

MeB – Pagine Elettroniche

Volume X

Febbraio 2007

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

La prova con il QuantiFERON TB-2G nella diagnosi differenziale fra tubercolosi attiva e malattie da micobatteri non tubercolari

Giorgio Bartolozzi

Membro della Commissione Nazionale Vaccini

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Tutti conosciamo bene gli inconvenienti della prova standard per la diagnosi di tubercolosi (TBC), l'intradermoreazione alla tubercolina (TST). Il primo inconveniente è legato al fatto che sono necessarie due visite per completare la prova, e il secondo, ma non per questo meno importante, è che la tubercolina PPD (il materiale più usato per la prova) contiene numerosi antigeni che sono a comune con altri con altri batteri; infine la TST non distingue in verità una vera infezione o malattia tubercolare da una precedente immunizzazione con il vaccino di Calmette Guérin (BCG) e nemmeno da un'infezione con la maggior parte dei micobatteri non-tubercolari. Ne consegue che le numerose persone che sono interessate al riconoscimento e alla cura della tubercolosi richiedono da anni una nuova prova, precisa e conveniente, che si affianchi o meglio sostituisca la TST nella diagnosi di TB.

Di recente sono state allestite due prove per identificare le cellule T che producono l'IFN- γ in risposta a uno stimolo antigenico:

- Una ELISA per misurare la concentrazione di IFN- γ nel supernatante (QuantiFERON TB-2G)
- Una prova immuno-enzimatica, usata per dimostrare le cellule T che producono IFN- γ (T SPOT-TB)

La Food and Drug Administration degli Stati Uniti ha approvato la prova QuantiFERON TB (QFT-TB) e sta valutando la prova T SPOT-TB, che è già stata approvata in Europa.

Queste prove danno risultati positivi nella maggior parte delle persone che hanno un'infezione tubercolare e danno risultati negativi in soggetti vaccinati con il BCG con scarsa possibilità di avere una tubercolosi. Nel dicembre 2005 il CDC ha emanato le linee guida per usare il QFT-TB al fine di dimostrare una infezione TB negli Stati Uniti (CDC, MMWR 2005, 54(RR15):49-55).

In tutto il mondo sono in corso studi per vedere la sensibilità e la specificità del QFT-TB; di recente è stata riportata l'esperienza giapponese (Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M et al. *Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis*. Clin Infect Dis 2006, 43:1540-6).

Sono stati studiati:

- 50 volontari sani
- 50 pazienti con tubercolosi attiva
- 100 pazienti con micobatteriosi non-tubercolare

In tutti i soggetti è stata eseguita l'intradermoreazione alla tubercolina e la prova QuantiFERON TB. La prova QuantiFERON TB venne eseguita ogni due mesi.

Dei volontari sani il 64% aveva una prova TST negativa e il 94% aveva una prova QFT-TB negativa. Dei pazienti con tubercolosi attiva, il 64% aveva una prova alla tubercolina positiva e il 4% aveva una prova QFT-TB negativa. Dei pazienti con malattia polmonare dal complesso Mycobacterium avium, il 60% aveva un'intradermo positiva il 7% aveva una prova QFT-TB positiva.

Il QFT-TB ha quindi dimostrato una sensibilità media dell'86% e una specificità media del 94%. I risultati della prova QFT-TB in pazienti con tubercolosi attiva diminuirono durante il trattamento con farmaci antitubercolari. La positività della prova QFT-TB che era positiva nell'86% dei pazienti all'inizio del trattamento, scese al 48% 6 mesi più tardi e al 32% 12 mesi più tardi.

Gli Autori concludono che la prova Quanti-FERON-TB è un metodo diagnostico utile per differenziare la tubercolosi polmonare attiva dalla micobatteriosi non-tubercolare, in confronto con la prova classica alla tubercolina. Tuttavia, poiché è evidente che i risultati della prova del QuantiFERON-TB possano essere meno evidenti dopo il trattamento o in seguito al passare del tempo, questa prova può non fornire un preciso livello di certezza nei confronti della cura della malattia.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Dopo quasi 100 anni d'uso dell'intradermoreazione alla tubercolina, secondo Mantoux (il Tine Test è da usare solo per ricerche epidemiologiche) le esperienze accumulate sono tante che è necessario fare uno sforzo per decidere di sostituirla con un'altra prova. Tuttavia i limiti dell'intradermo, sia per quanto riguarda la sensibilità che la specificità, sia per le difficoltà che s'incontrano nell'interpretazione dei risultati (soprattutto in soggetti che erano stati vaccinati con il BCG), sono tali che da più parti (pediatri e fisiologi) è stata da molti anni richiesta la disponibilità di una nuova prova che si affiancasse alla prova alla tubercolina.

Fra le prove immunologiche per la diagnosi di tubercolina, il Quanti-FERON-TB rappresenta quella più diffusa: essa si basa, come abbiamo visto, sulla misurazione della produzione d'interferon γ da parte di linfociti e monociti di una persona, in risposta alla stimolazione con gli antigeni del Mycobacterium tuberculosis. Nei soggetti adulti, con cultura positiva,

prima dell'inizio del trattamento, la sensibilità (86%) e la specificità (94%) del QuantiFERON-TB sono superiori a quelle dell'intradermoreazione alla tubercolina (CDC, MMWR 2005, 49(RR06):1-51). Inoltre, elemento molto importante nella pratica, la prova immunologica non viene influenzata dalla vaccinazione con BCG. Tuttavia ancora non è stata dimostrata con sicurezza l'utilità di questa prova nella diagnosi di tubercolosi del bambino e dell'adolescente: le ricerche, dirette in tal senso, sono in via di attuazione e si accumulano sempre di più. Al momento attuale non è ancora indicata la sostituzione dell'una con l'altra prova, ma è utile, anche per ottenere un ulteriore contributo, condurre le due prove parallelamente.

Due sono soprattutto i punti da seguire con attenzione:

- La possibilità di ottenere una prova falsamente negativa in soggetti con tubercolosi, che presentino una linfopenia, cioè una diminuzione delle cellule che producono principalmente l'interferon γ ;
- L'attenuazione dei risultati della prova in soggetti che siano da qualche mese-un anno in trattamento con farmaci antitubercolari. Il miglioramento della malattia si accompagna alla morte del *Mycobacterium tuberculosis* e spesso a una diminuzione nella produzione di interferon γ da parte dei linfociti T. Tuttavia la persistenza della positività della prova in qualche soggetto con tubercolosi in netto miglioramento, rende difficile usare questa prova come un indice dell'efficacia del trattamento.