

Infezione tubercolare latente negli operatori sanitari. Strategie diagnostiche e proposta di algoritmi specifici

Latent tuberculosis infection in healthcare workers. Strategies and proposal of specific algorithms

Riassunto

La diagnosi ed il trattamento dell'Infezione Tubercolare Latente (ITL) rappresentano una componente prioritaria dei programmi di controllo della TB. Si ritiene che non sarà possibile raggiungere l'obiettivo di eliminare la TB entro il 2050 senza intraprendere programmi attivi per lo screening ed il trattamento dell'ITL.

Gli Operatori Sanitari (OS) costituiscono un'importante categoria di persone esposte al rischio di contrarre l'infezione o di progredire alla malattia qualora già infette, ma la sorveglianza sanitaria non è omogeneamente codificata sul territorio nazionale nei tre momenti della visita preventiva, delle visite periodiche e delle indagini in situazioni di esposizione non protetta a paziente contagioso.

La diagnosi dell'ITL viene effettuata utilizzando due test immunologici, uno cutaneo (Tuberculin Skin Test di Mantoux-TST) e l'altro ematico (Interferon Gamma Release Assay-IGRA), ed escludendo contemporaneamente la TB attiva mediante la radiografia del torace. Mentre il TST viene usato con successo da oltre un secolo, attualmente non si conosce il corretto ruolo degli IGRA, nonostante il crescente impiego, in merito ad una loro precisa indicazione come esame integrativo, alternativo o sostitutivo rispetto al TST.

Il presente lavoro si propone di elaborare algoritmi specifici, attualmente non presenti in letteratura, di facile consultazione, quanto più aderenti alla realtà italiana, che possano orientare nella pratica clinica i medici addetti a tale problematica, senza voler sostituire le linee guida. Con tale scopo sono stati analizzati i vantaggi ed i limiti del TST e degli IGRA, in particolare le problematiche di questi ultimi negli OS, ed i vantaggi ed i limiti delle due principali strategie diagnostiche raccomandate nelle diverse linee guida nazionali ed internazionali. Nell'elaborazione degli algoritmi è stata adottata la strategia sequenziale sia per il miglior rapporto costo-beneficio sia per evitare errori diagnostici e terapeutici in quanto tale strategia supplisce meglio delle altre alla mancanza di un esame gold standard dell'ITL.

Gli algoritmi proposti potrebbero essere utilizzati nella sorveglianza sanitaria degli OS e portare, mediante un intervento strutturato, collaborativo e tempestivo tra la Direzione Sanitaria, il medico competente e lo pneumologo, ad una più accurata diagnosi dell'ITL, fase preventiva della TB attiva, e quindi alla maggiore conoscenza di una problematica che altrimenti rimarrebbe latente ... come l'infezione!

Summary

The diagnosis and treatment of Latent Tuberculosis Infection (LTBI) are priority elements of control programs of Tuberculosis (TB). It is believed that it will not be possible to eradicate TB within 2050 unless the overall population with LTBI is found.

Healthcare Workers (HCWs) are an important group of people which has a high risk of becoming infected by LTBI or that is already infected. Despite that, the health surveillance for this issue is not homogeneously articulated on national territory within the three steps of (i) preventive screening, (ii) periodical screening and (iii) investigation of cases of unprotected exposures.

The diagnosis of LTBI is made possible by two immunologic tests, a cutaneous test (Tuberculin Skin Test by Mantoux, TST) and a hematic test (Interferon Gamma Release Assay, IGRA), while at the same time excluding the active TB by means of a chest radiography.

While TST has been successfully used since one century, the current increasing usage of IGRAs raises the issue of its proper indication as an integrative, alternative or substitutional exam compared to TST.

The aim of this work is to design easily accessible specific algorithms which are not included within up to date scientific literature and which could facilitate Italian doctors in handling TB cases in their clinical practice, without substituting available official guidelines.

With that aim we have made an analysis of the advantages and limits of TST and IGRAs (with a special focus on issues related to the usage of IGRAs among HCWs) and of the two main diagnostic procedures recommended within the different national and international guidelines.



Giuseppe Castellana¹ (foto)
Giorgio Castellana²
Vito Lamorgese³
Domenico Labate⁴
Onofrio Resta²

¹ Pneumologia Distrettuale, Conversano ASL BA;

² Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Bari;

³ Malattie dell'Apparato Respiratorio, Putignano ASL BA;

⁴ Direzione Medica di Presidio Ospedaliero, Putignano ASL BA

Parole chiave

Infezione tubercolare latente • Operatori sanitari • Medico competente • Sorveglianza sanitaria

Key words

Latent tuberculosis infection • Healthcare workers • Occupational physician • Health surveillance

Ricevuto il 29-1-2013.

