

Managementul infecției latente cu tuberculoză în România – limite și perspective

The management of latent tuberculosis infection in Romania – limits and perspectives

Dr. Mara BĂLTEANU¹, Dr. Mihaela TĂNĂSESCU¹, Dr. Gina CIOLAN¹, Prof. Dr. Constantin MARICA^{1,2}

¹Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

În 2014 Organizația Mondială a Sănătății a adoptat o nouă strategie de control a tuberculozei – boala infecțioasă cu cea mai mare mortalitate în lume după SIDA. Această nouă strategie – The End TB Strategy – are ca ținte reducerea îmbolnăvirilor prin tuberculoză cu 90% în fiecare an și a mortalității prin tuberculoză cu 95% în fiecare an la nivel mondial, astfel încât până în 2035 tuberculoza să nu mai fie considerată o problemă mondială de sănătate publică. În Raportul Organizației Mondiale a Sănătății privind tuberculoza publicat în 2014 se estimează că aproximativ o treime din populația lumii este infectată cu *Myc. tuberculosis* (cca 2 miliarde locuitori); dintre aceștia 5-10% vor dezvolta boala activă, alimentând astfel pandemia de TB. Este deci un obiectiv esențial să diagnosticăm aceste cazuri de infecție latentă prin tuberculoză și să stabilim criterii precise de tratament al acestei infecții. Testul tuberculinic este un procedeu important de evidențiere a infecției TB într-un organism, iar rezultatele obținute în ultimii ani în genomica micobacteriană și în imunologia celulară umană au condus la punerea la punct a altor teste care detectează infecția tuberculoasă, dintre care cel mai frecvent utilizat este testul care măsoară eliberarea de IFN- γ (Interferon gamma releasing assay-IGRA). Orice pacient cu risc crescut de progresie a infecției către boală și care are un test cutanat sau IGRAs pozitiv este un candidat pentru tratament. Pacienții imuno-compromiși (infecțați HIV, în tratament cu anti-TNF α , transplant de organ, medicație imunosupresoare) cu ILTB au un risc mai ridicat de reactivare. Pacienții imuno-compromiși cu ILTB ar trebui să primească un tratament preventiv.

Cuvinte cheie: infecția tuberculoasă latentă, persoane cu risc, diagnostic, tratament

ABSTRACT

In 2014 the World Health Organization adopted a new strategy for tuberculosis control – infectious disease with the highest mortality in the world after AIDS. This new strategy – The End TB Strategy – is aimed to reducing tuberculosis disease by 90% and tuberculosis mortality by 95%, so that by 2035 TB is no longer considered a problem global public health. The World Health Organization report on tuberculosis published in 2014 is estimated that about one third of the world population is infected with *M. tuberculosis* (approx. 2 billion); 5-10% of them will develop active disease, thus fulfilling the TB pandemic. It is therefore an essential objective to diagnose these cases of latent tuberculosis infection and to establish precise criteria of the

Adresă de corespondență:

Dr. Mihaela Tănăsescu, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, Șoseaua Viilor nr. 90, sector 5, București

E-mail: mihaeleta@yahoo.co.nz

latent TB infection treatment. Tuberculin skin test is the most important test for emphasis of TB infection in an organism. The results obtained in recent years in mycobacterial genomics and human cell immunology have led to the development of other tests that detect tuberculosis infection, of which the most commonly used is the test that measures the release of IFN- γ (Interferon gamma-releasing assay IGRAs). Any patient with increased risk of infection to disease progression and who has a positive skin test is a candidate for treatment. Immuno-compromised patients (HIV infected, treatment with anti-TNF α , organ transplantation, immunosuppressive medication) with LTBI have a higher risk of reactivation. Immuno-compromised patients with LTBI should receive treatment.

Keywords: latent tuberculosis infection, group at risk, diagnostic, treatment

În Raportul Organizației Mondiale a Sănătății privind tuberculoza publicat în 2014 se estimează că aproximativ **o treime din populația lumii este infectată cu *Myc. tuberculosis*** (cca. 2 miliarde); în 2013 s-au înregistrat **aproximativ 9 milioane de cazuri noi tuberculoză**, dintre care 95% în țările în curs de dezvoltare și 1,5 milioane de decese prin tuberculoză estimate, dintre care 1,1 milioane între pacienții HIV-negativ, iar 0,4 milioane între pacienții HIV-pozitivi. De altfel, pandemia HIV/AIDS alimentează încă o creștere importantă a cazurilor noi – s-a estimat că 13% (360.000 de cazuri) din cazurile noi de TB înregistrate în 2013 au fost HIV-pozitive. O altă mare problemă a endemiei TB este numărul în creștere al cazurilor cu MDR-TB: 480.000 de cazuri noi cu MDR-TB, 210.000 de decese cu MDR-TB (1,2).

