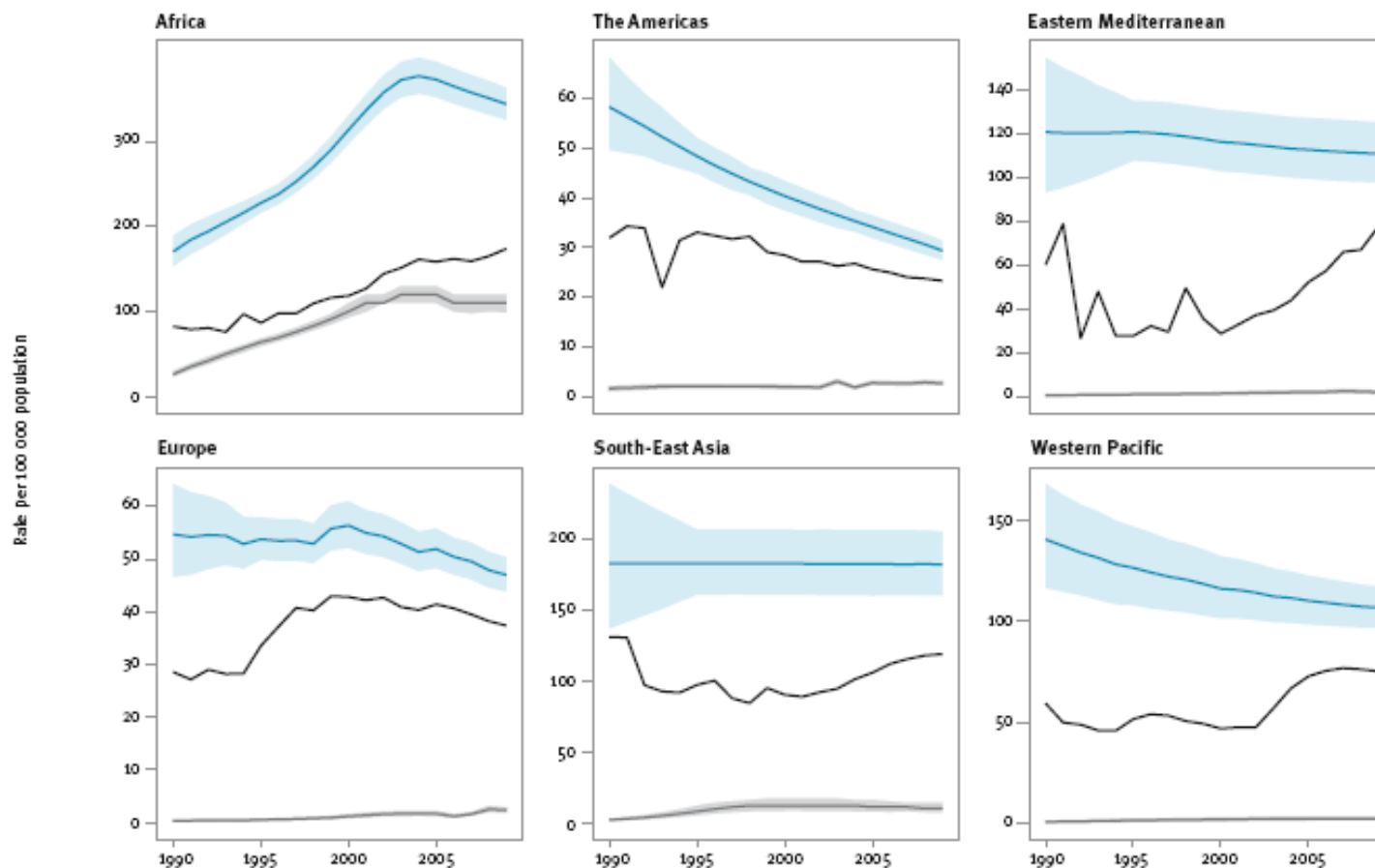


TUBERCULOSE E VIH

Estimated HIV prevalence in new TB cases, 2009



TUBERCULOSE: 1990-2009

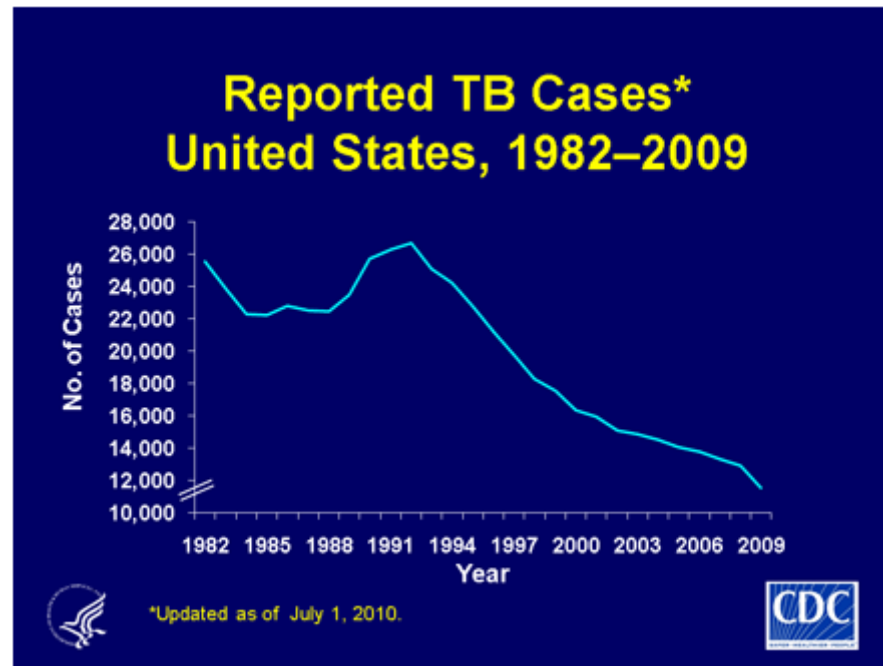


1990-2009: Casos de TB notificados (preto); incidência estimada de TB activa, total (azul) incidência estimada de TB em VIH (cinza)

WHO Report 2010; Global Tuberculosis control



PAÍSES DE BAIXA INCIDÊNCIA



Casos notificados nos EUA;

CDC; Reported tuberculosis in the United States 2009; www.cdc.gov/tb

TUBERCULOSE LATENTE

- Infecção primária
 - Doença em 10%
 - Erradicação em 10%
 - LTBI nos restantes
 - Persistência de bacilos em fase *inactiva*
 - Demonstrada actividade metabólica¹
 - Sem sintomas clínicos e sem sinais de Tb activa
 - Latência persiste ao longo da vida²

- Defeito na imunidade celular ---- reactivação

¹Henderson B, Lund PA, Tuberculosis (Edinb) 90 (2), 119-24

²Ehlers 2009



TUBERCULOSE LATENTE

- Contacto com macrófagos alveolares
- Formação de granulomas (Linfócitos T)
 - Sobrevivência de bacilo no interior dos granulomas
 - Variação interindividual, depende do tipo de granuloma:
 - Sterilizing immunity
 - Persistência de bacilos viáveis