Accettato il 24-1-2014.



Giuseppe Castellana
Pneumologia Distrettuale
Conversano ASL BA
via Margherita di Savoia, 93
70017 Putignano (BA)
becpaste@libero.it

Algorithms have been structured according to a sequential strategy in order to take advantage of the most favourable cost-benefit ratio and to avoid diagnostic and therapeutic errors, thus compensating better than the other strategies to the lack of a gold standard diagnostic test for LTBI.

The proposed algorithms could be used within the health surveillance of HCWs. A structured, synergic and timely action among the health-care manager, the occupational physician and the pulmonologist could lead to a more effective Health Surveillance and to a more accurate diagnosis of LTBI in HCWs, that ultimately would help in the prevention of active TB, thus making more doctors aware of an issue which would otherwise keep being latent... just as the infection!

Epidemiologia dell'infezione tubercolare latente

L'Infezione Tubercolare Latente (ITL) è la condizione patologica in cui un soggetto risulta infettato dal *Mycobacterium tuberculosis* (MT), ma non presenta alcuna evidenza clinica, radiologica e microbiologica della malattia tubercolare e non è contagioso ¹.

Le persone con ITL, in assenza di trattamento ed in condizioni di normale immunocompetenza, hanno un rischio di sviluppare la Tubercolosi attiva (TB) dell'ordine del 10% nel corso dell'intera vita, evenienza che nella metà dei casi si verifica nei primi 2-5 anni dall'infezione; tale rischio è significativamente più elevato nei soggetti immunocompromessi. Si stima che l'ITL interessi un terzo della popolazione mondiale e si ritiene che non sarà possibile eliminare la TB entro il 2050 senza intraprendere programmi attivi per lo screening e il trattamento dell'ITL ². Lo screening dell'ITL, finalizzato all'eventuale trattamento ("intention to test is intention to treat"), è rivolto alle categorie di persone ad alto rischio di contrarre l'infezione e ad alto rischio di progredire alla malattia attiva se infette ¹.

Gli Operatori Sanitari (OS) appartengono alla prima categoria in quanto potenzialmente esposti a pazienti con malattia attiva contagiosa, oppure a campioni biologici infetti. Possono altresì rientrare nella seconda categoria allorché venga dimostrata l'infezione recente (per definizione negli ultimi due anni) oppure abbiano malattie che comportino immunodepressione o richiedano trattamenti immunodepressivi ³ o ancora facciano uso di fumo o droghe, abuso di alcool o si trovino nel periodo post-partum ⁴.

Una recente review sulla prevalenza ed incidenza dell'infezione tubercolare tra gli OS riporta nelle nazioni ad alto reddito una prevalenza dell'ITL del 24% ed un rischio annuale di infezione TB (ARTI) del 1% ⁵.

Il rischio degli OS di contrarre l'infezione tubercolare è variabile ed è principalmente determinato da reddito della nazione di appartenenza, incidenza della malattia, percentuale dei vaccinati nella popolazione di appartenenza e grado di esposizione.

Il rischio degli OS di contrarre l'infezione tubercolare è molto variabile nella realtà internazionale ed è principalmente determinato dai seguenti fattori: il reddito della nazione di appartenenza (riferito alle stime della World

Bank ⁶), l'incidenza della malattia nella popolazione generale, la percentuale dei vaccinati nella popolazione di appartenenza ed il grado di esposizione dell'OS ^{7,8}.

Per quanto riguarda i primi tre fattori bisogna considerare che l'Italia è una nazione ad alto reddito (\$32,870 nel 2012, ben al di sopra di \$12,276 soglia per l'alto reddito), a bassa incidenza TB (7 casi/100.000 abitanti/anno) e con bassa percentuale di soggetti vaccinati.

Il fattore di rischio più importante per gli OS è certamente rappresentato dal grado di esposizione. Le Linee Guida del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) stratificano il rischio degli OS su tre livelli: alto, per potenziale esposizione giornaliera; medio, per probabile esposizione ma non giornaliera; basso, per soggetti senza evidente esposizione clinica ⁹. L'esposizione può essere di tipo occupazionale e non occupazionale. La prima è elevata nei reparti di Pneumologia, Chirurgia Toracica, Malattie Infettive, Reumatologia, Riabilitazione, Medicina d'urgenza e Psichiatria ⁹⁻¹¹ ed è strettamente correlata con la maggiore anzianità lavorativa quale indicatore di una potenziale maggiore esposizione al contagio ¹¹⁻¹⁴. Inoltre il rischio di infezione è in rapporto al rischio della struttura o reparto in cui si lavora, mentre l'intensità dell'esposizione si correla con la mansione svolta ¹¹. Il rischio non occupazionale invece è in rapporto all'età, in quanto gli OS con maggiore età hanno vissuto in un periodo storico in cui la TB era più diffusa, ed alla nazione di origine ^{11,15}. Infine, il riscontro di un reperto radiografico di TB non trattata, la presenza di comorbidità, l'uso di terapie immunodepressive ¹ e il fumo di sigaretta ¹⁶ rappresentano tutti fattori di rischio personali favorevoli alla progressione alla malattia attiva.