Infecția latentă cu tuberculoză (ILT) este definită ca persistența răspunsului imun la stimularea determinată de *Myc. tuberculosis*, fără existența manifestărilor clinice caracteristice tuberculozei active sau a modificărilor radiologice caracteristice. Persoanele infectate nu prezintă semne sau simptome de tuberculoză activă, dar au risc crescut de progresie a infecției către boala activă. (4,6).

După contactul infectant cu o persoană cu TB pulmonară cu examen de spută pozitiv în microscopie pentru bacilul acid-alcoolo-rezistent, 30% din indivizii expuși se infectează cu bacilul Koch. Dintre aceștia, numai 5-10% vor face tuberculoză activă în primii 2 ani după infecție (tuberculoza primară), restul rămân cu infecție latentă cu TB – o stare de echilibru în care individul gazdă este capabil să controleze infecția, dar nu să eradică micobacteria. (6) S-a estimat că **riscul de boală** pe întreaga viață pentru un individ cu infecție latentă cu tuberculoză documentată este de 5-10%, majoritatea dezvoltând boala în primii 5 ani de la primoinfecție, acesta fiind mecanismul patogenetic al TB active în țările cu incidență scăzută a tuberculozei. (5)

Managementul infecției latente TB implică identificarea și testarea indivizilor cu risc în vederea diagnosticării ILTB, tratamentul eficient și fără reacții adverse importante, monitorizarea și evaluarea tratamentului.

Organizația Mondială a Sănătății stabilește ca **activități prioritare** în controlul tuberculozei **diagnosticul și tratamentul preventiv al noilor contacți infectați** și determinarea **riscului de îmbolnăvire** la populația asimptomatică, dar cu infecție latentă, precum și **prevenirea evoluției spre boală activă**. (4)

Diagnosticarea indivizilor cu **infecție tuberculoasă latentă și cu risc evolutiv crescut** și tratamentul acestora sunt *elementele cheie* al controlului tuberculozei în țările cu endemie scăzută a tuberculozei. (7)

În țările cu endemie înaltă a TB, în care principalul mecanism patogenetic de dezvoltare a TB active este contactul infectant, controlul TB presupune orice tratament care previne sau reduce riscul de progresie a infecției la boală. Tratamentul infecției latente presupune diagnosticarea infecției subclinice, fără a se putea stabili cu exactitate data contactului infectant. Se impune astfel **profilaxia primară** – terapie pe perioada expunerii, a contactului cu cazul „sursă”, fără evidența infecției sau **profilaxia secundară** – cu scopul de a reduce riscul de recidivă a TB la pacienții imunocompromiși (8).

Strategia Națională de Control al TB 2015-2020 prevede **diagnosticarea a cel puțin 85% din toate cazurile estimate cu tuberculoză sensibilă și MDR și îmbunătățirea capacității sistemului sanitar de a controla tuberculoza**, ceea ce impune măsuri pentru depistarea ILTB la toate categoriile de populație la risc. Prin același document, se stipulează necesitatea ca guvernul României să asigure accesul universal la metodele rapide de diagnostic pentru tuberculoză până în 2020, să întreprindă depistarea activă a ILTB prin screening sistematic și să asigure tratament preventiv pentru toate grupurile relevante la risc mare. (9)

ESTIMAREA RISCULUI DE DEZVOLTARE A BOLII ACTIVE

Există două categorii de persoane cu risc de boală activă: **indivizii cu risc crescut de expunere la persoane cu boală activă**, eliminatoare de bacili Koch (conacții strâni ai persoanelor cu tuberculoză, imigranți recenți din țările cu prevalență înaltă, rezidenți și angajați ai instituțiilor cu risc înalt: închisori, spitale, instituții de îngrijire a bătrânilor, a pacienților cu SIDA sau a celor fără adăpost) și **indivizii cu afecțiuni clinice sau ce prezintă factori asociați cu riscul crescut de progresia a ILTB la tuberculoză activă**: infecția HIV, utilizatorii de droguri injectabile, persoane cu sechele TB evidente radiologic, indice de masă corporală mic (10% sub ideal), pacienții cu silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică sau hemodializați, gastrectomie sau by-pass jejuno-ileal, neoplazii, transplant de organ, tratament prelungit cu corticosteroizi orali, citostatice sau anti-TNF alfa, persoane cu conversia recentă a testului cutanat la tuberculină sau copii sub 5 ani cu rezultat pozitiv al acestui test (10-12).

