

Ι. ΡΟΥΤΣΙΑΣ

Ανοσολόγος
Λέκτορας Παν/μίου Αθηνών

Θ. ΣΑΡΙΚΟΥΔΗΣ

Ρευματολόγος
Επιμελητής Ε.Σ.Υ.

Δ. ΠΑΥΛΟΠΟΥΛΟΥ

Ειδ. Παθολόγος
Γ. Νοσοκομείου Ευαγγελισμός

Λανθάνουσα Φυματίωση και Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Άρθρο πρακτικής σκοπιμότητας όπου αξιολογείται η ανίχνευση της λανθάνουσας TB σε άτομα με ρευματοειδή αρθρίτιδα ή ανοσοκαταστολή. Επικαιροποιείται ο διαγνωστικός ρόλος της φυματινοαντίδρασης mantoux σε σχέση με τις νεότερες μεθόδους *quantiferon* και *T-SPOT.TB* που στηρίζονται στην *in vitro* παραγωγή και απελευθέρωση *IFN-γ* από τα *T-λεμφοκύτταρα* μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό (*IGRAs*).

Σύμφωνα με τον ορισμό της, η Λανθάνουσα Φυματίωση (ΛΦ), αναφέρεται σε άτομα που έχουν προσβληθεί από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης αλλά δεν είναι κλινικά νοσούντες, είναι ασυμπτωματικοί. Δεν διασπείρουν τη λοίμωξη σε άλλους αν και έχουν ζώντες μικροοργανισμούς στο σώμα τους. Σε αυτά τα άτομα, η ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως φυσιολογική και η εξέταση πτυέλων αρνητική. Ωστόσο απαιτείται θεραπεία για την πρόληψη και την εκρίζωση του μυκοβακτηριδίου 1. (Εικόνα 1)

Ο ασαφής όρος «απομακρυσμένη λοίμωξη φυματίωσης» (*remote TB infection*) είναι διαφορετικός από την λανθάνουσα φυματίωση. Χρησιμοποιείται σποραδικά ανάμεσα στους φυματιολόγους. Οι περισσότεροι ειδικοί συμφωνούν ότι ο όρος θα πρέπει να αναφέρεται σε μια προηγούμενη λοίμωξη φυματίωσης η οποία έχει αναχαιτισθεί από το ανοσιακό σύστημα του ατόμου. Πα'όλα

αυτά, κάποιος μπορεί να ερμηνεύσει τον όρο ως μία προηγούμενη λοίμωξη η οποία εξακολουθεί να έχει κάποιο κίνδυνο επανεργοποίησης. Η «*remote TB*» λοίμωξη διαφέρει από τη ΛΦ. Βάκιλοι φυματίωσης είναι σαφώς παρόντες στα άτομα με ΛΦ αλλά όχι στην «*remote TB*».

Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση στους ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες ως θεραπεία είναι σημαντικός και επιβεβλημένος. Οι περισσότερες περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά έχουν αποδοθεί σε επανεργοποίηση της λοίμωξης². Γενικά, ενεργός φυματίωση εκδηλώνεται περίπου στο 5 - 10% των ασθενών με ΛΦ σε κάποια στιγμή της ζωής τους³. Στο 50% περίπου των περιπτώσεων η ενεργός φυματίωση εκδηλώνεται μέσα στα δύο πρώτα έτη.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙ-TNFα ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΗΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Έχουν δημοσιευθεί πολλές αναφορές επανεργοποίησης φυματίωσης μετά τη χορήγηση αντι- TNFα παραγόντων^{4,5,6}. Μερικές από τις περιπτώσεις επανεργοποίησης φυματίωσης απέβησαν θανατηφόρες.

Μερικοί ειδικοί έχουν ισχυριστεί ότι η θεραπεία με αντι- TNFα παράγοντες δεν αυ-

ξάνει τον κίνδυνο φυματίωσης περισσότερο από αυτόν που είναι συνυφασμένος με την ίδια τη νόσο της ΡΑ⁴. Η τρέχουσα όμως, αντίληψη – που είναι καθολικά αποδεκτή – είναι ότι οι ασθενείς με ΡΑ θα πρέπει να ελέγχονται, και αν κριθεί απαραίτητο να θεραπεύονται για ΛΦ πριν την έναρξη θεραπείας της ΡΑ – ειδικά με βιολογικούς παράγοντες – και να παρακολουθούνται στενά με ετήσια τεστ για φυματίωση, σύμφωνα με τις οδηγίες που θα συζητηθούν παρακάτω.

Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

Δεν υπάρχει παθογνωμονικά αποδεκτή εξέταση για τη διάγνωση της λανθάνουσας Φυματίωσης. Η διαγνωστική προσέγγιση στηρίζεται στις πληροφορίες που προκύπτουν από:

- α) το ιατρικό ιστορικό,
- β) τα αποτελέσματα της φυματινοαντίδρασης Mantoux (ΦΑΜ) ή Tuberculin Skin Test (TST),
- γ) την ακτινογραφία θώρακος : πλευριτική αντίδραση, πάχυνση - αποπύκνωση κορυφών, πνευμονικά οζίδια, βρογχεκτασία άνω λοβού, διάμεση κοκκιωματώδης ασβεστοποίηση, σπηλαιοποίηση και λεμφαδενική ή περικαρδιακή ασβέστωση⁷
- δ) την κλινική εξέταση,



Εικόνα 1: Το *M. tuberculosis* είναι ένα αερόβιο βακτηρίδιο με ασυνήθιστη κυτταρική επιφάνεια αποτελούμενη από λιπίδια και μυκολικά οξέα. Δεν χρωματίζεται κατά Gram λόγω της κηρώδους επιφάνειάς του, αλλά ταξινομείται στα Gram θετικά βακτήρια επειδή δεν κατέχει εξωτερική μεμβράνη.

Βιολογικός παράγοντας	Κίνδυνος για εμφάνιση TB
Αναστολείς του TNF-α	
Infliximab	Σημαντικός
Etanercept	Σημαντικός
Adalimumab	Σημαντικός
Certolizumab pegol	Σημαντικός
Golimumab	Σημαντικός
Αναστολείς του υποδοχέα της IL-1	
Anakira	Πιθανός
Αναστολείς του υποδοχέα την IL-6	
Tocilizumab	Σημαντικός
Παράγοντες εξάλειψης των Β-λεμφοκυττάρων	
Rituximab	Όχι σημαντικός
Αναστολείς της συνενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων (Abatacept)	Πιθανός

Πίνακας 1: Βιολογικοί παράγοντες που χορηγούνται στην ΡΑ και απαιτούν έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση

ε) την εξέταση πτυέλων (σε ορισμένες περιπτώσεις ή άλλων βιολογικών υλικών).

στ) την εκτίμηση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με προηγούμενη έκθεση στο μυκοβακτήριο φυματίωσης^{8,9}

ζ) τις μεθόδους που στηρίζονται στην in vitro παραγωγή και απελευθέρωση IFN- γ από τα T-λεμφοκύτταρα μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό (IGRAs)

Θα πρέπει να είμαστε βέβαιοι ότι αποκλείστηκε η ενεργός φυματίωση πριν χαρακτηρίσουμε έναν ασθενή με τον όρο ΛΦ⁷.

Η ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΑΝΤΟΥΧ (ΦΑΜ)

Η φυματίνη (tuberculin) αποτελείται από πρωτεϊνικά στοιχεία του βακίλου της φυματίωσης (φυματινοπρωτεΐνη). Στην πραγματικότητα εμπεριέχει περισσότερα από 200 πρωτεϊνικά αντιγόνα. Σήμερα χρησιμοποιείται αποκλειστικά η καθαρμένη φυματίνη, η PPD (purified protein derivative) που παράγεται κυρίως στα Ινστιτούτα Κοπεγχάγης.

Η δερματική ΦΑΜ χρησιμοποιείται ευρέως, παραμένει ένα φτηνό και εύκολα εκτελεστό τεστ και είναι η παλαιότερη διαγνωστική δοκιμασία της φυματίωσης¹⁰. Εισήχθη από τον von Pirquet το 1907. Περιέχει ένα μίγμα αντιγόνων (PPD) του *m. tuberculosis*, του *mycobacterium bovis* και άλλων μη φυματιωδών μυκοβακτηρίων¹⁰.

Η εφαρμογή αντι-TB θεραπειών των ασθενών με λανθάνουσα φυματίωση, μετά από διάγνωση με το τεστ mantoux, μειώνει τον κίνδυνο ενεργού λοίμωξης κατά 60%^{7,9}.