Il rischio occupazionale e di infezione è in rapporto al rischio della struttura o reparto in cui si lavora, mentre l'intensità dell'esposizione si correla con la mansione svolta. Il rischio non occupazionale è in rapporto all'età ed alla nazione di origine.

Negli ultimi anni la realtà lavorativa sanitaria italiana è cambiata per la crescente presenza di OS immigrati da nazioni a basso reddito e ad alta incidenza TB. Il flusso di immigrati in Italia proviene soprattutto dalle seguenti nazioni: Romania, Georgia, Marocco, Nigeria, Cina ed India, i cui tassi di incidenza di TB sono compresi tra 70 e 130 casi per 100.000 ¹⁷. Le nazionalità a rischio più elevato sono rappresentate da Etiopia, Pakistan, Senegal, Perù, India, Costa d'Avorio, Eritrea, Nigeria e Bangladesh, ove si registrano tassi tra 160 e

420 per 100.000 abitanti¹⁷. Gli immigrati hanno un rischio di sviluppare la TB 10-15 volte superiore alla popolazione italiana soprattutto durante i primi due o cinque anni dall'ingresso in Italia perché questo periodo coincide con una condizione di vita caratterizzata da scadenti condizioni economiche, alimentari ed igieniche e dalla difficoltà di accesso ai servizi sanitari¹⁷.

Caratteristiche e performance dei test diagnostici dell'ITL

La diagnosi di ITL viene stabilita con l'utilizzo di test immunologici quali il test cutaneo tubercolinico di Mantoux (TST)¹⁸ e/o un test ematico Interferon-Gamma Release Assay (IGRA), e con l'esclusione di una TB attiva tramite radiografia del torace in caso di positività del/i test immunologici. Il TST e gli IGRA sono test indiretti che evidenziano e misurano la memoria della risposta immunitaria adattativa agli antigeni tubercolari¹⁹.

Mentre il TST è usato con successo da oltre un secolo nei programmi di controllo della TB, l'attuale crescente uso degli IGRA, introdotti nel 2001, pone il problema di una loro corretta indicazione come esame integrativo, alternativo o sostitutivo, rispetto al TST. Gli IGRA attualmente disponibili sono due: il QuantiFERON Gold in-Tube (QFT-GIT, QFT di terza generazione della Cellestis, a QIAGEN Company), basato sul metodo ELISA, approvato dall'FDA nel 2007 ed il T-SPOT.TB (T-Spot della Oxford Immunotec, Abingdon-UK), basato sul metodo ELISpot, approvato dalla FDA nel 2008.

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati numerosi lavori di confronto tra il TST e gli IGRA. In sintesi, i vantaggi del TST sono rappresentati dai bassi costi diretti, dalla somministrazione semplice e sicura, dalla forte evidenza di un alto rischio di progressione in caso di conversione²⁰, dalla disponibilità di un'ampia letteratura^{7-9,21}. Gli IGRA invece hanno i seguenti van-

taggi: elevata specificità nei soggetti vaccinati BCG ed in quelli con infezione da Micobatteri Non Tubercolari (MNT) ad eccezione di *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens* e *M. szulgai*⁵⁻²²⁻²⁶; presenza di controlli interni, negativo (che consente la valutazione di una reattività aspecifica) e positivo (che fornisce informazioni sullo stato immunitario del soggetto testato)²⁷; assenza di un secondo appuntamento programmato che affranca dall'obbligo di ritornare al tempo stabilito per la lettura del TST (un secondo incontro è comunque necessario per comunicare il risultato ed il suo significato nel caso specifico). La sensibilità è sovrapponibile o superiore al TST³⁻⁵⁻¹²⁻¹⁹⁻²⁴⁻²⁶ ed è particolarmente elevata per il T-Spot negli immunocompromessi²⁸; il VPN di infezione e di progressione a malattia attiva è elevato, suggerendo che solo un numero molto limitato di infezioni passano inosservate al test²⁴⁻²⁹⁻³¹; il fenomeno del boosting nei test seriali è assente e la capacità, riportata però solo in alcuni studi, di riconoscere l'infezione recente e di monitorare il trattamento dell'ITL sembrerebbe maggiore³².