Sunt citați ca factori de risc înalt de progresie a infecției la boală: infecția cu HIV (riscul de boală activă este maxim atunci când numărul de CD4 scade sub 200/mm³; tuberculoza este adesea prima manifestare a infecției HIV, iar frecvența acesteia crește când CD4 scade sub 500/mm³), transplantul de organe (asociat cu terapia imunosupresoare), silicoza, insuficiența renală asociată cu dializa, carcinomul de cap sau de gât, infecția recentă cu tuberculoză (în primii doi ani de la infecție), modificările radiologice pulmonare fibronodulare; risc moderat prezintă pacienții în tratament cu glucocorticoizi (echivalentul a mai mult de 15 mg/zi de prednison timp de cel puțin o lună) sau inhibitori de TNF α , pacienții cu diabet, subponderali (IMC sub 20), vârstă foarte tânără de infectare (0-4 ani), fumători (1 pachet/zi) (10,12)

DIAGNOSTICAREA ILTB

Din cauza imposibilității de a identifica sau a cuantifica numărul bacililor în cazul persoanelor cu infecție latentă cu *Myc.tuberculosis*, în prezent se practică identificarea ei prin aprecierea răspunsului imun celular indus de această infecție. Markerul indirect al ILTB este sensibilizarea limfocitelor T și eliberarea citokinelor ca răspuns la stimularea prin antigeni de la *M. Tuberculosis*. (11)

Există două teste, ambele imunologice pentru diagnosticul infecției latente, „in vivo” – testul cutanat la tuberculină, iar „ex vivo” IGRA – pentru depistarea IFN- γ , amândouă disponibile în prezent în România, nici unul dintre ele nefiind însă capabil să distingă infecția latentă de boala activă sau de sechelele de tuberculoză. (11-15)

Indivizii infectați cu *Myc.tuberculosis* au în sângele lor limfocite T cu memorie, care recunosc antigenele micobacteriene. Procesul de recunoaștere implică sinteza de IFN- γ , o citokină specifică pentru răspunsul imun mediat celular.

În testul tuberculinic (test in vivo) intervin limfocitele T (CD4 și CD8), bazofile și macrofage, pe când în testul IFN- γ (test in vitro) intervin numai limfocitele T (CD4 și CD8).

Testul tuberculinic este un procedeu important de evidențiere a infecției TB într-un organism. Servește pentru *detectarea infecției* atât individual, cât și pe plan comunitar pentru calcularea unor indici epidemiologici. *Reacția pozitivă* sau semnificativă la tuberculină sugerează că individul este infectat, fără să se precizeze dacă infecția este veche sau recentă și dacă s-a produs pe cale naturală (prin contact cu un bolnav de TB pulmonară, deci cu bacili virulenți) sau pe cale vaccinală (vaccinare BCG). (10)

Testul cutanat la tuberculină (TCT) a fost timp de 100 de ani metoda standard pentru diagnosticul imunologic al infecției cu *M.tuberculosis* (atât tuberculoza activă, cât și infecția latentă). (10)

Lipsa de sensibilitate și specificitate conduce însă la rezultate fals pozitive și fals negative. Rezultatele fals negative se pot datora atât factorilor tehnici (aplicare, citire sau păstrare improprie a PPD), cât și factorilor biologi (malnutriție, infecție, medicație imunosupresoare, malignitate, vârstă, stres); rezultatele fals pozitive se datorează vaccinării BCG sau infecției cu micobacterii non-tuberculoase.

Specificitatea redusă se datorează faptului că PPD este obținut din filtratul culturii de *M. tuberculosis* și este un amestec de peste 200 de antigene, unele prezente în vaccinul BCG sau în multe micobacterii non-tuberculoase). Astfel, indivizii vaccinați BCG, dar neinfecțați cu *M.tuberculosis* pot avea un test tuberculinic fals pozitiv. (10,11)

Testarea cutanată tuberculinică presupune injectarea strict intradermică de antigene din MTB (denumite PPD = derivat de proteină purificată). Se injectează intradermic 0,1 ml PPD, care realizează de obicei o papulă ischemică

de 5-6 mm cu aspect de „coajă de portocală“. Este provocată o reacție de hipersensibilitate întârziată care constă în acumularea locală de limfocite și macrofage și se exprimă macroscopic printr-o indurație la locul injectării. (9-12)

Interpretarea testului cutanat la tuberculină (TCT) la populațiile vaccinate BCG este dificil de efectuat. Ea se realizează fie în funcție de diametrul reacției, fie în funcție de rezultatul la testări succesive, astfel (9-12):

– **În funcție de diametrul reacției:** Reacția tuberculinică ≤ 5 mm este considerată negativă. Dacă diametrul indurației este 5-9 mm, este considerată negativă în general, dar pozitivă la cei cu risc mare de progresie spre boală prin imunodepresie (infecțați HIV, transplant de organe, tratament imunosupresor) sau îndoienică în cazul unui contact recent și repetat cu un caz de TB pulmonară BK(+). Reacția tuberculinică ≥ 10 mm este considerată pozitivă. Tabelul 1 prezintă Clasificarea reacției pozitive a testului cutanat la tuberculină conform CDC/OMS.

