

*Andrzej Zieliński, Grażyna Cholewińska, Barbara Wondolowska, Elżbieta Bąkowska, Ewa Kopicz-Kamińska, Ewa Burkacka, Natalia Zalewska-Schonthaler, Joanna Baran, Andrzej Lipniacki, Wojciech Woźny, Andrzej Horban*

## WSTĘPNA OCENA PRZYDATNOŚCI DIAGNOSTYCZNEJ PRÓBY TUBERKULINOWEJ W POPULACJI PACJENTÓW CENTRUM DIAGNOSTYKI I TERAPII AIDS

Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS w Warszawie

Dyrektor: dr n. med. *A. Horban*

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

Dyrektor: prof. dr hab. *K. Roszkowski*

*Ze względu na niską częstość wyników pozytywnych w grupie kontrolnej, wykonywanie rutynowe prób tuberkulinowych wśród osób HIV(+) jest uzasadnione i ci pacjenci, których ujemne testy ulegną konwersji na dodatnie w czasie obserwacji są poważnie zagrożeni rozwinięciem się u nich gruźlicy w miarę spadku odporności związanej z zakażeniem HIV.*

*Testy skórne z antygenem *Candida* rokują małą przydatność jako wskaźnik anergii skórnej w populacji pacjentów Centrum DiT AIDS w Warszawie.*

### WSTĘP

Z powodu narastającej częstości współwystępowania zakażeń HIV z zakażeniem gruźliczym oraz ryzyka reaktywacji infekcji utajonych, w wielu krajach zaleca się wykonywanie prób tuberkulinowych u wszystkich osób HIV(+). Preferuje się test Mantoux, a skórny odczyn tuberkulinowy o średnicy równej 5 mm lub więcej uważa się za dodatni (1, 2, 3, 4, 7).

W warunkach polskich powszechność szczepień BCG i stosunkowo duża częstość występowania gruźlicy może stwarzać znaczne trudności interpretacyjne przy ocenie diagnostycznej wartości prób tuberkulinowych. Dodatkową trudność stanowi pojawianie się, w następstwie spadku odporności komórkowej, anergii skórnej, co może powodować występowanie ujemnych prób tuberkulinowych u osób chorych na czynną gruźlicę w okresie AIDS (4, 5, 6, 7).

Przedstawione niżej badania miały na celu wstępne określenie częstości występowania dodatnich prób tuberkulinowych u osób HIV(+) w zależności od stopnia zaawansowania infekcji HIV mierzonego poziomem limfocytów CD4. Jednocześnie została podjęta próba zastosowania testu skórniego z antygenem *Candida* do oceny anergii skórnej w warunkach obniżonej odporności komórkowej.

## MATERIAŁ I METODY

U wszystkich pacjentów zarówno HIV(+) jak i HIV(-) będących pod opieką Centrum wykonywano próby tuberkulinowe jednocześnie z testem skórny na antygen *Candida*. Próby były wykonywane zgodnie z zaleceniami Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc przez personel przeszkolony w tym zakresie w Wojewódzkiej Przychodni Przeciwegruźliczej w Warszawie. Do prób użyto Tuberkulin PPD RT 23 SSI firmy Statens Serumintstitute w dawce 2 TU/0,1 ml. Za wartość dodatnią próby tuberkulinowej u osób HIV(+) przyjęto, według uzgodnień na konferencji w Przesiecu, w 1995 r., średnicę obrzęku skórno 10 mm lub więcej. Testy skórne z antygenem *Candida* wykonywano w analogiczny sposób jak próby tuberkulinowe przez wstrzyknięcie śródskórne 0,1 ml antygeny: Alergenic Extract *Candida Albicans* f-my Miles. Za wynik dodatni przyjmowano obrzęk skórny o średnicy 5 mm lub więcej, mierzony jednocześnie z odczytem próby tuberkulinowej, po 72 godzinach od wykonania próby.

W niniejszej pracy podano zestawienie wyników prób wykonanych u 140 osób. Należy zaznaczyć, że w niniejszym opracowaniu nie zostały uwzględnione te osoby HIV(+), u których rozpoznano gruźlicę przed 1994 rokiem i które z tego powodu były uprzednio leczone.