Per quanto riguarda invece i limiti dei test, il TST ha una limitata specificità, presenta il fenomeno del boosting nei test seriali ed occorre una maggiore complessità per la procedura in due tempi raccomandata in alcune circostanze⁵⁻³³, mentre gli IGRA presentano gli svantaggi dell'interpretazione problematica dei valori quando sono appena al di sopra del valore soglia, della mancanza di una interpretazione differenziata del risultato positivo sulla base del valore quantitativo, della mancanza di una definizione dei fenomeni di conversione e di reversione e del loro significato, dell'incerto potere prognostico di progressione a malattia attiva²⁵⁻³⁴⁻³⁶, della limitata letteratura disponibile per il T.Spot (la maggior parte degli studi utilizzano il QFT di seconda e terza generazione). Infine vi sono limiti nell'esecuzione tecnica del test e problemi di costo.

Le caratteristiche e le performance del TST e degli IGRA vengono riportate nelle Tabelle I e II.

Tabella I. Caratteristiche dei test diagnostici dell'ITL.

	TST	IGRA	
		QuantiFERON-TB Gold in-Tube (ELISA)	T-SPOT.TB (ELISPOT)
• Antigeni	PPD (-S o -RT23)	Peptidi di ESAT-6, CFP-10 e TB7.7	Peptidi di ESAT-6 e CFP-10
• Cross reattività con BCG e NTM	Sì	No	No
• Controllo interno	Nessuno	Negativo e positivo (fitoemoagglutinina)	Negativo e positivo (fitoemoagglutinina)
• Setting del test	In vivo	In vitro	In vitro
• Tempo richiesto per il risultato	48 - 72 ore (il pz deve tornare per la lettura)	16 - 24 ore	16 - 20 ore
• Interpretazione del risultato	Soggettiva (operatore-dipendente)	Oggettiva (strumento dipendente)	Oggettiva (strumento-dipendente)
• Costi diretti	Bassi	Alti	Alti
• Complessità tecnica	Bassa	Alta	Alta
• Reazioni avverse	Molto rare	Assenti	Assenti

Tabella II. Performance negli studi trasversali e longitudinali.

		IGRA		
		TST	QTF GIT	T-Spot /ELISpot
• Specificità	Non BCG vaccinati	97%	96% (89-100%)	93% (85-100%)
	BCG vaccinati	Bassa (60% e variabile)	Alta	Alta
• Sensibilità	Immuno-competenti	75-80%	70% (64-93%)	90% (83-100%)
	Immuno-depressi	Moderata o bassa negli immunodepressi (50%)	/	Confermata in alcuni studi anche negli immunodepressi
• Valore Predittivo Positivo (VPP)		Alto, in ambienti ad alta prevalenza di infezione tubercolare e bassa prevalenza di vaccinazione BCG e infezione da MNT	Alto, numerosi studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra il risultato positivo di un test IGRA ed i marker di esposizione (superiore a quella del TST) Alcuni studi hanno documentato un alto VPP per l'infezione di recente acquisizione	
• Valore Predittivo Negativo (VPN)		/	88% (92-100%)	94% (70-98%)
• VPP di progressione a malattia attiva nei soggetti positivi al test		1,4-3,3%	Pari o superiore al TST Diel R. et al.: 14,6% Aichelburg et al.: 8% Mahomed et al.: 1,5% Clark et al.: 10% Kik et al.: 3,3% Hill et al.: 1,7% (EliSpot)	
• VPN di progressione a malattia attiva nei soggetti negativi al test		99,4%	99,7%	97,8%
• Soggetto a variazioni non specifiche dei risultati nel tempo		Sì	Sì (dati limitati)	
• Soggetto a Conversione e Reversione		Sì	Sì (i tassi di Conversione sembrano essere alti se viene utilizzata come definizione il passaggio da neg a pos; reversioni sono particolarmente frequenti in individui con risultato debolmente positivo)	
• Soglie per definire la Conversione basate sull'evidenza		Sì	No	
• Definizione del "periodo finestra" basata sull'evidenza		Sì	Dati limitati	
• Associazione delle Conversioni con la progressione a malattia attiva		Sì (forte evidenza)	Evidenze indirette suggeriscono che livelli alti o crescenti di IFN- γ possano essere associati alla progressione a malattia attiva	
• Soggetto a Boosting		Sì	No	
• Richiede in alcune circostanze la procedura in due fasi		Sì	No	
• Boosting del TST sul IGRA		/	Sì	