În funcție de rezultatele la testări succesive, putem depista **virajul tuberculinic**, adică pozitivarea reacției cutanate la tuberculină, care stabilește diagnosticul de infecție tuberculoasă recentă și **saltul tuberculinic** (creșterea cu minimum 10 mm a diametrului reacției cutanate la tuberculină), care are o semnificație incertă. (10-12)

Rezultatele obținute în ultimii ani în genomica micobacteriană și în imunologia celulară umană au condus la punerea la punct a altor teste care detectează infecția tuberculoasă.

Interferon gamma releasing assay-IGRA se bazează pe detectarea interferonului γ sintetizat și eliberat că limfocitele T ale indivizilor infectați atunci când sunt stimulate cu antigene micobacteriene. Există două teste IGRA disponibile: Quantiferon TB Gold (Cellestis) și T-SPOT. TB (Oxford Immunotec).

Descoperirea antigenelor imunodominante, proteinele ESAT-6 (early secretory antigenic

target 6) și CFP-10 (culture filtrate protein 10) au condus la o alternativă promițătoare, testul in vitro de dozare a IFN-γ. Aceste proteine, ESAT-6 și CFP-10, codificate în regiunea RD1 (region of difference 1) din genomul *M.tuberculosis*, sunt specifice bacilului Koch comparativ cu PPD (care este un amestec de aprox. 200 antigene) și nu dau reacții încrucișate cu vaccinul BCG sau cu diverse specii de micobacterii non-tuberculoase. (11)

În urma intradermoreacției sunt secretate citokinele IL-4, IL-10, IL-12, TNF-α și IFN-γ, pe când stimularea limfocitelor cu antigene micobacteriene duce numai la sinteza unei singure citokine – IFN-γ. Detectarea și cuantificarea ulterioară a IFN-γ se face din sângele venos incubat cu antigene de *My. Tuberculosis* prin tehnica ELISA – testul Quantiferon TBGold-IT (11, 12,15-19).

În cazul testului T-SPOT.TB, celulele mononucleate din sângele periferic sunt incubate cu proteine specifice de *My. Tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10), iar numărul de celule T care au produs INF γ este determinat prin reacția ELISPOT. (11,12,15-19)

Testarea IFN-γ prezintă o serie de **avantaje** comparativ cu testul tuberculinic: pare să aibă o **specificitate** mare și nu dă reacții încrucișate cu vaccinul BCG; diferențiază infecția cu *Myc. tuberculosis* de cea cu micobacteriile nonTB; se corelează cu intensitatea expunerii; sensibilitatea IGRA este similară testului tuberculinic la subiecții imunocompetenți și mai bună decât testul tuberculinic la pacienții imuno-compromiși, persoane în vârstă și sugari; întrucât testul IFN-γ nu implică măsurători ale indurației, rezultatele sunt **mai puțin subiective** și necesită o singură vizită a pacientului; rezultatele sunt **rapide** și disponibile a doua zi; testarea repetată **nu cauzează boosting-efect.** (11)

Deși ambele teste, testul tuberculinic și Quantiferon TB Gold-IT, au o bază imunologică

TABELUL 1. Clasificarea reacției pozitive a testului cutanat la tuberculină conform CDCOMS (preluat după A. Socaci, G. Popescu, C. Marica, *Infecția tuberculoasă latentă*, 2014)

≥ 5 mm	≥ 10 mm	≥ 15 mm
<ul style="list-style-type: none"> • HIV pozitiv • Contact recent cu persoană cu TB activă • Modificări fibrotice (sechele TB) pe radiografia toracică • Pacienți cu transplant de organe/ alte imunodepresii* • *> 15 mg prednison timp de cel puțin 1 lună sau anti TNF-alfa 	<ul style="list-style-type: none"> • Imigranți din zone cu prevalență ridicată • Utilizatorii de droguri injectabile • Locuitorii sau angajați cu risc ridicat (închisori, instituții de îngrijire pentru bătrâni, spitale și alte facilități de îngrijire a sănătății, instituțiile rezidențiale pentru pacienții cu SIDA și homeless) • Personalul din laboratoarele de microbiologie • Persoanele cu condiții clinice asociate (silicoză, diabet zaharat, insuficiență renală cronică sau hemodializă, gastrectomie, by-pass jejunoileal) • Copii < 4 ani expuși la adulți cu un risc crescut pentru TB 	<ul style="list-style-type: none"> • Persoane care nu prezintă factori de risc cunoscuți pentru TB

ele nu măsoară aceleași componente ale răspunsului imun și nu se pot substitui (IDR: celule T de memorie cu timp de reacție 72 h, IGRA: celule T efectoare cu timp de incubație 8-12 h). IGRA poate îmbunătăți performanța testului tuberculinic, însă validarea lui este dificilă din cauza lipsei unui standard diagnostic (*gold standard*) pentru infecția tuberculoasă latentă (11).