- Manutenção de granuloma depende de¹:
 - Linf T CD4+/CD8+
 - IFN- γ
 - TNF- α

¹ Kaufman SH, Nat Rev Immunol 1, 20-30; 2001



DIAGNÓSTICO DE TB LATENTE

- Prova tuberculínica
 - TST (tuberculin skin test)
 - Mantoux - 1907
 - Injecção intradérmica de 0,1 ml de tuberculina (PPD)
 - Hipersensibilidade tardia
 - Células T de memória



TST - INTERPRETAÇÃO

Idade	Diâmetro < 6 mm	Diâmetro ≥ 6 mm	Diâmetro ≥ 15 mm	Conversão tuberculínica recente documentada
< 15 anos	Não reactivo	Se não vacinação prévia = infecção	Independente da situação vacinal = infecção	Acréscimo de valores ≥ 6 mm ou aumento ≥ 6 mm em relação ao anterior, nos últimos 2 anos = infecção
> 15 anos			Independente da situação vacinal = infecção	= infecção
VIH ou imunodepressão grave		= infecção		

Pina, A tuberculose na viragem do milénio, Lidel – Ed técnicas; 2000



TST

- Vantagens:
 - Sensibilidade 75-90%
 - Tecnicamente simples
 - Correlação conhecida entre positividade e o risco de vir a desenvolver TB activa¹⁻³
- Desvantagens
 - 2 visitas
 - Falsos positivos ^{4,5}
 - BCG prévia
 - Micobactérias não TB
 - Falsos negativos
 - VIH; Idosos, crianças.