Evidenza sull'uso del TST e degli IGRA in test seriali

Il TST e gli IGRA sono entrambi impiegati nella diagnostica dell'ITL degli OS. Attualmente i punti critici che non consentono di impiegare indifferentemente un test rispetto all'altro riguardano prevalentemente gli IGRA per limiti relativi alla riproducibilità, alla valutazione dei test seriali ed al valore soglia per distinguere tra nuova infezione e variazioni non specifiche³³⁻³⁷⁻⁴⁰. Inoltre c'è il discusso problema dell'effetto boosting che un TST possa esercitare su un IGRA effettuato in successione⁴¹⁻⁴⁴ e vi sono ulteriori controversie sulla capacità degli IGRA di individuare un'infezione recente piuttosto che remota, (limite peraltro imputabile anche al TST)⁴⁵⁻⁴⁷ o di predire lo sviluppo della TB attiva³⁰⁻³²⁻⁴⁸⁻⁵⁰.

Gli studi sulla riproducibilità dei test sono pochi e di piccole dimensioni³³⁻⁴¹⁻⁵¹⁻⁵³. Tali studi hanno consi-

derato periodi da 3 a 28 giorni, hanno riguardato prevalentemente gli OS e tutti hanno rilevato importanti variazioni. Le evidenze sono limitate e necessitano di ulteriori conferme in studi di maggiori dimensioni soprattutto in setting a bassa incidenza TB.

Per quanto riguarda i test seriali, molti studi³³⁻³⁷⁻⁵⁴⁻⁵⁷ hanno dimostrato che gli IGRA sono esami dinamici con una variabilità nel corso del tempo che, qualora i valori siano appena al di sopra o al di sotto del valore soglia di positività, possono indurre a diagnosticare fenomeni di conversione (da negativo a positivo) o di reversione (da positivo a negativo) soltanto a causa di una piccola variazione del risultato numerico del test. Infatti, mentre per il TST è riconosciuto il criterio della variazione quantitativa del diametro che consente la diagnosi di conversione⁵⁸, analogo criterio non è ancora stato stabilito per gli IGRA. La frequenza delle reversioni e delle conversioni è risultata rispettivamente nel range del 22-71% e del 1-14%⁵⁴. Pertanto l'interpretazione delle variazioni degli IGRA nei test seriali

al fine di identificare nuove infezioni rimane incerta e non sono disponibili sufficienti dati per raccomandare di considerare significativo un dato incremento quantitativo del risultato del test^{59 60}. Il maggior numero di conversioni riscontrate con gli IGRA rispetto al TST, nei test seriali, può comportare il rischio di diagnosticare un numero maggiore di casi con il conseguente rischio di una maggiore prescrizione di trattamenti⁴⁰.

Al fine di ridurre la frequenza delle conversioni e delle reversioni con sufficiente sicurezza, alcuni studiosi hanno proposto, in alternativa alla semplice definizione dicotomica di conversione degli IGRA, alcune definizioni che considerino il passaggio dal valore negativo a positivo inserendo alcuni valori limite di incremento: di almeno 0,7 IU/ml⁴¹, oppure ad almeno 1 IU/ml⁶¹, o ancora ad almeno 1,6 IU/ml⁶² o infine introducendo una "zona grigia" dei risultati (0,2-0,7 IU/ml per il QFT-GIT e 4-8 SFCs/well per il T.SPOT)^{54 56}.

Per quanto riguarda il possibile effetto boosting del TST sugli IGRA, l'ipotesi si basa sul presupposto che gli antigeni ESAT-6 e CFT-10, contenuti nel genoma micobatterico ed utilizzati nei test IGRA, sono presenti anche nella tubercolina PPD. Pertanto un TST eseguito prima del prelievo di sangue per l'IGRA, stimolando la risposta immunitaria e quindi il rilascio di IFN- γ , potenzialmente può amplificare il risultato dell'IGRA ed in alcuni individui comportare la conversione di un IGRA negativo in falsamente positivo data l'assenza di una nuova infezione⁴¹. Tale raro effetto boosting è stato osservato soprattutto quando intercorre un intervallo di tempo di 1-5 settimane tra il test cutaneo ed il prelievo di sangue, mentre non è stato ritrovato per un intervallo di tempo inferiore a 48 ore o superiore a 60 giorni⁴¹. Quindi il TST potrebbe determinare un effetto boosting sull'IGRA soltanto nei soggetti veri positivi al TST e non in coloro che hanno il TST falsamente positivo a causa della vaccinazione BCG o dell'infezione da parte dei MNT. Pertanto, in considerazione dell'eventualità di un boosting del TST sugli IGRA, le Linee Guida (LG) canadesi raccomandano esplicitamente di eseguire il prelievo di sangue per l'IGRA il giorno stesso, o il giorno prima, della lettura di un TST positivo⁶³.