Caracteristicile celor două teste sunt prezentate în Tabelul 2.

Există și o serie de limite ale ambelor teste (TCT și IGRA): nu diferențiază infecția recentă de cea veche, nu confirmă boala activă, nu diferențiază infecția de boala activă. Testele IGRA au un cost mai ridicat și nu pot fi utilizate pentru testarea de serie (intrarea în colectivitate, screening de rutină).

În concluzie, ce test ar trebui folosit și când? Conform recomandărilor CDC/OMS (citate de A. Socaci, G. Popescu, C. Marica, Infecția tuberculoasă latentă, 2014), TCT ar fi indicat în cazul testării copiilor cu vârsta sub 5 ani, contact recent cu persoane cu tuberculoză și pentru screeningul periodic al persoanelor cu expunere profesională la tuberculoză. În ultimele două cazuri se poate utiliza (limitat) și testul QuantiFERON TBGold-IT. Testele IGRA sunt recomandate a fi folosite în cazul celor vaccinați BCG și al celor la care nu se va putea realiza citirea rezultatului la 72 de ore de la administrarea testului. În cazul indivizilor infectați cu HIV sau cu alte imunodepresii, în cazul în care suspectăm boala activă sau la persoanele cu risc scăzut de infecție, dar la care TCT posibil fals pozitiv, se recomandă combinarea celor două teste (12).

Cui se adresează testarea și tratamentul pentru Infecția Latentă TB (ILTb)?

Strategia OMS post 2015 (the End TB Strategy), aprobată la sfârșitul lunii mai 2014, are ca obiective reducerea incidenței TB cu 90% și a mortalității TB cu 95% în 2035 comparativ cu 2015, unul din instrumentele pentru îndeplinirea acestor obiective fiind și reducerea numărului de cazuri noi de TB provenite din cazurile de infecție latentă TB și prevenirea reactivării TB prin tratament preventiv ținut (scăderea grupului de cazuri viitoare) (2).

În Strategia Națională de Control al TB 2015-2020 se menționează faptul că Programul Național de Control al Tuberculozei (PNCT) nu consideră că programele de identificare activă a cazurilor sunt cost-eficiente, nedevelopând până în prezent strategii dedicate depistării active a tuberculozei pentru grupurile vulnerabile. În ceea ce privește prevenirea transmiterii infecției TB, principalele măsuri sunt vaccinarea BCG și detecția timpurie a celor care au intrat în contact cu un caz, fără a exista însă un sistem de înregistrare și urmărire a acestora din urmă (care pot chiar refuza evaluarea) (9).

Cu ajutorul a trei analize sistematice ale studiilor din literatură, în 2015 OMS a identificat 15 grupe de persoane cu risc, la care se impune diagnosticarea și tratamentul ITBL: contacții pacienților cu TB (adulti și copii); lucrătorii din sistemul sanitar, inclusiv studenții; persoanele cu infecție HIV; pacienții dializați; imigranții din țările cu prevalență înaltă a TB; pacienții la care se inițiază terapie anti-TNF; utilizatorii de droguri; deținuții; persoanele fără adăpost; pacienții

TABELUL 2. Diferențele dintre TCT și testele IGRA (preluat după Mack U., Migliori G.B., Lange C. – LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement, *Eur Respir J* 2009)

	TCT	IGRA	
		T-SPOT.TB	QuantIFERON-TB Gold In-tube
Control intern	Nu	Zero sau Phytohemaglutinina	Zero sau Phytohemaglutinina
Antigenul	PPD	Peptide din CFP-10 și ESAT-6	Peptide din CFP-10 și 7.7
Locul de aplicare a testului	Piele	Celule mononucleate din sângele periferic	Sânge
Timpul necesar până la obținerea rezultatului	48-72 ore	24 de ore	24 de ore
Celule implicate	Neutrofile, limfocite T CD4 și CD 8	Limfocite CD4	Limfocite CD4
Citokine implicate	IFN-γ, TNF-β, TNF-α	IFN-γ	IFN-γ
Interpretare	Diametrul indurației dermului	Numărul de celule T secretante de IFN-γ	Concentrația IFN-γ secretat de celulele T în plasmă
Efectul tratamentului asupra testului	Niciunul	În scădere, dar cu mare variație a procentului diminuării între indivizi	În scădere, dar cu mare variație a procentului diminuării între indivizi

transplantați; cei cu silicoză; pacienții cu diabet; consumatorii de alcool în exces; fumătorii și indivizii subponderali (4).