¹ Antonucci G, Girardi E. JAMA 1995; 274: 143-8

² Selwyn PA, Hartel D. N Engl J Med 1898; 320: 545-50

³ Horsburg CR. N Engl J Med 2004; 350: 2060-70.

⁴ Judson FN, Feldman RA. Am Rev Respir Dis 1974; 109: 544-7

⁵ Snider DE. JAMA 1985; 253: 3438-9;



IGRA

- Interferon gamma release assays
 - Avalia a sensibilização a *M. tuberculosis* ao medir a quantidade de INF- γ libertado pelos linfócitos perante antígenos específicos de *M. tuberculosis* (ESAT-6^{1,2} e CFP-10³)

- 2 testes disponíveis:
 - ~~QuantiFERON-TB test (QFT) - 2001~~
 - ~~QuantiFERON-TB Gold test (QFT-G) - 2005~~
 - **QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) - 2007⁴**
 - **T-SPOT.TB - 2008⁵**

¹Harboe M, Oettinger T. Infect Immun 1996; 64: 16-22

²Sorensen AL, Nagai S. Infect Immun 1995; 63: 1710-7

³Berthet FX, Rasmussen PB. Eur J Immunol 1998; 28: 3949-58

⁴Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia

⁵Oxford Immunotec Limited. T-Spot.TB at www.oxfordimmunotec.com/96-UK



IGRA

- Em 2001 – QFT
 - Elisa que quantificava o INF- γ libertado pelos linfócitos estimulados pela PPD
 - Menos específico que TST
 - Saiu do mercado em 2005
- IGRA + específico:
 - ESAT-6
 - CFP-10
 - Ausentes da BCG e de outras micobactérias, excepto
 - *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum*



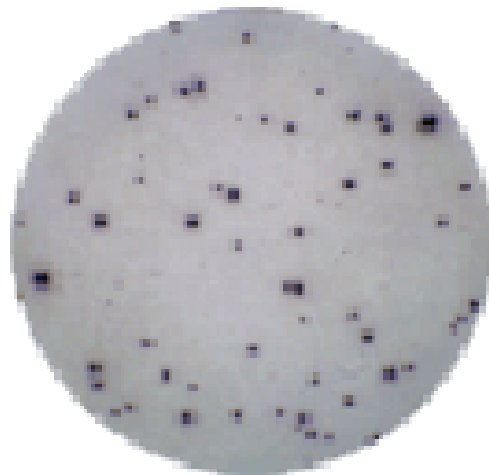
IGRA

- Em 2005 -QFT-G
 - Sangue total incubado separadamente com ESAT-6 e CFP-10
 - Quantificação do INF- γ no plasma em comparação com controlo;
 - Limitações:
 - Processamento da amostra após poucas horas da colheita;
- Em 2007 – QFT GIT
 - Tubos pré preparados, mistura-se sangue total e incuba 16-24 h até ser processado;



IGRA

- 2008 – T-SPOT.TB assay (Oxford Immunotec)¹
 - Linfócitos incubados separadamente com ESAT-6 e CFP-10
 - ELISpot para detectar células que produzem INF- γ



¹ <http://oxfordimmunotec.com>

IGRA

- Sensibilidade
 - Em TB activa com cultura +
 - Variação entre estudos;
 - Semelhante a TST
 - QFT-GIT = 81%
 - T-SPOT = 91%
 - Em TB Latente?
 - Sem teste de referência

Sensibilidade do T-SPOT.TB (2005-9)

