

nemá zásadní vliv na celkovou prognózu onemocnění, na rozdíl od přítomnosti fibrózních změn (Strippoli, 2003).

Ne zcela jasně bylo v práci definováno, kolik nemocných uživalo antihypertenzní léčbu, jaký druh a kolik jich mělo doporučenou kombinaci inhibitoru ACE + blokátoru receptorů AT<sub>1</sub> pro angiotensin II, což je léčba ovlivňující nejen proteinurii, ale potlačující i produkci některých růstových faktorů, které mohou přispívat k fibrogenezi.

#### Literatura

- Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C, et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analysis. *Am J Kidney Dis* 1991;18:12–19.
- D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy: role of clinical and histological prognostic factors. *Am J Kidney Dis* 2000;36:227–237.
- Daniel L, Saingra Y, Giorgi R, et al. Tubular lesions determine prognosis of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000;35:13–20.
- Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:27–284.
- Iwano M, Plieth D, Danoff (tm), et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341–350.
- Nishitani Y, Iwano M, Yamaguchi Y, et al. Fibroblast-specific protein 1 is a specific prognostic marker for renal survival in patients with IgAN. *Kidney Int* 2005;68:1078–1085.
- Strippoli GF, Manno C, Schena FP. An „evidence-based“ survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 2003;41:1129–1139.
- Strutz F, Okada H, Lo CW, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 1995;130:393–405.

## Využití metody QuantiFERON v diagnostice tuberkulózy u dialyzovaných nemocných

Winthrop KL, Nyendak M, Calvet H, et al. Interferon-gama release assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1357–1363.

Osoby s chronickým selháním ledvin jsou zvýšeně ohroženy různými infekcemi. Důvodem je porucha imunitního systému, jejíž přesná podstata nebyla dosud objasněna, avšak souvisí s přítomností urémie (Girndt, 1999). Riziko vzniku tuberkulózy (TBC) je u pacientů s chronickým selháním ledvin dle různých studií 8–25krát vyšší než u běžné populace. Odhalit tuberkulózu u těchto pacientů může být poměrně obtížné, neboť bývá nezdělaná lokalizována extrapulmonálně a její vývoj probíhá bezpříznakově. S ohledem na útlum imunitního systému vyvstává zvýšené riziko falešně negativních výsledků kožních testů na tuberkulózu (u nás obvykle označeno jako tuberkulinový test či test reakce vůči purifikovanému proteinovému derivátu – PPD test). U hemodialyzovaných pacientů byl popsán zvýšený výskyt kožní anergie na antigeny mikroorganismů, např. kandidy, či původců příušnic či tetanu. Navíc, podobně jako u imunokompetentních pacientů, nelze vyloučit falešnou pozitivitu PPD testu u osob s prodělanou infekcí jinými mykobakteriemi či po vakcinaci BCG. Nově vyvinuté krevní testy by mohly přispět k usnadnění screeningu latentní TBC infekce u pacientů s chronickým selháním ledvin. Principem testu QuantiFERON-TB Gold® (QFT-G) je měření tvorby interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) senzitivizovanými lymfocyty poté, co došlo ke stimulaci plné krve TBC antigeny. Další nový diagnostický test, založený na metodě ELISA (ELISPOT), hodnotí počet reaktivních lymfocytů T, které uvolňují IFN- $\gamma$  při tuberkulózní antigenní stimulaci. Testy vyhodnocují imunitní odpověď na dva antigenní podněty, a to na Culture Filtrate Protein 10 (CFP-10) a na Early Secretory Antigen 6 (ESAT-6), které jsou kódovány RD-1 částí genomu *M. tuberculosis* (nepřítomného u BCG kmenů či u jiných mykobakterií). Uvedené testy jsou proto pro průkaz latentní TBC infekce specifitější než PPD test, který je založen na reakci vůči

purifikovanému proteinovému derivátu. Do současnosti byly pouze omezené zkušenosti se screeningem latentní TBC infekce u imunosuprimovaných pacientů, včetně pacientů s chronickým selháním ledvin. V roce 2003 byl v hemodialyzačním středisku v Jižní Karolíně zjištěn případ TBC u pacienta; v této návaznosti byl stanoven cíl vyšetřit další pacienty z daného hemodialyzačního střediska na přítomnost latentní TBC infekce novými screeningovými metodami (QFT-G a ELISPOT), resp. standardním PPD testem, a identifikovat faktory ovlivňující pozitivní nálezy.

