Innovazioni nella diagnosi dell'infezione tubercolare latente

Delia Goletti[1]
Elisa Petruccioli[1]

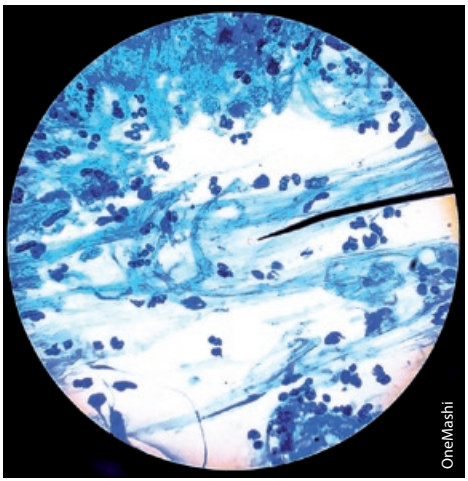
Nel 2016 sono stati stimati nel mondo più di 10 milioni di casi di tubercolosi che rappresenta la malattia infettiva che da sola ha causato più morti, anche rispetto alla infezione da HIV.

La tubercolosi si può localizzare in qualsiasi organo, ma la forma polmonare è la più frequente. La tubercolosi polmonare si trasmette per via aerea, in genere attraverso la tosse e goccioline contenenti *M. tuberculosis*. Una volta raggiunto il sito polmonare, il micobatterio può essere eliminato o sopravvivere replicandosi efficientemente all'interno dei macrofagi infettando la persona esposta. Il soggetto infettato mette in atto una forte risposta immunitaria cellulare che porta alla formazione del granuloma che ha un duplice effetto: il contenimento della replicazione e del danno tissutale polmonare impedendo la disseminazione del batterio in altri distretti corporei. Se il sistema immunitario non funziona in modo corretto si può avere l'evoluzione da infezione a malattia con replicazione di *M. tuberculosis* che porta alla disgregazione del granuloma e alla distruzione del tessuto polmonare.

Si stima che il 90% dei soggetti infettati sviluppi una forma latente che può durare anche tutta la vita, mentre solo il 10% delle persone infettate sviluppa una malattia tubercolare attiva. La diagnosi di tubercolosi polmonare attiva si basa sull'esame clinico, la ricerca di micobatteri con metodi microbiologici o molecolari sull'espettorato e la radiografia del torace. La diagnosi di infezione latente si basa invece sulla valutazione della risposta immunitaria ad antigeni tubercolari, tramite il test dell'intradermoreazione secondo Mantoux che si basa sulla inoculazione della tubercolina o PPD (proteina purificato derivato) e la misura dell'eventuale infiltrato cellulare dopo 3 giorni dall'esecuzione o saggi basati sulla valutazione della produzione di IFN-γ (IGRA: *interferon gamma release assay*) con la risposta un giorno dopo l'effettuazione del test. Esistono 2 tipologie di IGRA: il Quantiferon (prodotto e distribuito dalla Qiagen, Germania) e il T-SPOT.TB (prodotto e distribuito dalla Oxford Immunotec, Gran Bretagna). I saggi IGRA sono test di laboratorio e sono più specifici dell'intradermo-

[1] U.O. di Medicina Traslazionale, INMI "Lazzaro Spallanzani" IRCCS, Roma, *delia.goletti@inmi.it*

reazione secondo Mantoux perché usano antigeni specifici di *M. tuberculosis*, pertanto non inducono una risposta positiva in caso di vaccinazione con il Bacillo di Calmette e Guérin (BCG) o l'esposizione a micobatteri ambientali; tuttavia questi test, così come l'intradermoreazione secondo Mantoux, non sono in grado di distinguere la forma tubercolare attiva dalla forma latente. Per questi motivi, la diagnosi di infezione latente deve essere sempre fatta in combinazione a strumenti radiologici e all'anamnesi clinica del paziente[1,2]. Considerato che, secondo recenti stime, un quarto della popolazione mondiale abbia un'infezione tubercolare latente, grande attenzione è rivolta alla ricerca di nuovi e più sensibili strumenti per la diagnosi di infezione tubercolare, sia da parte della comunità scientifica che da parte del settore privato. Tradizionalmente, quando si parla di risposta immunitaria cellulare a *M. tuberculosis* ci si riferisce all'apporto dei linfociti T CD4, tuttavia negli ultimi anni, numerosi studi hanno reso evidente l'importanza del contributo dei linfociti T CD8. Le cellule CD8 specifiche per *M. tuberculosis*, che esplicano la loro funzione riconoscendo e uccidendo le cellule infettate, hanno una frequenza maggiore nei pazienti con tubercolosi attiva e diminuiscono nei pazienti che hanno efficacemente completato la terapia antitubercolare. Sulla base di queste nuove conoscenze, è stata sviluppata una nuova versione del Quantiferon. Il principio del saggio è la valutazione della produzione della citochina IFN-γ in risposta alla stimolazione dei linfociti con antigeni tubercolari, sperimentalmente il test consiste nel raccogliere il sangue del paziente in provette contenenti antigeni liofilizzati di *M. tuberculosis* per consentire l'attivazione della risposta immunitaria specifica. La vecchia versione del test, il Quantiferon TB