Country	Subjects	Confirmed TB†				T-Spot results					TST [‡] results			% TST+ vs. QFT-GIT+ p-value††
		No. confirmed/ No. with TB diagnosis	(%)	HIV [§] -positive		Inter- pretation criteria**	Positive		Indeterminate		Cutoff	Positive		
				No. +/ No. tested	(%)		No. +/ No. valid	(%)	No. +/ No. tested	(%)		No. +/ No. tested	(%)	
Singapore ^{§§}	Adults	286/286	(100)	7/238	(3)	A	254/270	(94)	3/286	(1)	10 mm 15 mm	206/217 (95) 158/217 (73)	0.84 ND ^{¶¶}	
Spain ^{***}	Adults & children	NR/42	(NR)	NR ^{†††}	NR	B	36/39	(96)	3/42	(7)	5 mm	40/42 (95)	0.93	
Germany ^{§§§}	Children aged 0-7 yrs	28/28	(100)	NR	NR	B	26/28	(93)	0/28	(0)	5 mm	28/28 (100)	0.49	
South Korea ^{††††}	Adults	37/65	(57)	0/31	(0)	C	83/87	(95)	0/87	(0)	5 mm 10 mm	64/87 (74) 55/87 (67)	<0.01 <0.01	
Germany ^{****}	Adults	58/65	(89)	NR	NR	D	40/40	(100)	0/40	(0)	NR	35/40 (88)	0.05	
Italy ^{†††††}	Adults	23/23	(100)	0/23	(0)	E	21/23	(91)	NR	NR	ND	ND	ND	
Italy ^{§§§§§}	Adults & children aged >15 yrs	13/24	(54)	NR	NR	F	20/24	(83)	0/24	(0)	5 mm	14/20 (54)	0.49	
Germany ^{¶¶¶¶¶}	Adults	8/12	(67)	NR	NR	G	12/12	(100)	0/12	(0)	6 mm	8/10 (80)	0.39	
South Korea ^{*****}	Adults & children aged >15 yrs	58/67	(87)	0/67	(0)	H	59/64	(92)	3/67	(4)	10 mm	45/66 (68)	<0.01	
Switzerland ^{††††††}	Adults	89/89	(100)	0/89	(0)	I	61/61	(100)	1/62	(2)	ND	ND	ND	
Taiwan ^{§§§§§§}	Adults & children aged 2-84 yrs	37/39	(95)	3/NR	(ND)	J	34/39	(87)	NR	NR	ND	ND	ND	
Switzerland ^{†††††††}	Adults & children aged >15 yrs	58/58	(100)	0/58	(0)	K	57/58	(98)	0/58	(2)	ND	ND	ND	
Turkey ^{*****}	Adults	NR/28	NR/28	NR	NR	B	26/28	(93)	NR	NR	10 mm	23/28 (82)	0.42	
Turkey ^{†††††††}	Adults & children aged >15 yrs	100/100	(100)	0/100	(0)	L	80/96	(83)	4/100	(4)	10 mm	80/99 (81)	0.79	
Multiple European ^{§§§§§§§}	Adults	69/69	(100)	3/NR	(NR)	B	62/69	(90)	0/69	(0)	10 or 15	114/136 (84)	0.06	
		0/19	(0)	0/NR	(NR)		13/19	(68)	0/19	(0)		37/41 (90)	0.09	
Taiwan ^{††††††††}	Adults with extra-pulmonary TB	50/50	(100)	2/NR	(NR)	M	40/50	(80)	NR	NR	ND	ND	ND	
		0/39	(0)				31/39	(79)						
United Kingdom ^{*****}	Children	25/25	(100)	0/35	(0)	F	14/24	(58)	1/25	(8)	10 mm	21/24 (86)	0.05	
		0/38	(0)				17/34	(50)	4/38	(11)		24/38 (63)	0.38	
Japan ^{†††††††††}	Adults	49/49	(100)	NR	NR	N	47/47	(100)	2/49	(4)	ND	ND	ND	

Sensibilidade de QFT-GIT (2006-9)

