

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Nuovo test per prevedere l'evoluzione dell'infezione da micobatterio tubercolare

Premessa

L'infezione da *Mycobacterium tuberculosis* (BK) riflette un *continuum* tra infezione tubercolare latente (TBL) e tubercolosi attiva (TBA). La TBL è la forma più comune di infezione da BK, che colpisce un quarto della popolazione mondiale e uccide circa 2 milioni di persone ogni anno. Una delle principali sfide cliniche e di salute pubblica a livello globale rimane la diagnosi accurata e la stima del rischio di TBL.

Gli individui immunocompetenti con TBL hanno un rischio del 5–10% di sviluppare TBA, più comunemente entro i primi 2 anni dopo l'esposizione. Il trattamento della TBL è efficace, riducendo il rischio di sviluppare una successiva malattia da TBA, ma l'identificazione dei pazienti più a rischio di sviluppare TBA e il successo del trattamento della TBL rimangono sfide non ancora completamente risolte.

A tal proposito i test di laboratorio disponibili per la rilevazione di TBL hanno gravi limitazioni diagnostiche, incluso uno scarso valore predittivo (< 5%). Quantiferon (QFT) è un test, approvato dalla FDA, che si basa sul principio che i linfociti T di individui sensibilizzati con determinati antigeni producono interferone (IFN- γ) qualora vengano nuovamente in contatto con questi antigeni. La rilevazione e quantificazione dell'IFN- γ costituiscono il principio del test. Il test cutaneo alla tubercolina e i test di liberazione dell'IFN- γ possono rilevare reattività immunitaria nell'infezione da BK. Tuttavia, nessuno di questi test può differenziare TBL da TBA, né può distinguere tra coloro che vanno incontro a successiva *clearance* batterica e/o efficace contenimento dell'infezione da coloro che hanno un'infezione silente e persistente ad alto rischio di sviluppare la forma attiva. Pertanto, bisogna urgentemente migliorare la diagnostica della TBC, non solo per quanto riguarda sensibilità e specificità del rilevamento dell'infezione da BK, ma anche per determinare con maggiore precisione il rischio di progressione in malattia attiva o di riattivazione. Tutto questo dovrebbe migliorare la selezione delle persone che possono effettivamente trarre beneficio dalla terapia preventiva contro il BK e, quindi, contribuire a migliorare il controllo della TBC e gli sforzi di eradicazione in molte parti del mondo.

L'OMS ha fissato l'obiettivo di ridurre del 90% entro il 2035 la TBA e del 95% la sua mortalità. Ciò non potrà essere realizzato senza nuove strategie di prevenzione, inclusi nuovi approcci diagnostici per identificare rapidamente le infezioni nei pazienti asintomatici a più alto rischio di sviluppare TBA.

Per fortuna negli ultimi anni ci sono stati importanti progressi nella comprensione della fisiopatologia della TBC e nello sviluppo di nuovi test diagnostici predittivi e di terapie preventive. Tra questi nuovi test per il BK, il rilevamento ematico dell'RNA è stato validato non solo per differenziare la TBL dalla TBA, ma anche per individuare coloro che probabilmente progrediranno entro 2 anni a TBA ("TBA incipiente"). Sono stati sviluppati e validati metodi ematici di profilazione immunitaria per differenziare la TBL dalla TBA, ma non ne è ancora stato validato il valore predittivo negli adulti.

Metodi

Obiettivo: definire un biomarcatore sierico, misurabile con un semplice test di citometria a flusso, in grado di stratificare diversi stadi di infezione da TBC per predire il rischio di malattia.

72 adolescenti sudafricani sono stati monitorati in modo seriato con QFT, per distinguere l'infezione recente (conversione < 6 mesi) e persistente (QFT+ per > 1 anno).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Sono stati misurati retrospettivamente nel sangue con citometria a flusso i livelli del biomarcatore Δ HLA-DR, espresso come differenza nella fluorescenza di HLA-DR tra le cellule T CD3+ specifiche per IFN- γ + TNF+ BK e le cellule T totali (CD3+).

Le prestazioni diagnostiche di questo biomarcatore sono state valutate in cieco in coorti di test con reattività all'infezione tubercolare "recente" rispetto a quella "remota". È stato anche applicato un sequenziamento del recettore delle cellule T e condotta un'analisi in cieco di soggetti asintomatici con TBL che sono rimasti sani (senza progressione) o con progressione a malattia tubercolare confermata microbiologicamente.

Risultati

La frequenza delle cellule T specifiche del BK era differente tra soggetti QFT- (n = 25) e QFT+ (n = 47): AUC curva ROC 0.94 (IC95% 0.87-1.00).

Il Δ HLA-DR discriminava in modo significativo tra:

- QFT+ recente (n = 20) e QFT+ persistente (n = 22): AUC 0.91 (IC95% 0.83-1.00);
- QFT+ persistente e TBC di nuova diagnosi (n = 19): AUC 0.99 (IC95% 0.96-1.00);
- con progressione verso la TBC (n = 22) e senza progressione (n = 34): AUC 0.65 (IC95% 0.63-0.87).

Δ HLA-DR non è stato in grado di discriminare tra QFT+ recente e tubercolosi: AUC 0.67 (IC95% 0.50-0.84).

Conclusioni

Le frequenze di cellule T specifiche per BK differenziano tra individui QFT- e QFT+.

Il Δ HLA-DR differenzia in modo significativo individui con reattività all'infezione da BK recente e remota e tra i soggetti con e senza progressione verso la TBA.

Gli autori concludono che il biomarcatore Δ HLA-DR può identificare gli individui con infezione recente da BK e con progressione della malattia, consentendo un trattamento mirato alla prevenzione per quelli a più alto rischio di tubercolosi.

Lo studio è retrospettivo ma ragionevolmente ben progettato. Sono necessari ulteriori studi di convalida di questo nuovo biomarcatore immunitario in vari contesti e popolazioni a rischio.

Bibliografia

1. Escalante P, Wilson JW. New diagnostics to infer risk in tuberculosis: is the term latent tuberculosis infection obsolete? Amer J Respir Crit Care Med [2021, DOI: 10.1164/rccm.202101-0131ED](https://doi.org/10.1164/rccm.202101-0131ED).