Pentru țările cu incidența TB sub 100‰, cum este cazul României, Ghidul pentru managementul ILTB publicat de OMS anul acesta recomandă testarea sistematică (TCT sau IGRA) și tratarea indivizilor țintă cu un risc mai mare decât populația medie de a fi infectați: **infecțați HIV, contacții cazurilor sursă de TB pulmonară (copii și adulți), pacienții cărora li se inițiază tratamentul cu inhibitori ai TNF, pacienților dializați, celor cu silicoză și pacienților ce urmează să beneficieze de transplant de organ sau hematologic** (4).

În funcție de nivelul endemiei, politicile locale, bugetul alocat, se recomandă și testarea sistematică prin TCT sau IGRA și tratarea **deținuților, lucrătorilor din sistemul sanitar (inclusiv studenților), imigranților din țări cu incidență înaltă a TB** (fără însă a limita influența procesul, procedura sau statutul acestora), **a persoanelor fără adăpost și a utilizatorilor de droguri**.

Studiile utilizate în întocmirea acestui ghid nu au relevat beneficiul testării sistematice și a tratării pacienților cu diabet zaharat, alcoolici, fumători sau subponderali, exclusă fiind situația în care aceștia fac deja parte din unul din grupurile citate mai sus. (4)

Pentru țările cu resurse limitate este obligatorie tratarea indivizilor infectați HIV și a copiilor sub 5 ani care au intrat în contact cu cazuri TB și la care, după o evaluare clinică riguroasă, se confirmă diagnosticul de tuberculoză activă, dar sunt depistați cu infecție TB (4).

Tratamentul infecției latente TB se va administra la persoanele depistate a fi infectate cu *Myc. tuberculosis*, dar care nu sunt bolnave TB.

În prealabil, cazurile ce urmează a fi supuse terapiei preventive vor fi supuse unui algoritmul (Figura 1) ce presupune o anamneză riguroasă, un examen clinic și un examen radiografic pentru excluderea unei TB active și pentru obținerea de informații asupra chimiosensibilității *Myc. tuberculosis* a sursei de infecție.

Conform OMS, regimurile terapeutice folosite includ hidrazida și/sau rifampicina.

Regimul standard folosit: **HIN** 5 mg/kgc (maximum 300 mg), 10 mg/kgc la copii, **în administrare zilnică, timp de 6 luni** (9-12 luni la HIV+) este comparativ ca eficiență și hepatotoxicitate cu rifampicină sau rifampicină + isoniazidă timp de 3-4 luni. Pentru pacienții HIV+ se va utiliza rifabutin + isoniazidă săptămânal timp de 3-4 luni (11).

Pentru contacții cazurilor cu MDR TB, lipsa evidențelor privind eficiența tratamentelor preventive, OMS recomandă observația clinică strictă și urmărirea debutului unei eventuale tuberculoze active pentru cel puțin doi ani de la expunere ca fiind preferabilă tratamentului (4).

În cazul contacților cu risc mare de progresie a infecției latente **cu germeni multidrogu rezistenți spre boală** (status imunitar deficitar) se recomandă: **PZM (25-30 mg/kg corp zi) + EMB (15-25 mg/zi)** sau **PZM (25-30 mg/kg/zi) + chinolonă** cu activitate antituberculoasă (Ciprofloxacin, Ofloxacin sau Levofloxacin) **timp de 12 luni**.

În țările în care riscul de infecție și îmbolnăvire TB este redus (< 1% și, respectiv, <10‰), detectarea infecției latente impune inițierea unui tratament constând în asocierea de minimum 3 medicamente antituberculoase (4).

Monitorizarea efectelor adverse

Este recomandată în cazul terapiei ILTB, având în vedere că tratamentul instituit nu este al unei boli active, în consecință calitatea vieții pacientului nu trebuie influențată, pentru efectuarea tratamentului pe toată durata acestuia.

Cele mai frecvente efecte adverse sunt, în cazul izoniazidei, creșterea nivelului transaminazelor serice, hepatotoxicitate și neuropatie periferică, iar în cazul rifampicinei și rifapentinei reacții cutanate, intoleranță gastrointestinală și hepatotoxicitate.

OMS subliniază insuficiența argumentelor și utilizarea monitorizării prin teste de laborator (cu excepția pacienților cu factori de risc cum ar fi: consumatorii cronici de alcool, boala cronică de ficat, infecție HIV, vârstă peste 35 de ani, sarcină sau perioada imediat postpartum), dar recomandă examinarea clinică lunară și reevaluarea tratamentului în cazul apariției simptomelor ca inapetență, greață, vărsături, disconfort abdominal, fatigabilitate, urini hiperchrome, scaune decolorate și icter.