Η ΤΕΧΝΙΚΗ ΤΗΣ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ ΜΑΝΤΟΥΧ

Η σωστή και προσεκτική εκτέλεση της ΦΑΜ είναι αποφασιστικής σημασίας για τις μετέπειτα επιλογές μας. Η απολύμανση του δέρματος δεν είναι απαραίτητη. Αν χρησιμοποιηθεί οινόπνευμα, θα πρέπει να αναμένουμε να εξατμισθεί εντελώς πριν την εκτέλεση της δερμοαντίδρασης.

Η ενδοδερμική χορήγηση αποτελεί τη μέθοδο εκλογής. Συγκεκριμένα ενίεται αυστηρά ενδοδερμικά 0,1 mL 5 μονάδων φυματίνης (TU) της πρωτεΐνης PPD στο αντιβράχιο με βαθμονομημένη σύριγγα 1 ml, που φέρει βελόνα 25 ή 26 Gauge. Το δέρμα τεντώνεται ελαφρά και η βελόνα εισδύει σχεδόν παράλληλα με την επιφάνεια του δέρματος. Αμέσως μετά πρέπει να δημιουργηθεί έπαρμα διαμέτρου 6-10 mm. Το έπαρμα αυτό παραμένει για 10 λεπτά περίπου. Ο μη σχηματισμός του επάρματος σημαίνει ότι η ένεση έγινε υποδόρια και η δοκιμασία πρέπει να επαναληφθεί

στο άλλο αντιβράχιο.

Το τεστ διαβάζεται 48 με 72 ώρες μετά τη χορήγηση από εκπαιδευμένο προσωπικό. Μετρά την τύπου IV υπερευαισθησία του δέρματος ως απάντηση σε ένα παράγωγο καθαρής πρωτεΐνης. Η μέτρηση πρέπει να αφορά τη διήθηση (σκληρία) και όχι το ερύθημα. Η εγκάρσια διάμετρος της διήθησης θα πρέπει να μετράται προσεκτικά σε χιλιοστά και να αξιολογείται ως εξής:

Διάμετρος 0-5 χιλ. Ερμηνεύεται ως αρνητική απάντηση.

Διάμετρος 5 χιλ. Μια απάντηση 5 χιλ ή περισσότερων χιλιοστών διήθησης ερμηνεύεται ως θετική σε ασθενείς με PA11 και ασθενείς με αυτοάνοσα φλεγμονώδη νοσήματα που λαμβάνουν σημαντική δόσολογία κορτικοστεροειδών (> 15 mg/πρεδνιζολόνης για ένα μήνα), λαμβάνουν αντι-TNFα παράγοντες ή είναι ανοσοκατεσταλμένοι.

Διάμετρος 10 χιλ. Μια απάντηση 10 ή περισσότερων χιλιοστών διήθησης ερμηνεύεται ως θετική σε προσωπικό νοσοκομείου και σε ενήλικες με έκθεση σε άλλους παράγοντες υψηλού κινδύνου για φυματίωση.

Τέλος, σε άτομα χωρίς γνωστούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, ως θετική ερμηνεύεται μια απάντηση **15 ή περισσότερων χιλιοστών**.

Η θετική φυματινοαντίδραση σημαίνει: (α) Μόλυνση από βακτήριο του συμπλέγματος* *Mycobacterium tuberculosis* (β) Μόλυνση από μη-φυματιώδη μυκοβακτηρίδια, (γ) Προηγούμενη εμβολιασμός με BCG. Συνήθως θετικοποιείται η φυματινοαντίδραση μετά από 4-8 εβδομάδες.

*(*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* και *M. microti*).

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι σε ορισμένους ασθενείς που έχουν προσβληθεί από το Μυκοβακτήριο Φυματίωσης, η ικανότητα απάντησης στη φυματίνη φθίνει με την πάροδο του χρόνου και μπορεί να δώσουν ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα.

Ωστόσο, αυτό το πρώτο τεστ μπορεί να διεγείρει το ανοσιακό σύστημα, προκαλώντας μια θετική, ή ενισχυμένη (boosted), απάντηση σε ακόλουθα τεστ μέσω ανάκλησης ανοσίας. Βέβαια η ενισχυμένη απάντηση είναι λιγότερο ειδική για τη διάγνωση της ΛΦ από ότι το αποτέλεσμα του αρχικού τεστ, δεδομένου ότι ενισχυμένη απάντηση μπορεί να προκληθεί από προηγούμενο εμβολιασμό BCG, ευαισθητοποίηση σε μη φυματιώδη μυκοβακτήρια ή απομακρυσμένη (remote) λοίμωξη. Συνεπώς, ο κίνδυνος ενεργού φυματίωσης μεταξύ των ατόμων με μια ενισχυμένη απάντηση (θετικό αποτέλεσμα σε ένα τεστ που



Εικόνα 2: Η φυματίνη ενίεται αυστηρά ενδοδερμικά. Αμέσως μετά δημιουργείται πομφός διαμέτρου 6-10 mm παραμένει για 10 λεπτά περίπου.