Country	Subjects	Confirmed TB†		HIV [§] -positive		Inter-pretation criteria**	QFT-GIT results				TST [¶] results			% TST+ vs. QFT-GIT+ p-value††
		No. confirmed/ No. with TB diagnosis	No. tested	No. +/ No. tested	No. +/ No. tested		Positive		Indeterminate		Cutoff	Positive		
							(%)	(%)	No. +/ No. tested	(%)		No. +/ No. tested	(%)	
South Africa ^{§§}	Children	154/154	(100)	26/41	(63)	A	100/131	(76)	23/154	(15)	Stratified	131/146	(90)	<0.01
Germany ^{¶¶}	Children	28/28	(100)	NR***	NR	B	26/28	(93)	ND†††	ND	5 mm	28/28	(100)	0.49
India ^{§§§}	Adults	58/60	(97)	3/60	(5)	A	44/60	(73)	0/60	(0)	ND	ND	ND	ND
The Gambia ^{¶¶¶}	Adults	75/75	(100)	7/77	(9)	B	48/75	(64)	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Spain ^{****}	Adults & children	NR/42	(NR)	NR	NR	C	33/42	(79)	0/42	(0)	5 mm	40/42	(95)	0.05
Italy ^{††††}	Mostly adults	17/17	(100)	NR	NR	C	14/17	(82)	0/17	(0)	NR	9/12	(75)	0.97
Singapore ^{§§§§}	Adults	286/286	(100)	7/238	(3)	A	224/270	(83)	10/286	(4)	10 mm	206/217	(95)	<0.01
											15 mm	158/217	(73)	ND
Japan ^{¶¶¶¶}	Adults	100/100	(100)	1/100	(1)	D	87/94	(93)	6/100	(6)	ND	ND	ND	ND
Denmark ^{*****}	Adults	68/80	(85)	10/56	(18)	C	65/76	(86)	4/80	(5)	10 mm	9/12	(75)	0.58
Czech Republic ^{†††††}	Adults	22/22	(100)	0/22	(0)	C	19/22	(86)	0/22	(0)	5	12/22	(55)	0.05
		0/31	(0)	0/31	(0)		24/28	(86)	3/31	(6)		22/31	(71)	ND
Zambia ^{§§§§§}	Adults	0/112	(0)	59/96	(62)	A	83/96	(86)	16/112	(14)	5 mm ^{¶¶¶¶¶}	62/92 ^{¶¶¶¶¶}	(67) ^{¶¶¶¶¶}	<0.01
											10 mm ^{¶¶¶¶¶}	48/92 ^{¶¶¶¶¶}	(52) ^{¶¶¶¶¶}	ND
Austria ^{*****}	HIV+ adults	10/11	(91)	11/11	(100)	D	10/11	(91)	0/11	(0)	5 mm	8/10	(80)	0.92
Multiple European ^{††††††}	Adults	121/121	(100)	3/NR	(NR)	C	99/117	(85)	4/121	(3)	10 or 15	114/136	(84)	1.0
		0/34	(0)	0/NR	(NR)		22/34	(65)	0/34	(0)		37/41	(90)	0.02
United Kingdom ^{§§§§§§}	Children	25/25	(100)	0/35	(0)	D	20/23	(87)	2/25	(8)	10 mm	21/24	(86)	1.0
		0/38	(0)				20/36	(56)	2/38	(5)		24/38	(63)	0.67

Adaptado de Pai M, Zwerling A, Menzies D. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84 em Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2010; 59

IGRA

- Avaliação da sensibilidade de TST/T-SPOT.TB e QFT-IT no rastreio de contactos que vieram a desenvolver TB activa (VIH excluídos)¹

Country [study ^a]	No. of subjects	Follow-up period (yrs)	Active TB cases	Case isolates available for RFLP typing ^(b)	% sensitivity ^(d)		
					TST ^c	QFT-IT	T-SPOT
Netherlands [20]	339	2	9	6(6)	100(100)	63(40)	75(60)
Germany [21]	954	4	19	11(11)	52(36)	100(100)	ND
Japan [26]	3012	2	39	ND	ND	51	ND
Colombia [27]	2060	3	26	ND	ND	ND	78
Gambia [28]	2348	2	26	9(6)	56(67)	ND	52(50) ^e

- Após exposição recente baixa sensibilidade do IGRA
- Conversão 4-7 semanas após exposição, podendo ser mais tardia: 14-22 semanas²

¹Herrera V, Perry S, Parsonnet J. Clin Infec Dis 2011; 52 (8) 1031-7

²Lee SW, Oh DK, LEE SH. Eur Resp J 2011; 37 (6): 1447-52



IGRA

○ Especificidade

- Mais específico que TST
- Distinguem da imunidade pós BCG^{1,2}
- Superior em populações de baixo risco
- QFT-GIT>T-SPOT.TB³

¹Meier T, Eulenbruch HP. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 24, 529-36 (2005)

²Jasmer RM, Nahid P. N Engl J Med. 347; 1860-6 (2002)

³Pai M, Zwerling A, Menzies D. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84



Especificidade de QFT-GIT (2007-8)