Per quanto riguarda la possibilità degli IGRA di poter diagnosticare un'infezione recente piuttosto che remota, in due studi sui contatti^{46 47} è stato riscontrato che le persone con livelli più bassi di esposizione recente avevano una maggiore probabilità di essere positive al TST rispetto all'IGRA, suggerendo che il TST potesse essere migliore dell'IGRA nell'individuare un'infezione remota. Invece con una maggiore probabilità di esposizione recente, la concordanza della positività del TST e dell'IGRA è risultata più elevata, suggerendo che l'IGRA potesse identificare meglio un'infezione recente. Sono tuttavia necessari studi più ampi.

Infine le evidenze sul valore prognostico degli IGRA nella progressione dell'ITL verso la TB attiva sono molto limitate. Due studi pubblicati dallo stesso gruppo^{48 64}, effettuati per due anni su una popolazione di contatti stretti non trattati comprendente

anche OS, sottoposta contemporaneamente al TST ed al QFT-GIT, hanno riportato valori predittivi di progressione nettamente superiori dell'IGRA rispetto al TST. Inoltre è risultato che il valore predittivo negativo del QFT-GIT era del 100%, che la maggior parte dei soggetti ammalatisi avevano un valore superiore a 10 IU/ml e che il TST aveva fallito in due casi di soggetti TST-/QFT-GIT+ che avevano sviluppato TB. I risultati di questi studi però non sono stati confermati ed attualmente si ritiene che nessun test possa identificare un sottogruppo di persone con rischio elevato di progressione a malattia^{2 25 34 35}.

L'insieme di tali limitazioni degli IGRA è alla base delle contrastanti opinioni delle LG sul loro utilizzo negli screening seriali per cui ne viene spesso scoraggiato l'uso per la sorveglianza degli OS^{3 7 61}. Anche l'ultimo aggiornamento delle LG USA ha parzialmente modificato l'approccio precedente indicando maggiore prudenza nel raccomandare l'uso seriale degli IGRA negli OS³.

Le strategie diagnostiche nell'ITL

Le numerose linee guida nazionali ed internazionali, scientifiche o governative, non forniscono raccomandazioni univoche nella scelta del test più utile, il TST o un IGRA, per la diagnosi dell'ITL, ma si diversificano in diverse strategie^{65 66}:

- strategia solo TST: (OMS per le nazioni a basso-medio reddito⁶⁷, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) per i contatti in nazioni ad alta incidenza TB²⁷);
- strategia TST o IGRA, o di alternativa: utilizzo del TST o di un IGRA sulla base delle caratteristiche della popolazione o dei pazienti esaminati (USA-CDC³);
- strategia TST seguito da IGRA, o di integrazione o sequenziale: utilizzo di un test IGRA per la conferma dei TST positivi o con TST inaffidabile (per aumentare la specificità, come nei vaccinati) oppure per la conferma dei TST negativi (per ridurre il numero dei risultati TST falsamente negativi negli immunocompromessi) (UK NICE⁶⁸, Canada⁶³, ECDC per nazioni a bassa incidenza TB²⁷);

Le linee guida nazionali ed internazionali non forniscono raccomandazioni univoche nella scelta del test per la diagnosi dell'ITL, ma si diversificano in diverse strategie.

- strategia solo IGRA, o di sostituzione: sostituzione totale del TST con un IGRA (Francia⁶⁹, Giappone⁷⁰);
- strategia TST e IGRA, o di combinazione: per ridurre il numero dei risultati falsamente negativi di ciascuno dei due test negli immunocompromessi (UK NICE per gli immunocompromessi⁶⁸, Canada per contatti ad alto rischio⁶³, candidati alla terapia biologica con inibitori del TNF- α ⁷¹).

La medesima LG può esprimere preferenza verso l'una o l'altra strategia in relazione alle singole categorie di persone a rischio. Per gli OS molte LG non danno raccomandazioni specifiche, le altre si dividono tra le varie strategie ⁶⁵.

A livello internazionale vengono maggiormente adottate la strategia alternativa raccomandata in particolare dalle LG USA CDC ^{3 9} e la strategia sequenziale raccomandata in particolare dalle LG del Regno Unito NICE e del Canada ^{63 68}.