GOLD in Tube, utilizzava dei peptidi di *M. tuberculosis*, in grado di indurre una risposta da parte dei linfociti T CD4. Sulla base delle ultime scoperte scientifiche è stato recentemente sviluppato un nuovo e più sensibile test immunologico per la diagnosi di infezione latente: il Quantiferon Plus (QFT-Plus) prodotto e distribuito dalla Qiagen. Il QFT-Plus, oltre al controllo negativo e positivo, ha due tubi contenenti differenti antigeni di *M. tuberculosis*. Il tubo "TB1" contiene peptidi che stimolano i linfociti T CD4 mentre il tubo "TB2" contiene peptidi che stimolano sia le cellule CD4 che CD8. La novità è rappresentata dal tubo "TB2", in quando in grado di stimolare una risposta cellulare specifica se non maggiore almeno a più ampio spettro[3]. Numerosi studi hanno già dimostrato una maggiore sensibilità del QFT-Plus rispetto alla precedente versione del test[4]. Senza dubbio il principale svantaggio di un test immunologico è la ridotta sensibilità in persone con stati di immunodepressione, tuttavia il QFT-Plus ha mostrato di avere una migliore sensibilità rispetto alla versione precedente anche in soggetti con infezione da HIV e un basso numero di cellule T CD4[5]. La produzione

di IFN-γ in risposta alla stimolazione con gli antigeni del tubo "TB2" sembra essere maggiore nei soggetti con infezione latente recentemente acquisita[4]. Indirettamente tale risultato suggerisce che le cellule CD8 siano maggiormente coinvolte nelle prime fasi dell'infezione quando ancora l'esito dell'interazione ospite-patogeno non è ancora chiaro e l'evoluzione della malattia verso la forma attiva o latente non è ancora stata definita. Questi dati aprono la strada a nuovi studi per sviluppare test immunologici in grado di predire quali siano i soggetti con infezione tubercolare latente che hanno un maggiore rischio di sviluppare tubercolosi e che pertanto devono necessariamente essere sottoposti a una terapia farmacologica preventiva. Ad oggi il test del QFT-Plus ha le potenzialità per aumentare l'accuratezza di fare diagnosi di infezione latente soprattutto nei pazienti immunocompromessi e pone importanti riflessioni sulla necessità di sviluppo di nuovi strumenti di controllo della pandemia di tubercolosi.

Bibliografia

1) Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G. *Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assays: an update on the accuracy, cutoff stratification, and new potential immune-based approaches.* J Rheumatol Suppl 2014; 91: 24-31.

2) Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries.* Eur Respir J 2015; 46: 1563-76.

3) Petruccioli E, Chiacchio T, Pepponi I, et al. *First characterization of the CD4 and CD8 T-cell responses to QuantiFERON-TB Plus.* J Infect 2016; 73: 588-97.

4) Barcellini L, Borroni E, Brown J, et al. *First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening.* Eur Respir J 2016; 48: 1411-9.

5) Telisinghe L, Amofa-Sekyi M, Maluzi K, et al. *The sensitivity of the QuantiFERON®-TB Gold Plus assay in Zambian adults with active tuberculosis.* Int J Tuberc Lung Dis 2017; 21: 690-6.

VIVISOL Home Care Services per una migliore qualità della vita.

VIVISOL fornisce servizi per la gestione delle terapie domiciliari a oltre 300.000 pazienti in Europa ogni giorno.

Il desiderio di **VIVISOL** è quello di poter offrire una **migliore qualità della vita**, permettendo al paziente di vivere a casa propria con i propri familiari con la sicurezza di un servizio efficace, rapido e sempre disponibile. VIVISOL pone nella **qualità dei servizi** offerti e nella **sicurezza degli assistiti** a lei affidati i cardini del proprio modello di sviluppo.

Terzo operatore europeo e parte del Gruppo Sol, multinazionale italiana con sede a Monza e quotata alla borsa di Milano, VIVISOL fornisce servizi di Ossigenoterapia, Ventiloterapia, Diagnostica e Cura della Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno, Nutrizione Artificiale, Telemedicina, Ausili e Presidi Antidecubito.

VIVISOL.IT | INFO@VIVISOL.IT

SOLGROUP
a breath of life