Country	Subjects	BCG†-vaccinated		HIV‡-positive		Inter-pretation criteria**	QFT-GIT results				TST† Results			% TST-vs. % QFT-GIT-p-value††
		No. vaccinated/ No. evaluated	No. (%)	No. +/ No. tested	No. (%)		Negative		Indeterminate		Cutoff	Negative		
							No. +/ No. valid	No. (%)	No. +/ No. tested	No. (%)		No. +/ No. tested	No. (%)	
Germany§§	Children aged 0–11 yrs w/ lymphadenitis	0/23	(0)	NR††	NR	A	19/19	(100)	ND***	ND	5	2/23	(9)	<0.01
											10	5/23	(22)	<0.01
Germany§§	Children aged 0–7 yrs w/ respi-rator infection	0/22	(0)	NR	NR	A	21/21	(100)	ND	ND	5	22/22	(100)	1.0
											10	22/22	(100)	1.0
Japan†††	Adult students	140/168	(83)	0/168	(0)	B	158/160	(99)	6/168	(4)	ND	ND	ND	ND
Denmark§§§	High school students & staff	38/124	(31)	0/124	(0)	C	124/124	(100)	0	(0)	10	116/124	(94)	<0.01
Italy†††	Mostly adults	1/14	(7)	0/14	(0)	C	14/14	(100)	0/14	(0)	NR	8/8	(100)	ND

Adaptado de Pai M, Zwerling A, Menzies D. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84 em Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2010; 59

Especificidade de T-SPOT.TB (2006-8)

Country	Subjects	BCG [†] -vaccinated		HIV [§] status	Inter-pretation criteria ^{**}	T-Spot results				TST [†] results			% TST-vs. % T-Spot-p-value ^{††}
		No. vaccinated/ No. evaluated	(%)			Negative		Indeterminate		Cutoff	Negative		
						No. +/ No. valid	(%)	No. +/ No. tested	(%)		No. +/ No. tested	(%)	
Germany ^{§§}	Children aged 0–11 yrs w/ lymphadenitis	0/19	(0)	NR ^{††}	A	18/19	(95)	4/23	(17)	5	2/23	(9)	<0.01
										10	5/23	(22)	<0.01
Germany ^{***}	Children aged 0–7 yrs w/ other respiratory infection	0/21	(0)	NR	A	21/21	(100)	1/22	(5)	5	22/22	(100)	1.0
										10	22/22	(100)	1.0
South Korea ^{†††}	High school students	131/131	(100)	NR	B	111/ 131	(85)	0/131	(0)	10	103/131	(79)	0.26
										15	125/131	(95)	<0.01
United States ^{§§§}	Adults with & w/o prior MAC ^{††††} disease	0/18	(0)	NR	C	17/18	(94)	0/18	(0)	ND	ND	ND	ND

Adaptado de Pai M, Zwerling A, Menzies D. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84 em Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2010; 59

INDICAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO

○ Infecção recente:

- Contacto próximo com caso de TB activa
- Imigrantes de áreas de alta incidência de TB
- Viajantes com estadias prolongadas para áreas endémicas
- Profissionais expostos a população de maior risco
- Grupos com maior risco de TB latente (más condições socio-económicas, consumidores de drogas, alcoólicos)
- Crianças e adolescentes expostos a adultos com risco aumentado de TB latente ou TB activa