A livello internazionale vengono maggiormente adottate la strategia alternativa (TST o IGRA), scelta dai CDC e la strategia sequenziale (TST seguito da IGRA), scelta dal NICE e in Canada.

I vantaggi ^{12 68 72} ed i limiti ^{3 36 41-43 61} delle due strategie diagnostiche vengono riportati nelle Tabelle III e IV.

In sintesi: la strategia alternativa è la più semplice da effettuare in quanto richiede un solo esame, il risultato (positivo o negativo) non richiede ulteriori test, però l'uso del solo IGRA non è affidabile nei test seriali per le problematiche correlate alle conversioni e reversioni. La strategia sequenziale è più complessa dal punto di

vista operativo in quanto bisogna coordinare due esami effettuati in servizi sanitari diversi tenendo anche presente la tempistica fra i due esami, l'interpretazione dei risultati è più articolata in caso di discordanza fra i due test. Un limite della strategia sequenziale è che gli individui immunocompetenti TST negativi ed IGRA positivi non potrebbero essere identificati e studiati. La strategia alternativa con scelta di un IGRA invece potrebbe portare ad un eccesso di trattamento di individui immunocompetenti risultati IGRA positivi ma che potrebbero essere TST negativi ⁷³. I soggetti che si trovassero in questa situazione diagnostica andrebbero valutati singolarmente poiché la positività dell'IGRA potrebbe essere appena al di sopra del valore soglia e comunque allo stato attuale non si conosce il rischio di progressione a TB attiva ed il trattamento potrebbe non essere indicato ⁷³.

La strategia diagnostica con solo TST viene raccomandata nelle nazioni ad alta prevalenza TB e basso-medio reddito. Infatti l'OMS ha recentemente "scoraggiato" l'utilizzo degli IGRA in queste popolazioni in tutte le categorie di soggetti a rischio, compresi gli OS ⁶⁷. Infine la strategia diagnostica dell'uso contemporaneo di TST ed un IGRA può essere adottata nei soggetti immunocompromessi, potendo indicare la presenza di ITL la positività di uno solo dei due esami.

Tabella III. Vantaggi delle due strategie più importanti.

Strategia alternativa (USA)	Strategia sequenziale (UK, Canada)
<ul style="list-style-type: none"> • Maggiore semplicità operativa • Maggiore sensibilità del T-SPOT.TB rispetto al TST, confermata in alcuni studi anche negli immunocompromessi • Assenza di boosting dell'IGRA nei test seriali • Migliore cost-effectiveness dell'IGRA da solo nelle popolazioni con prevalenza dell'ITL maggiore del 40% 	<ul style="list-style-type: none"> • Esistenza per il TST di cut off specifici per l'interpretazione del risultato in soggetti con differente rischio di infezione e di progressione a malattia attiva • Presenza per il TST di criteri quantitativi per la definizione dei fenomeni di Variabilità aspecifica, Conversione e Reversione nei test seriali • Migliore cost-effectiveness in popolazioni con prevalenza di ITL tra 10 e 40% (come l'Italia) • Migliore adattamento a contesti di sorveglianza sanitaria basati sul TST

Tabella IV. Limiti delle due strategie più importanti.

Strategia alternativa (USA)	Strategia sequenziale (UK, Canada)
<ul style="list-style-type: none"> • Interpretazione dei valori quantitativi dell'IGRA appena al di sopra del cut-off • Assenza per l'IGRA di cut off specifici per l'interpretazione del risultato in soggetti con differente rischio di infezione e di progressione a malattia attiva • Assenza per l'IGRA di criteri quantitativi per la definizione dei fenomeni di Variabilità aspecifica, Conversione e Reversione nei test seriali • I risultati del TST e dell'IGRA non sono intercambiabili. Per tale motivo l'adozione della strategia alternativa può creare situazioni in cui non è possibile eseguire il confronto dei nuovi risultati con quelli precedenti 	<ul style="list-style-type: none"> • Il "boosting" del TST sull'IGRA eseguito in sequenza (confermato in 7 studi su 13, ma assente nella positività del TST legata alla vaccinazione BCG) per il quale le LG canadesi raccomandano di eseguire il prelievo di sangue per l'IGRA il giorno della lettura del TST • Il mancato riconoscimento di soggetti con la combinazione diagnostica TST- / IGRA+, peraltro la meno frequentemente riscontrata tra le quattro possibili combinazioni dei risultati di TST e dell'IGRA (qualora effettuati contemporaneamente come negli studi sperimentali) e per la quale non è previsto alcun trattamento non essendo noto il significato prognostico • La maggiore complessità operativa, legata alla necessità di impiegare 2 test e di coordinarli temporalmente tra di loro