Studie byla koncipována jako součást multicentrické studie zaměřené na vyhodnocení nových testů detekujících latentní TBC infekce. Studie byla zahájena 11 týdnů poté, co pacient s prokázanou TBC odešel z mateřského hemodialyzačního střediska. Pacientem s prokázanou TBC byl 64letý muž pravidelně hemodialyzovaný třikrát týdně, u kterého se jeden měsíc před diagnózou TBC objevil ascites, následně produktivní kašel. Pro zhoršení stavu byl přechodně dialyzován denně, následně hospitalizován. Podezření na TBC (pleurální výpotky, plicní infiltráty, nález acidorezistentních bacilů v nátěru sputa při mikroskopickém vyšetření) bylo potvrzeno izolací *M. tuberculosis* z peritoneální tekutiny a sputa. Ze souboru vyšetřovaných byli vyřazeni pacienti léčení v minulosti pro TBC/latentní TBC infekci či s pozitivním výsledkem PPD testu s indurací  $\geq 10$  mm. U všech zbylých pacientů hemodialyzačního střediska byly provedeny tři testy na průkaz TBC. Test PPD byl proveden s podáním 0,1 ml purifikovaného proteinového derivátu; 48–72 h po podání byla odečtena kožní reakce a vyhodnocena jako pozitivní v případě indurace  $\geq 5$  mm. Pro stanovení testů QFT-G a ELISPOT byla pacientům odebrána plná krev před napojením na hemodialyzační přístroj; výsledky byly vyhodnoceny dle dříve popsanych metodik. V odstupu 16 týdnů od expozice TBC byl proveden další odběr krve ke stanovení reprodukovatelnosti testů QFT-G a ELISPOT, podobně byl zopakován PPD test, v případě předchozí pozitivní reakce. Jako pozitivní byli označeni pacienti s pozitivním nálezem při prvním či opakovaném vyšetření jedním ze tří použitých TBC testů. U všech pacientů byla hodnocena možná expozice TBC v závislosti na pravděpodobné míře kontaktu s dialyzovaným pacientem, u kterého byla zjištěna TBC. V úvahu byly brány především dva faktory: a) zda byl hodnocený pacient dialyzován souběžně s pacientem s TBC (ano = kontakt, ne = žádný kontakt), b) v jaké blízkosti k pacientovi s TBC se vyšetřovaná osoba nacházela (žádný kontakt = A, B  $\geq 5$  m od TBC pacienta, C  $\leq 5$  m od TBC pacienta).

Do souboru vyšetřovaných pacientů byli zařazeni nemocní dialyzovaní v různých hemodialyzačních směněch (z toho definitivně vyhodnoceno pro test PPD n = 100, pro QFT-G n = 94 a pro ELISPOT n = 97 pacientů). Medián věku byl 55 let (rozmezí 18–90 let), 47/100 pacientů se narodilo mimo USA („cizinci“) a 55/100 pacientů byli muži. Celkem 58/100 pacientů bylo považováno za kontakty, přičemž průměrná doba expozice TBC byla 18 h (rozmezí 1–52 h). Test PPD byl pozitivní u 26 % pacientů, QFT-G byl pozitivní u 22 % pacientů a ELISPOT u 28 % pacientů. Reprodukovatelnost testů (shoda mezi iniciálním a opakovaným testem) byla pro oba nové testy (QFT-G a ELISPOT) 85 %. U pacientů s kontaktem byla zvýšená pravděpodobnost positivity nových testů (u QFT-G p = 0,02, u ELISPOT p = 0,04), nikoli však PPD testu (p = 0,7). Pozitivní výsledky PPD testu byly vázány na zahraniční původ pacienta (p = 0,04) a na uskutečnění PPD testu v předchozím roce (p = 0,04). Pozitivní testy IFN- $\gamma$  jsou úžeji vázány na předchozí expozici TBC než standardní PPD test. Lze předpokládat, že QFT-G a ELISPOT mohou být výhodnými metodami pro detekci TBC u nemocných s chronickým selháním ledvin.