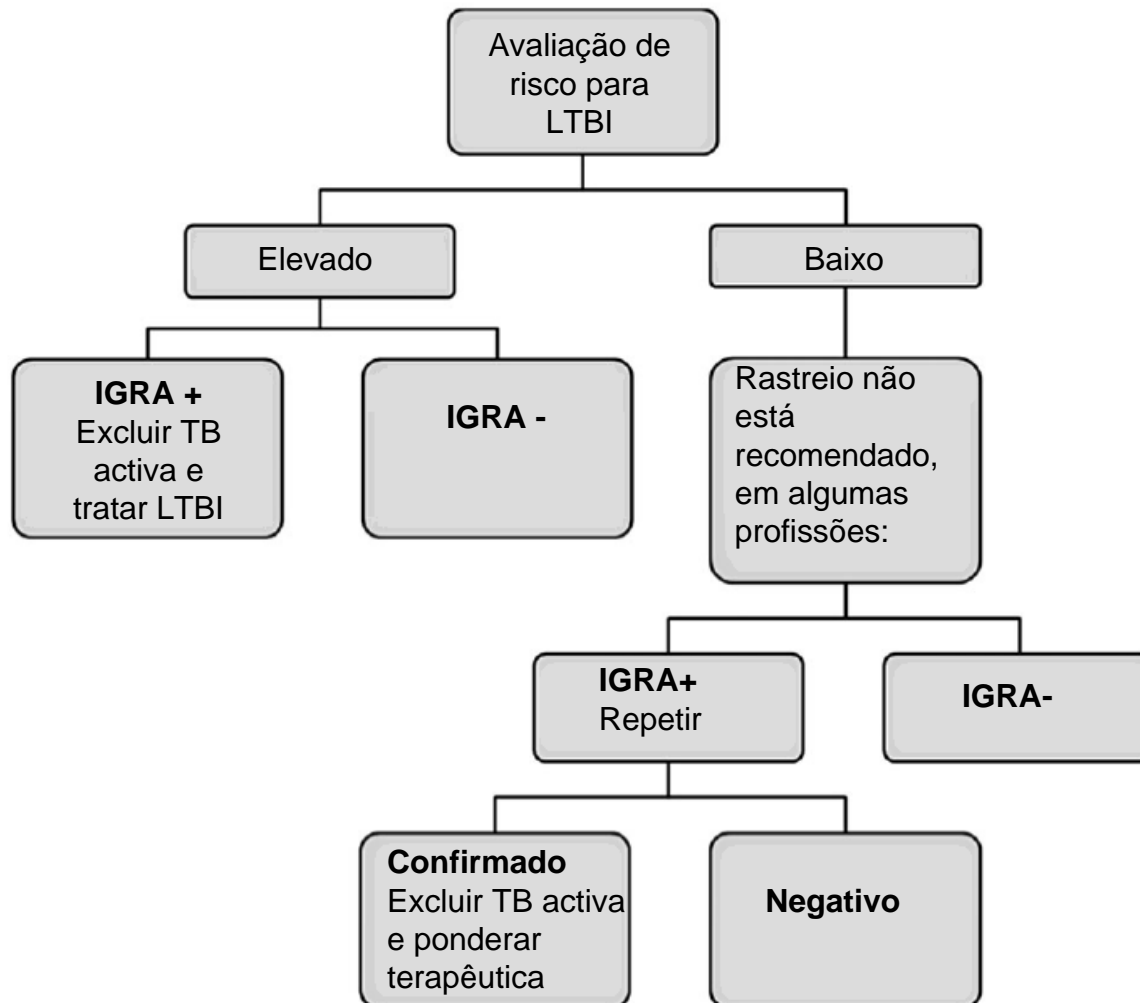


INDICAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO

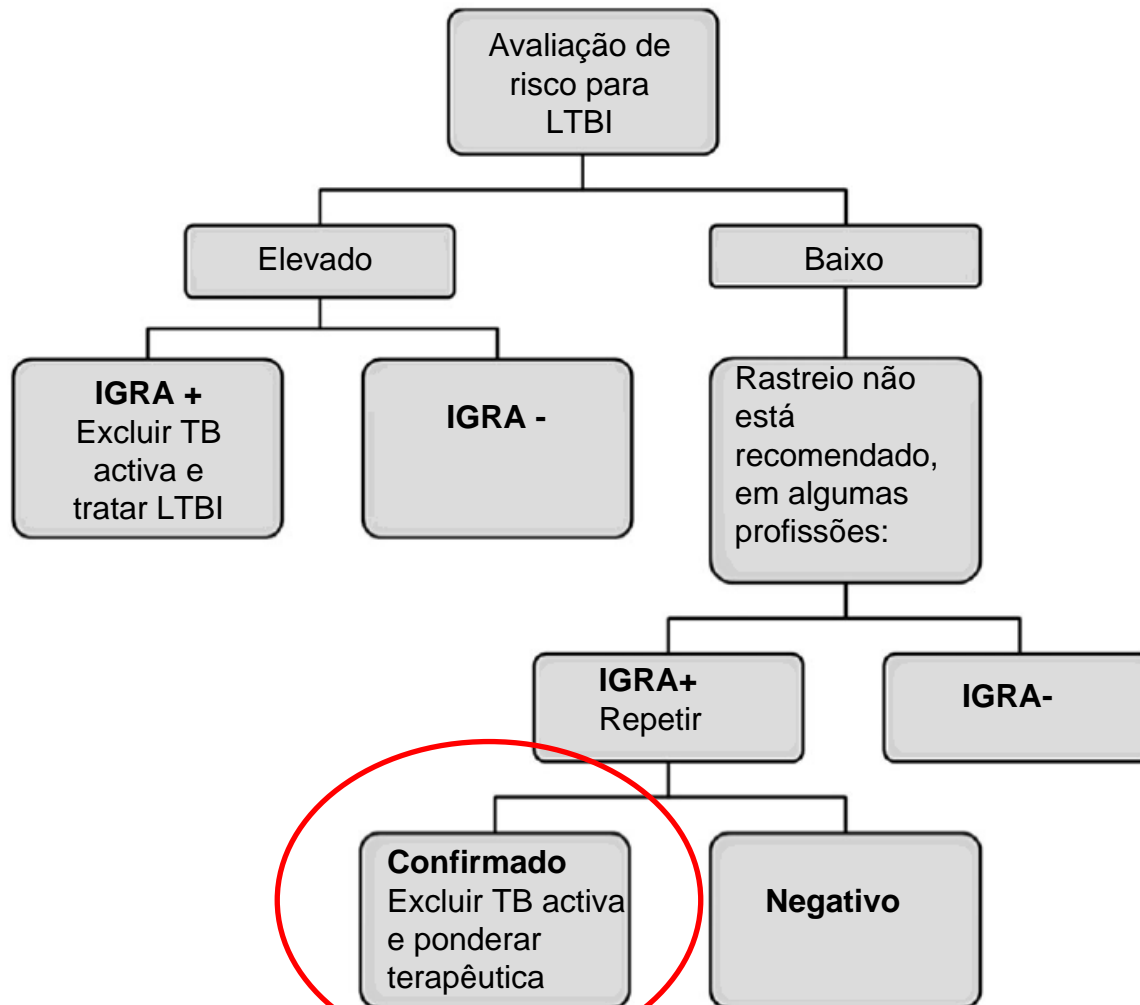
- Risco de reactivação:
 - Infecção por VIH
 - Crianças < 5 anos
 - Infecção por MBT recente (< 2 anos)
 - História de TB não tratada ou com incumprimento terapêutico
 - Envelhecimento
 - Desnutrição
 - Diabetes, insuficiência renal, silicose
 - Neoplasia (leucemia, linfoma, neoplasia SNC, pulmão)
 - Gastrectomizados ou bypass jejuno-ileo
 - Terapêutica com imunossupressores (TNF- α , PDN > 15 mg/d, pós transplante de órgão)
 - Tabagismo, alcoolismo, consumo de drogas



ALGORITMO DE DECISÃO



ALGORITMO DE DECISÃO



VALOR PROGNÓSTICO

- 1-3 % IGRA + progridem para TB activa aos 2 anos¹⁻³
- Benefício da terapêutica
- INF- γ marcador insuficiente para determinar probabilidade de progressão da doença
- Combinação TST/IGRA
 - Aumenta a especificidade em casos de BCG prévia

¹ Bakir M, Millington KA, Ann Intern Med 2008; 149: 777-87

² del Corral H, Paris SC, Plos ONE 2009; 4: e8257

³ Hill PC, Jackson-Sillah DJ. Plos ONE 2008; 3: e 1379



IGRA E VIH

○ Sensibilidade

- TSPOT - 72% vs QFT-GIT – 61% (em cultura confirmada)