Wyniki prób tuberkulinowych oraz testów z antygenem *Candida* zostały pogrupowane w zależności od liczby komórek CD4 badanej osoby w okresie wykonania próby. Wiek osób HIV(+) poddanych badaniom pozostawał w przedziale 22-44 lata i wynosił średnio 32, 13 lat.

Grupę kontrolną stanowiły osoby z grupy podwyższonego ryzyka przebywające pod obserwacją Poradni Profilaktyczno-Lecznicznej Centrum z racji ryzykownych zachowań. Najczęściej były to osoby uzależnione od substancji pobieranych dożylnie o podobnym okresie uzależnienia jak badane osoby HIV(+) i w podobnej grupie wieku. Przedział wieku wynosił 22-41 lat, a średnia wieku 32, 16 lat.

Dla określenia istotności różnic dodatnich wyników prób pomiędzy poszczególnymi grupami posługiwano się testem chi kwadrat ( $\chi^2$ ).

## WYNIKI BADAŃ

W tabeli I zestawiono wyniki prób tuberkulinowych. W grupie kontrolnej osób HIV(-) odsetek dodatnich prób tuberkulinowych wyniósł 29%. W grupach osób HIV(+) z liczbą limfocytów CD4 powyżej 500 oraz pomiędzy 500 a 350 wyniósł odpowiednio 22% i 18%. Różnice pomiędzy grupą kontrolną, a tymi obiema grupami były nieznamiennie statystycznie w przedziale ufności  $p > 0,3$ .

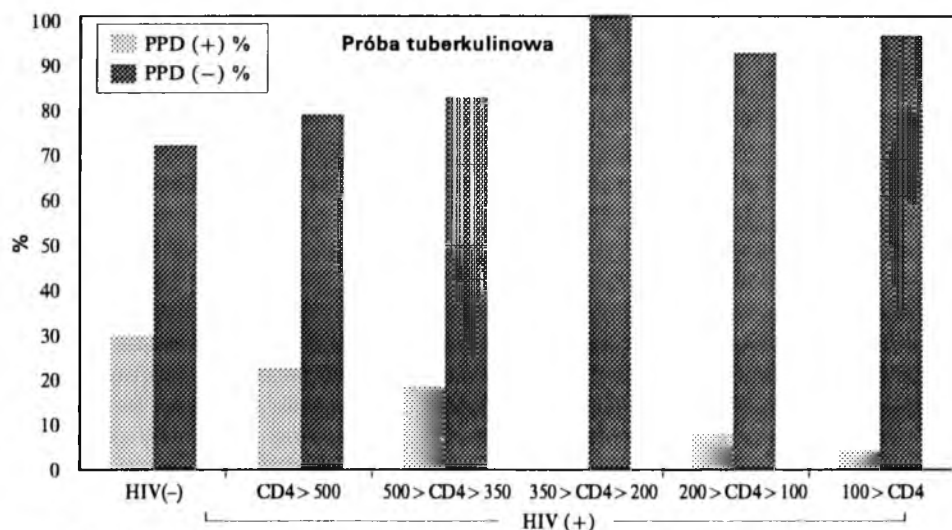
W trzech przedziałach osób z liczbą limfocytów CD4 poniżej 350 różnice pomiędzy przedziałami były również statystycznie nieznamiennie w przedziale ufności  $p > 0,3$ . Natomiast stwierdzano znamienność statystyczną pomiędzy przedziałami CD4 powyżej 350, a przedziałami poniżej tej liczby.

Z zestawienia dodatnich i ujemnych prób tuberkulinowych w grupie kontrolnej HIV(-) oraz w grupach osób mieszczących się w różnych przedziałach liczby limfocytów CD4 widać wyraźny spadek odsetka dodatnich prób tuberkulinowych występujący wraz ze spadkiem liczby limfocytów CD4.