Εικόνα 3: Ανάγνωση της φυματινοαντίδρασης Mantoux. Η εγκάρσια διάμετρος της διήθησης (σκληρίας) μετράται προσεκτικά σε χιλιοστά και αξιολογείται. Διάμετρος σκληρίας: 0-5 mm = Αρνητική, 6-14 mm = Θετική, >15 mm = Έντονα θετική.

χορηγείται 1 με 4 εβδομάδες μετά από ένα αρχικό αρνητικό αποτέλεσμα επί απουσίας έκθεσης) είναι χαμηλότερος από τον αντίστοιχο μεταξύ των ατόμων με μια αρχική θετική απάντηση στη ΦΑΜ¹².

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΣΤΗ ΦΥΜΑΤΙΝΟΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΜΑΝΤΟΥΧ

Όπως προαναφέρθηκε η ΦΑΜ, χρησιμοποιείται ευρέως γιατί είναι σχετικά φθηνή και εύκολα εκτελεστή δοκιμασία. Η φυματινοαντίδραση μπορεί να γίνει χωρίς κίνδυνο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και του θηλασμού.

Οι περιορισμοί της ΦΑΜ ή TST περιλαμβάνουν:

1. Σε άτομα με ιστορικό θετικής απάντησης στη ΦΑΜ, αυτή δεν αναμένεται να μετατραπεί ξανά σε αρνητική⁷. Γι' αυτό τα άτομα αυτά δεν θα πρέπει να επανελέγχονται, ακόμα και μετά από πλήρη θεραπεία λανθάνουσας TB.

2. Υπάρχει πληθώρα ψευδώς αρνητικών ΦΑΜ αποτελεσμάτων σε ασθενείς με PA, ειδικά μεταξύ αυτών που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και αυτών που εμφανίζουν μια φυσική εξασθένηση ανοσιακής απάντησης.

3. Η Φυματινοαντίδραση δεν μπορεί να διακρίνει μια ενεργό λοίμωξη TB από μια παλαιά θεραπευθείσα. Γι' αυτό, δεν έχει θέση στον έλεγχο ασθενών με PA που έχουν λάβει αγωγή για ΛΦ.

4. Απαιτούνται δύο επισκέψεις στο γιατρό (εκτέλεση –ανάγνωση). Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα συμμόρφωσης.

5. Είναι αδύνατη η τυποποίηση της μεθόδου. Η ερμηνεία του αποτελέσματος υπόκειται σε υποκειμενική εκτίμηση και ανθρώπινα λάθη^{10,13}

6. Το αποτέλεσμα της φυματινοαντίδρασης μπορεί να επηρεασθεί από προηγούμενο εμβολιασμό BCG και από την ανοσιακή κατάσταση του ατόμου¹⁴.

7. Η ευαισθησία του τεστ μπορεί να είναι χαμηλή σε ασθενείς με PA λόγω της ανοσιακά μεσολαβούμενης παθογένεσης της νόσου^{10,13} ή των θεραπειών που χορηγούνται.

8. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει και χαμηλή ειδικότητα λόγω της διασταυρούμενης αντίδρασης σε λοιμώξεις από μη φυματιώδη μυκοβακτήρια,¹³.

9. Μερικοί ασθενείς είναι δυνατό να μην απαντούν στο τεστ, ακόμα κι αν έχουν προσβληθεί (ενεργά) από το Μυκοβακτήριο της Φυματίωσης, Πιθανώς λόγω δερματικής ανεργίας (μη απάντησης σε δερματικά τεστ λόγω απορρύθμισης του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας) ή ενεργού λοίμωξης, περιλαμβανομένης της ιογενούς λοίμωξης⁷.

Δίνεται ιδιαίτερη έμφαση σε πιθανές συνυπάρχουσες λοιμώξεις:

1. Ο εμβολιασμός με ζώντες ιούς μπορεί να οδηγήσει σε ελαττωμένη δερματική αντίδραση όπως και με τα εμβόλια ερυθράς, ιλαράς, παρωτίτιδας.