- Não demonstraram maior sensibilidade que TST
- Concordância entre IGRA e TST maior em países que não utilizam a BCG
- IGRAs menos afectados pela imunodepressão (T-SPOT.TB)
- Recomendações variam nos diferentes países.



ORIENTAÇÃO DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

Francisco
Henrique
Moura George

Digitally signed by Francisco
Henrique Moura George
DN: cn=Francisco Henrique Moura
George, o=Direção-Geral da Saúde,
ou=Direção-Geral da Saúde,
ou=Francisco Henrique Moura
George, email=Francisco.Henrique.Moura-George@dgs.pt

111 anos

Direção-Geral da Saúde
www.dgs.pt



Ministério da Saúde

NÚMERO: 012/2011

DATA: 06/05/2011

ASSUNTO: Posição da Direção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente

- IGRA + TST:
- Aumenta **especificidade** em contactos próximos ou profissionais de saúde
- Aumenta a **sensibilidade** no rastreio de imunodeprimidos
- Sem utilidade para diagnóstico de Tuberculose activa



DESAFIOS FUTUROS/LIMITAÇÕES

- Identificar doentes com maior risco de progressão para doença activa
- Não distingue tuberculose activa da latente
- Não distingue infecção tratada da «de novo»
- Não distingue exposição recente da exposição antiga (menos risco de progressão)