## ■ KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Romana Ryšavá, CSc.

Zvýšenému riziku vzniku TBC u pacientů s chronickým selháním ledvin byla věnována v nedávné době zvýšená pozornost, ať již ve formě kasuistických sdělení či klinických studií. Je nepochybné, že klinická prezentace TBC u hemodialyzované populace má proti TBC u běžné populace svá specifika. Christopoulos a spol. (Christopoulos, 2008) analyzovali soubor 272 hemodialyzovaných pacientů s aktivní TBC a dospěli k závěru, že ve srovnání s běžnou populací jsou u hemodialyzovaných nemocných zvýšeně ohroženy ženy (výskyt prevalence TBC u žen 11,3 % a 7,7 % u mužů). Resic a spol. (Resic, 2008) pozorovali výskyt aktivní TBC u 2 % pacientů v souboru 200 hemodialyzovaných pacientů. Tuberkulinový (PPD) test byl u nově zjištěných pacientů negativní. S cílem snížit přenos latentní TBC infekce u dialyzovaných pacientů byla vytvořena doporučení pro její screening. Přesto však screening a diagnostika latentní TBC infekce u této zvýšeně ohrožené skupiny obyvatelstva nejsou snadné. Nové testy založené na hodnocení uvolňovaného IFN- $\gamma$  po stimulaci antigeny TBC se u hemodialyzovaných nemocných od standardního testu PPD vyznačují některými nezanedbatelnými logistickými výhodami: a) u testu PPD mohou být určité obtíže s regulérním provedením testu na předloktí z důvodu přítomnosti arteriovenózního zkratu či kožní atrofie. U nových testů tyto obtíže odpadají, jelikož k jejich provedení je zapotřebí jednorázový odběr krve, b) nové testy jsou jednodušší nejen z hlediska odběru, ale také z hlediska interpretace (odpadá subjektivní prvek hodnocení, výsledek je k dispozici bez časové prodlevy), c) u nových testů není nebezpečí ze zvýšené stimulace organismu TBC antigeny („booster“ fenomen). Zkušenosti s novými screeningovými testy u hemodialyzovaných pacientů jsou omezené. Torres HE a spol. (Torres, 2008) provedli screening

latentní TBC infekce u 445 vysokorizikových pacientů z nemocničního prostředí prostřednictvím QFT-G testu. Do nejrizikovější skupiny patřili hemodialyzovaní pacienti (30,23 % pozitivních nálezů), vysoká pozitivita testu byla zjištěna u onkologických pacientů (18 %) a dále u pacientů s autoimunitními chorobami (17 %). U 291 pacientů, u kterých byly QFT-G a PPD testy prováděny simultánně, byla shoda pouze průměrná ( $\kappa = 0,4520$ ), přičemž shoda byla 76,8 % v případě negativity PPD testu a pouze 50 % v případě vyšetření PPD pozitivních pacientů. Autoři závěrem vyzdvihují, že QFT-G test rozšiřuje spektrum metod pro detekci TBC u vysokorizikových populací a upozorňují, že zvláště u pacientů s pozitivním PPD testem umožňuje užití QFT-G testu vyloučit falešně pozitivní případy vzniklé v důsledku BGG vakcinace či působením jiných mykobakterií. Výsledky komentované studie je třeba hodnotit rezervovaně, zvláště v kontextu neexistence „zlatého standardu“ pro průkaz recentní TBC infekce. Skutečnost, že oba nové testy, založené na hodnocení uvolňovaného IFN- $\gamma$ , byly zvýšeně pozitivní u tzv. kontaktů, by mohla naznačovat, že nové testy jsou skutečně citlivější v detekci latentní TBC infekce ve srovnání s klasickým PPD testem. Pro definitivní průkaz o superioritě těchto testů nad tradičním PPD testem bude třeba počkat na výsledky dalších komparativních studií.

### Literatura

- Girndt M, Sester U, Sester M, Kaul H, Köhler H. Impaired cellular immune function in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2807–2810.
- Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Male-female differences in the risk of tuberculosis in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2008, Oct 24. (Epub ahead of print)
- Resić H, Dizdarević Z, Corić A, et al. Evaluation of clinical presentation and prognosis of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Acta Med Croatica* 2008;62:65–68.
- Torres HE, Zapico M, Vivas S, et al. Clinical performance of antigen-specific interferon-gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis in risk hospital-based populations. *Med Clin (Barc)* 2008;130:761–766.