Dacă AST sau ALT au valori de 5 ori mai mari decât normalul ori pacienții sunt simptomatici (anorexie, grețuri, vărsături, ficat sensibil la palpare), se va întrerupe administrarea medicamentelor (4).

În ceea ce privește riscul de a dezvolta rezistențe la drogurile utilizate pe parcursul tratamentului ILTB, nu există asociere semnificativă între dezvoltarea rezistențelor la HIN și RMP și utilizarea lor în tratamentul ITBL (4,20-22).

În ceea ce privește aderența la tratament, aceasta depinde de 10 factori: apariția efectelor

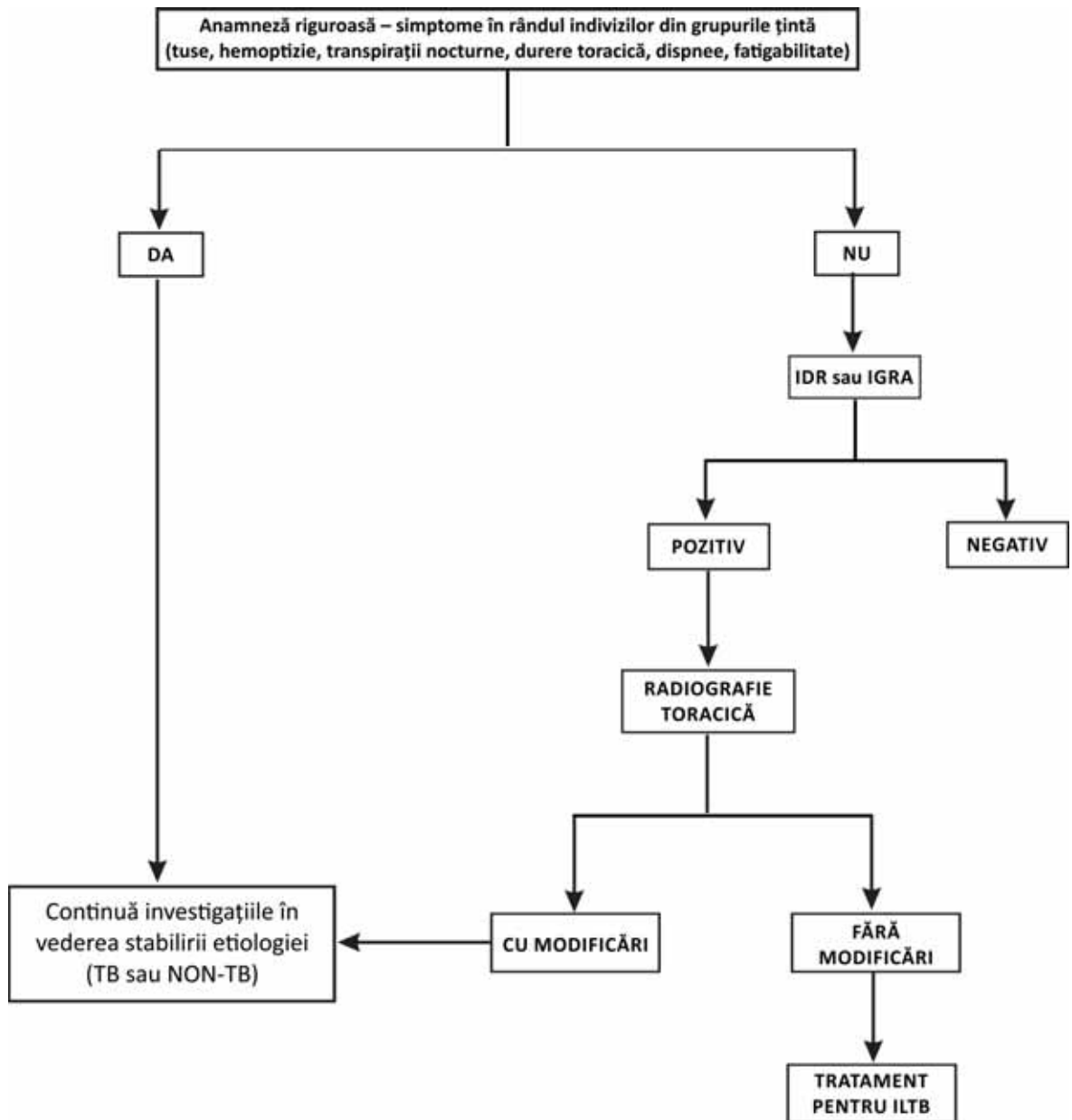


FIGURA 1. Algoritm de selecție a suspecților cu ILTB (preluat din WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection)

adverse, durata lungă a tratamentului, statutul de imigrant, distanța mare de furnizorul de servicii medicale (spital, dispensar, medic de familie), istoric de reținere de libertate, insuficienta percepție a riscului, existența stigmatului, consumul excesiv de alcool și droguri, șomajul și durata de timp între diagnostic și tratament (4).

