

## QUANTIFERON: la misura dell'Interferon gamma e l'interpretazione dei risultati nella diagnosi delle infezioni tubercolari (Rassegna)

Cristina Guiotto, Domenico Cosseddu

S.C. Laboratorio Analisi, AO Ordine Mauriziano di Torino

**RIASSUNTO** *Si stima che circa due miliardi di persone nel mondo siano infettate con M. Tuberculosis (MTB). La comparsa della risposta immunitaria adattativa, con il ruolo decisivo dei linfociti T CD4 che producono Interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), attiva i macrofagi, promuove la formazioni di granulomi e nella maggior parte dei casi (>90%) contiene l'infezione e previene lo sviluppo dei classici segni e sintomi di malattia. In una piccola percentuale di soggetti, in particolare bambini o soggetti con deficit immunitari, dall'infezione tubercolare si può sviluppare una malattia attiva a causa di una diminuzione delle risposte di contenimento della replicazione di MTB. Il test cutaneo tubercolinico rappresenta lo strumento più diffuso per la diagnosi di infezione tubercolare, tuttavia può risultare falsamente positivo a causa di un'infezione da micobatteri atipici o per una precedente vaccinazione anti-tubercolare (BCG). Da diversi anni sono disponibili test di laboratorio basati sul rilascio di IFN- $\gamma$  (IGRA) da parte dei linfociti circolanti quando incubati con antigeni specifici di MTB. Il Quantiferon TB Plus prevede l'utilizzo di sangue periferico raccolto direttamente in 4 provette. Le provette sono: Nil (controllo negativo in cui non è presente nessuno stimolo), Antigene TB1 (con i peptidi ESAT-6 e CFP-10 per stimolare la risposta CD4), Antigene TB2 (con peptidi studiati per stimolare la risposta sia CD4 che CD8) e il Mitogeno (controllo positivo in cui è presente la fitoemoagglutinina in grado di stimolare in maniera aspecifica i linfociti al rilascio di IFN- $\gamma$ ). Le provette vengono messe in incubatore a 37°C e processate dopo 16-20 ore. Secondo le diverse linee guida, è opportuno refertare il valore numerico ottenuto dalle provette TB1 e TB2, accanto all'interpretazione (Positivo/Negativo). Sono disponibili raccomandazioni nazionali e internazionali per l'identificazione delle popolazioni a maggior rischio di infezione tubercolare latente (LTBI), che dovrebbero essere il target della strategia di diagnosi sistematica. Identificare i soggetti con LTBI, infatti, permette di iniziare una terapia preventiva ed evitare lo sviluppo di malattia, soprattutto in alcuni casi come, ad esempio, prima dell'inizio di una terapia immunosoppressiva.*

**Parole Chiave:** Tuberculosis; IGRA; IFN- $\gamma$

**ABSTRACT** **QUANTIFERON: Interferon gamma measurement and results interpretation in Tuberculosis Infections laboratory diagnosis.** Tuberculosis infection accounts for 2 billion people worldwide. The appearance of the adaptive immune response, with the decisive role of CD4 T lymphocytes producing Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) activates macrophages, promoting the formation of granulomas and in most cases (> 90%) contains the infection and prevents the development of the classic signs and symptoms of disease. In a small percentage of subjects, particularly children or subjects with immune deficiencies, an active disease can develop from tuberculosis infection due to a decrease in responses to contain MTB replication. The tuberculin skin test represents the most widespread tool for the diagnosis of tuberculosis infection, however it can be falsely positive due to an infection with atypical mycobacteria or a previous vaccination anti-tuberculosis (BCG). Laboratory tests based on the release of IFN- $\gamma$  (IGRA) by circulating lymphocytes when incubated with specific MTB antigens have been available for several years. Quantiferon TB Plus involves the use of peripheral blood collected directly into 4 tubes. The tubes are: Nil (negative control in which no stimulus is present), TB1 Antigen (with the ESAT-6 and CFP-10 peptides to stimulate the CD4 response), TB2 Antigen (with peptides designed to stimulate both the CD4 and CD8 response) and the Mitogen (positive control in which the phytohemagglutinin is present, which is able to non-specifically stimulate the lymphocytes to release IFN- $\gamma$ ). The tubes are placed in an incubator at 37°C and processed after 16-20 hours. According to various guidelines and documents, it is appropriate to report the numerical value obtained from the TB1 and TB2 tubes, alongside the interpretation (Positive/Negative). National and international recommendations are available for the identification of latent tuberculosis infection (LTBI) higher risk populations, which should be the target of the systematic diagnosis. Identifying subjects with LTBI, in fact, allows us to start preventive therapy and avoid the development of the disease.

**Key-words:** Tuberculosis; IGRA; IFN- $\gamma$