2. Σε άτομα που είναι προγραμματισμένα για να ελεγχθούν με FAM, ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται την ίδια μέρα με τον εμβολιασμό με εμβόλιο ζώντων ιών ή 4 με 6 εβδομάδες μετά.

3. Ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, όπως η ιλαρά, η λοίμωξης μονοπυρήνωση, η ανεμευλογιά και η γρίπη, ελαττώνουν ή αρνητικοποιούν τη φυματινοαντίδραση.

4. Σε συνυπάρχουσες λοιμώξεις από HIV και M. tuberculosis αρκετοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν πλήρη έλλειψη δερματικής αντίδρασης (ανεργία) στη φυματίνη, που μπορεί να συνοδεύεται από ανεργία και σε άλλα αντιγόνα

5. Σε μερικά άτομα μπορεί να παρατηρηθούν αλλεργικές αντιδράσεις λόγω άμεσης υπερευαισθησίας με πομφό και έξαρση αντίδρασης μέσα σε 20 λεπτά από τη χορήγηση της FAM. Σε αυτά τα άτομα, το τεστ δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνεται.

6. Σε νέα, πολύ ηλικιωμένα ή καχεκτικά άτομα λόγω κακής διατροφής είναι δυνατό να ελαττωθεί η αντίδραση του δέρματος στη φυματίνη. Το ίδιο παρατηρείται όταν υπάρχει ανοσοκαταστολή λόγω κάποιου νοσήματος (π.χ. λέμφωμα) ή λήψης φαρμάκων (π.χ. κορτικοστεροειδών).

7. Ασθενείς με σοβαρή φυματίωση (π.χ. κεχροειδή φυματίωση) ενδέχεται να εμφανίζουν αρνητική φυματινοαντίδραση. Ενεργός ή πρόσφατη λοίμωξη με μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια μπορεί να προκαλέσει διασταυρούμενη αντίδραση με θετική δοκιμασία Mantoux.

ΝΕΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΓΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ:

QUANTIFERON ΚΑΙ T-SPOT.TB

Η διάγνωση της λανθάνουσας TB παραδοσιακά βασίζεται αποκλειστικά στην εξέταση δερματικής ευαισθησίας σε αντιγόνα του Mycobacterium tuberculosis με την φυματινοαντίδραση Mantoux (FAM) ή Tuberculin Skin Test (TST). Ουσιαστικά πρόκειται για αντίδραση δερματικής ευαισθησίας έναντι κεκαθαρμένης φυματίνης, η οποία περιέχει >200 πρωτεϊνικά αντιγόνα. Πολλές από τις πρωτεΐνες αυτές είναι αντιγονικές, όμοιες με πρωτεΐνες του εμβολίου BCG και των περισσότερων περιβαλλοντικών (ατύπων) μυκοβακτηριδίων. Έτσι ο εμβολιασμός με BCG ή η λοίμωξη με άτυπα μυκοβακτηρίδια μπορεί να δώσει ψευδώς θετική την FAM - TST (ψευδώς θετική για λανθάνουσα TB).

Επιπρόσθετα η ευαισθησία της μεθόδου Mantoux είναι χαμηλή σε ανοσοκατεσταλμένους και δεν δίνει τη δυνατότητα διάκρισης μεταξύ ενεργού και λανθάνουσας TB. Λόγω αυτών των προβλημάτων, δρομολογήθηκε μια εκτεταμένη έρευνα για την ανεύρεση νέων διαγνωστικών μέσων για τη λανθάνουσα φυματίωση.

Από το 1990 αναπτύχθηκαν και κυκλοφόρησαν στο εμπόριο δύο νέες ανοσολογικές δοκιμασίες για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης. Πρόκειται για τις QuantiFERON (QFT)-TB Gold, (Cellestis, Australia) και T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, United Kingdom). Αμφότερες οι δοκιμασίες στηρίζονται στην *in vitro* παραγωγή και απελευθέρω-