CONCLUZII

În condițiile obiectivelor Strategiei Naționale de Control a Tuberculozei în România 2015-2020, act normativ recent aprobat de guvernul României (scăderea incidenței globale a bolii de

la 72,9 cazuri la 100.000 locuitori în 2013, la mai puțin de 50 de cazuri la 100.000 de locuitori în 2020; scăderea numărului de decese de la 5,3 la 100.000 de locuitori în 2013, la mai puțin de 5 la 100.000 locuitori, în 2020; scăderea numărului total de pacienți de la 15.523 cazuri notificate în 2013, la mai puțin de 10.000 cazuri în 2020) se impune depistarea activă și tratarea cazurilor cu infecție latentă TB la categoriile de persoane cu risc înalt de progresie a ILTB la boală activă.

Sunt utile elaborarea și implementarea unor ghiduri de diagnostic, tratament și monitorizare a ILTB specifice fiecărei condiții determinante de risc pentru ILTB (copii, persoane cu infecție

HIV, pacienți cu afecțiuni imunosupresoare (leucemii, limfoame), bolnavii cu afecțiuni cronice cu risc important de imunodepresie sau cu imunodepresie medicamentoasă, lucrători în rețeaua sanitară, cu precizarea metodelor de diagnostic utilizate și standardizarea terapiei utilizate și a condițiilor de inițiere a acesteia.

Se impune atât obligativitatea controlul contactilor cazurilor cu TB, cât și implementarea măsurilor de control al infecției cu TB în colectivități cu risc (deținuți, lucrători cu expunere la infecția TB).

Rămâne încă problema complianței pacienților la regimurile terapeutice pe termen lung, care pot determina reacții secundare semnificative, nemotivate de existența unei boli active. Sunt necesare în acest sens campaniile de informare a pacienților, dar și a personalului medical în ceea ce privește depistarea și tratarea corectă a ILTB, precum și în privința importanței acestor măsuri în vederea reducerii endemiei tuberculoase în România următorilor 5 ani.

BIBLIOGRAFIE

- Global tuberculosis report 2014, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137094/1/9789241564809_eng.pdf?ua=1
- The end TB Strategy, http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf
- Dye C., Scheele S., Dolin P., Pathania V., Raviglione M.C.** Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-86.
- Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, WHO reference number: WHO/HTM/TB/2015.01, ISBN: 978 92 4 154890 8
- Lobue P., Menzies D.** Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603-22.
- Lin P.L., Flynn J.L.** Understanding Latent Tuberculosis: A Moving Target. *J Immunol* 2010; 185:15-22
- Diel R., Nienhaus A.** Prevention of TB in areas of low incidence, *Tuberculosis, European Respiratory monograph* 2012, 58: 72-81
- Marais B.J., Schaaf H.S., Menzies D.** Prevention of TB in areas of high incidence – in *Tuberculosis, European Respiratory monograph* 2012, 58: 84-92
- Strategia Națională de Control al TB 2015-2020, <http://www.ms.ro>
- Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection – American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Vol. 161, Supplement: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention – Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection 2000: S221-S247, doi: 10.1164/ajrccm.161.supplement_3.ats600
- Mack U., Migliori G.B., Lange C.** LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement, *Eur Respir J* 2009; 33:956-973, DOI: 10.1183/09031936.00120908
- Socaci A., Popescu G., Marica C.** Infecția Tuberculoasă Latentă, Ed. Partoș, Timișoara, 2014
- Lalvani A., Millington K.A.** T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 264-271
- Richeldi L., Ewer K., Losi M. et al.** Early diagnosis of subclinical multidrug-resistant tuberculosis. *Ann Intern Med* 2004; 140:709-713.
- 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; 6: 413-422.
- Lalvani A.** Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131:1898-1906.
- Mori T., Sakatani M., Yamagishi F. 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.
- Lalvani A., Millington K.A.** T cell-based diagnosis of childhood tuberculosis infection. *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20:264-271.
- Vincenti D., Carrara S., Butera O. et al.** Response to region of difference 1 (RD1) epitopes in human immunodeficiency virus (HIV)-infected individuals enrolled with suspected active tuberculosis: a pilot study. *Clin Exp Immunol* 2007;150:91-98.
- Martinson N.A., Barnes G.L., Moulton L.H., et al.** New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
- Swaminathan S., Menon P.A., Gopalan N., et al.** Efficacy of a six-month versus a 36-month regimen for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons in India: a randomized clinical trial. *Plos One* 2012;7:E47400.
- Samandari T., Agizew T.B., Nyirenda S., et al.** 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 2011;377:1588-98.