Tabela I. Zestawienie wyników prób tuberkulinowych u osób w grupie kontrolnej HIV(-) oraz u osób HIV(+) w różnych przedziałach posiadanej liczby limfocytów CD4

	Grupa	PPD (+)	PPD (-)	Liczba badań
HIV(-)	Kontrola	12 29%	30	42
HIV(+)	CD4 > 500	4 22%	14	18
HIV(+)	500 > CD4 > 350	4 18%	18	22
HIV(+)	350 > CD4 > 200	0 0%	19	19
HIV(+)	200 > CD4 > 100	1 8%	12	13
HIV(+)	100 > CD4	1 4%	25	26

Należy zaznaczyć, że dwa przypadki wyraźnie dodatnich prób tuberkulinowych (18 i 20 mm) zaobserwowano u osób z liczbą komórek CD4 poniżej 200 i z pełnoobjawowym AIDS, które chorowały na gruźlicę płuc potwierdzoną hodowlą prątków z płwociny. W jednym przypadku osoba z AIDS (CD4 – 24/mm<sup>3</sup>), u której rozpoznano gruźlicę potwierdzoną hodowlą prątków i dodatnim PCR miała ujemną próbę tuberkulinową.



Ryc. 1. Rozkład procentowy wyników prób tuberkulinowych (PPD) u osób w różnych przedziałach liczby limfocytów CD4.

Tabela II. Zestawienie wyników prób skórnych z antygenem *Candida* u osób w różnych przedziałach posiadanej liczby limfocytów CD4

	Grupa	PPD (+)	PPD (-)	Liczba badań
HIV(-)	Kontrola	5 12%	37	42
HIV(+)	CD4 > 500	5 28%	13	18
HIV(+)	500 > CD4 > 350	8 36%	14	22
HIV(+)	350 > CD4 > 200	3 16%	16	19
HIV(+)	200 > CD4 > 100	3 23%	10	13
HIV(+)	100 > CD4	2 8%	24	26

Wyniki testów skórnych z antygenem *Candida* mają rozkład nieregularny, a odsetek wyników dodatnich w grupie kontrolnej wyniósł zaledwie 12 (tab. II). Różnice pomiędzy grupą kontrolną, a każdą z pozostałych grup były nieznamienne statystycznie, dla grupy  $350 < CD4 < 500$  w przedziale ufności  $p > 0,1$ , a dla pozostałych grup w przedziale ufności  $p > 0,3$ .

## OMÓWIENIE

Jak wynika z danych przedstawionych w tabeli I odsetek dodatnich prób tuberkulinowych w grupie osób nie zakażonych HIV wynosił 29. Dane ogólnopolskie dla osób osiemnastoletnich wynoszą według ustnej informacji dr *Szczuki* około 50%. Różnica ta wynika najprawdopodobniej ze sposobu doboru grupy kontrolnej, którą w tej pracy stanowiły osoby deklarujące zachowania ryzykowne i w związku z tym zwracające się do nas w celu wykonania badań w kierunku infekcji HIV. Grupa ta, zarówno pod względem wieku, jak i trybu życia jest zbliżona do zarejestrowanej w Poradni grupy osób HIV(+). Są to w ponad 70% osoby uzależnione od dożylnych środków odurzających i rzadko przestrzegające kalendarza szczepień BCG.

Sceptycyzm lekarzy w Polsce odnośnie interpretacji prób tuberkulinowych ma swe źródło w tym, iż wysoka chorobowość oraz stosowanie szczepień BCG powoduje, że odsetek dodatnich prób tuberkulinowych jest zbyt duży, aby mogły one stanowić istotny wskaźnik nowych zakażeń gruźliczych. Badania przedstawione w niniejszej pracy mają zaledwie charakter wstępny i zostały przeprowadzone na zbyt małej liczbie osób, aby mogły służyć za podstawę do stanowczych wniosków. Tym niemniej stosunkowo mały odsetek dodatnich wyników prób tuberkulinowych u osób

z zachowaną odpornością (grupa kontrolna i grupy z  $CD4 > 350$ ) wskazuje iż przy szerokim stosowaniu tej próby u osób HIV(-) będących w naszej obserwacji z racji zachowań ryzykownych lub u tych osób HIV(+), które nie weszły jeszcze w okres obniżonej odporności można stosunkowo łatwo wybrać grupę osób z ujemnym wynikiem próby tuberkulinowej i u tych właśnie osób powtarzanie tego badania w odstępach np. jednorocznych może pozwolić na znalezienie osób, które miały kontakt z gruźlicą w okresie obserwacji.