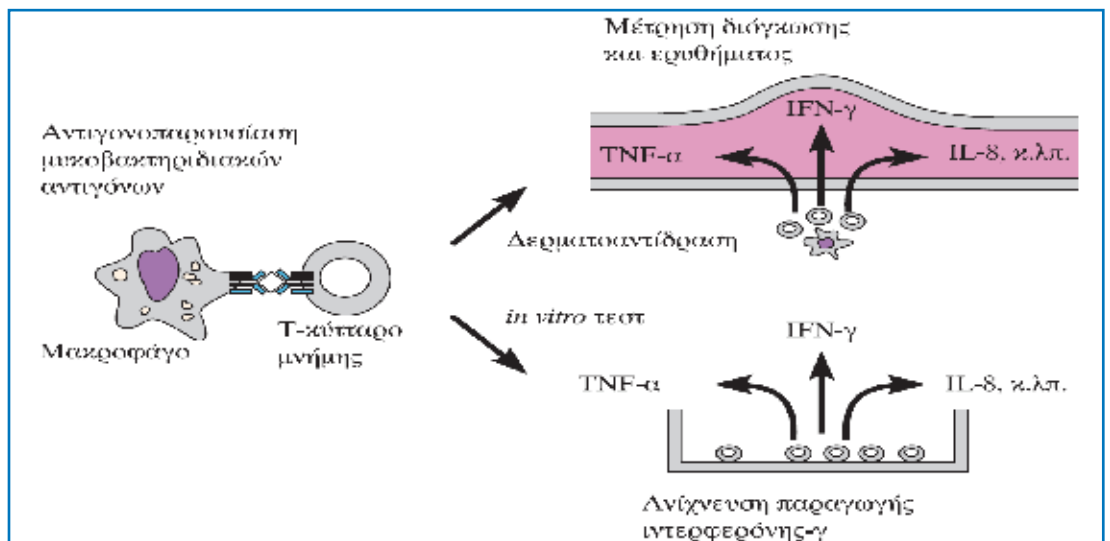
ση IFN- γ από τα T-λεμφοκύτταρα μετά από ειδικό αντιγονικό ερεθισμό (IGRAs)¹⁵⁻¹⁸

Στις δοκιμασίες αυτές γίνεται χρήση ειδικών αντιγόνων του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης, και συγκεκριμένα του ESAT-6 (Early Secreted Antigen Target -6) και CFP-10 (Culture Filtrate Protein- 10), μόνων τους ή σε συνδυασμό. Τα αντιγόνα αυτά απουσιάζουν από το M. Bovis (BCG) και τα περιβαλλοντικά (άτυπα) μυκοβακτηρίδια (με εξαίρεση των M. Marinum, Kansasii και Szulgai). Έτσι οι δοκιμασίες αυτές είναι πολύ πιο ειδικές για την λανθάνουσα TB από ότι η κλασική Mantoux¹⁵⁻¹⁸

Αναφορικά με τους ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (πχ αιματολογικές κακοήθειες, σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χημειοθεραπεία για νεοπλασίες, χρήση κορτικοστεροειδών, βιολογικών παραγόντων κλπ) τόσο η Mantoux όσο και οι IGRAs επηρεάζονται λόγω αναστολής του κυτταρικού σκέλους της ανοσίας.

Πολύ λίγες μελέτες έχουν ολοκληρωθεί σε σχέση με το ερώτημα αν οι IGRAs υπερέρχουν της mantoux (TST) στους ασθενείς αυτούς. Ωστόσο οι IGRAs (π.χ. Quantiferon) έχουν θετικό μάρτυρα (μιτογόνο) και η μη παραγωγή ιντερφερόνης- γ στο δείγμα, παρουσίας του μιτογόνου, αποτελεί σημαντική ένδειξη ανοσοκαταστολής, η οποία προειδοποιεί τον κλινικό ιατρό για την πιθανότητα ύπαρξης λανθάνουσας TB που δεν ανιχνεύεται. Η πληροφορία αυτή δεν παρέχεται από την εξέταση Mantoux (TST).

Η δικιά μας εμπειρία (I. Ρούτσιος) από την εφαρμογή της μεθόδου Quantiferon σε ασθενείς με PA που πρόκειται να ξεκινήσουν βιολογική θεραπεία, έχει καταδείξει ότι το διαγνωστικό αυτό τεστ υπερτερεί της μεθόδου TST όσον αφορά (i) την ειδικότητα και ευαισθησία του, (ii) τον έλεγχο του αποτελέσματος (πχ αποκλεισμός ανοσοκαταστολής άλλης υποκείμενης αιτίας) και (iii) τη διάκριση της παρελθούσας TB λοίμωξης από τον εμβολιασμό με BCG.



Εικόνα 4: Οι δοκιμασίες Mandoux και QuantiFERON/T-SPOT βασίζονται στην *in vivo* και *in vitro* διέγερση, αντίστοιχα, ευαισθητοποιημένων T-λεμφοκυττάρων με πρωτεϊνικά αντιγόνα του Mycobacterium tuberculosis