Rzadkie zjawisko występowania dodatniej próby tuberkulinowej u osób z pełnoobjawowym AIDS stanowi ważny sygnał. W dwóch obserwowanych przez nas tego rodzaju przypadkach gruźlica została później potwierdzona bakteriologicznie i klinicznie. Jednak ujemna próba tuberkulinowa w AIDS może współwystępować z czynną gruźlicą.

Testy skórne z antygenem *Candida* stosowane są w USA obok antygenów Mumps, Tetanus, Trichophyton jako test odniesienia w tak zwanym panelu anergii. Ze względu na rozpowszechnienie dodatnich testów skórnych w stosunku do tych antygenów w całej populacji USA stwierdzenie wyniku dodatniego dla przynajmniej jednego z tych antygenów potwierdza, iż odporność komórkowa jest jeszcze zachowana i w tym przypadku próba tuberkulinowa jest ujemna z powodu braku kontaktu z gruźlicą, a nie ze względu na brak odporności komórkowej. Prezentowane tu wyniki wstępne wskazują, iż w warunkach polskich próba skórna z antygenem *Candida* jest niewystarczająca do oceny anergii skórnej i zgodnie z sugestią jaką wysunął profesor *J. Juszczyk* na konferencji w Przesiece należy podjąć próby stosowania w tym celu dostępnych w Polsce preparatów wieloantygenowych.

## WNIOSKI

1. Próba tuberkulinowa może być użytecznym badaniem uzupełniającym w populacji osób HIV(+), o ile przeprowadzana jest we wczesnych okresach rozwoju choroby zanim wystąpi znaczący spadek odporności komórkowej.

2. Testy skórne z antygenem *Candida* ze względu na niską częstość wyników pozytywnych w grupie kontrolnej nie stanowią dobrego sprawdzianu anergii skórnej w populacji pacjentów HIV(+).

*A. Zieliński, G. Cholewińska, B. Wondolowska, E. Bąkowska, E. Kopicz-Kamińska, E. Burkacka, E. Zalewska-Schonthaler, J. Baran, A. Lipniacki, W. Woźny, A. Horban*

## INITIAL EVALUATION OF PPD SKIN TESTS IN THE POPULATION OF PATIENTS OF AIDS DIAGNOSIS AND THERAPY CENTER IN WARSAW

### SUMMARY

Tuberculin and *Candida* skin tests were done on 98 HIV(+) and 42 control HIV(-) patients of AIDS Diagnosis and Therapy Center in Warsaw. Prevalence of the positive Tuberculin tests in the control group was 29% and it was not significantly different from those groups of patients HIV(+) whose CD4 cell count was higher than 350. For those with CD4 cell count 350 or below, tests were positive only in two cases both of the patients with active tuberculosis.

The prevalence of positive *Candida* tests was in the control group only 12% and such result did not differ significantly from any other group of HIV positive patients with different CD4 cell counts.

It is concluded that routine Tuberculin skin tests might be of value due to low initial prevalence among patients of the AIDS Center and that those persons who undergo conversion into positive tests will be under high suspicion of TB asymptomatic infection.

Low prevalence and rather random distribution of positive *Candida* skin tests shows their insufficiency as single reference tests in anergy panel.

## PIŚMIENNICTWO

1. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 1993 r. Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc. Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą. Warszawa 1994. – 2. *Korzeniewska-Kosela M.*: Klinika, 1995, 1, 25. – 3. *Clancy L.* i wsp.: Eur. Res. J., 1991, 4, 1288. – 4. *Narain J.P.* i wsp.: Tubercle Lung Dis., 1992, 73, 311 *Bllom B.R.*: Tuberculosis, Washington, 1994, 98. – 6. *Feres N.* i wsp.: MMWR, 1992, 41, 723. – 7. *Fishi M.A.*: An Introduction to the Clinical Spectrum of AIDS, Textbook of AIDS Medicine, Ed. *Broder S.* i wsp. Baltimore 1994, 149.

Adres: Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS,  
Warszawa ul. Wolska 37