L'applicazione della sorveglianza sanitaria per la TB in Italia

La presenza di un rischio elevato di infezione TB tra gli OS ha portato alla elaborazione di LG per la gestione della sorveglianza sanitaria degli OS nei tre momenti codificati della visita preventiva, delle visite periodiche e dopo esposizione a casi di TB contagiosa. Le procedure devono riguardare anche i lavoratori temporanei, gli studenti ed i tirocinanti ammessi a frequentare le strutture sanitarie a rischio. La calendarizzazione delle visite periodiche deve essere in funzione del livello di rischio della struttura sanitaria e degli OS ed il controllo dei lavoratori della stessa area deve essere scagionato: questo accorgimento aumenta la probabilità di individuare precocemente l'infezione nel gruppo degli OS esaminati⁹.

Secondo le più recenti LG italiane governative il test di riferimento per la diagnosi dell'infezione tubercolare negli OS è il TST.

Secondo le più recenti LG italiane governative⁷⁴ il test di riferimento per la diagnosi dell'infezione tubercolare negli OS è il TST. Il trattamento dell'ITL "recente" (riscontrata negli ultimi due anni) o "attuale" (ovvero in quanto deriva da un contatto documentato negli ultimi due mesi) è raccomandato per tutti gli OS di qualunque età^{68 74}. Il regime terapeutico è quello standard⁷⁵. I contatti di casi con TB-MDR non devono essere sottoposti al trattamento ma soltanto a sorveglianza clinica per due anni. Invece il trattamento dell'ITL "remota" sarà consigliato caso per caso su base anagrafica (età fino a 35 anni, in quanto la tossicità dell'isoniazide aumenta dopo tale età⁶⁸) e clinica (presenza di malattie che comportino un rischio aumentato di tossicità all'isoniazide).

Il trattamento dell'ITL "recente" o "attuale" è raccomandato per tutti gli OS di qualunque età. Il regime terapeutico è quello standard.

Infine nella sorveglianza sanitaria dei veterinari bisogna considerare l'esposizione professionale al *Mycobacterium bovis* tenendo presente che il ceppo virulento contiene gli antigeni del *Mycobacterium tuberculosis* e quindi l'Operatore infetto risulterà IGRA+ al contrario di quello vaccinato con BCG²³.

Proposta di algoritmi diagnostici specifici per la sorveglianza sanitaria negli OS

Il presente lavoro si propone, dopo aver operato una sintesi delle evidenze scientifiche esistenti sugli strumenti e strategie diagnostici dell'ITL negli OS, di elaborare algoritmi specifici, attualmente non presenti in letteratura, di facile consultazione, aderenti alla realtà italiana, che possano orientare nella pratica clinica i medici addetti a tale problematica, senza voler sostituire le linee guida.

È stata adottata la strategia diagnostica sequenziale^{27 63 68}: il rationale è che un esame sensibile e molto affidabile come il TST possa essere seguito da un esame più specifico ma più complesso come l'IGRA⁴¹. Il fattore chiave di tale strategia è rappresentato dall'analisi del rapporto costo-beneficio basato sulla prevalenza dell'ITL nella popolazione in esame. Infatti tale strategia è risultata più vantaggiosa nelle nazioni con una prevalenza dell'ITL tra il 10 ed il 40%, mentre al di sopra del 40% è consigliata la strategia IGRA da solo ed al di sotto del 10% la scelta è indifferente⁶⁸.

La prevalenza dell'ITL nella popolazione generale italiana è stimata del 12%⁶⁶ mentre la percentuale media riscontrata negli OS di nazioni ad alto reddito e bassa prevalenza TB come l'Italia è del 24%⁵. Negli OS italiani è stata rilevata una percentuale di positività al TST tra il 6,88 ed il 29,6%⁷⁵⁻⁷⁹ ed una percentuale di soggetti vaccinati BCG tra il 37,4 ed il 56%^{76 77 80}.

La strategia sequenziale è ulteriormente da considerare perché l'eventuale documentazione di due esami positivi (TST ed IGRA) può risultare utile nella pratica clinica in quanto fornisce un'evidenza aggiuntiva dell'infezione al fine di favorire l'adesione al trattamento, obiettivo finale della diagnostica dell'ITL^{3 81}. Ciò vale anche per la categoria degli OS che presenta un'elevata percentuale di rifiuto del trattamento post-esposizione confermando la scorretta percezione del rischio TB (fenomeno più frequente nei vaccinati BCG che ritengono di essere immunizzati)^{8 79}.

Altro vantaggio infine della strategia sequenziale è rappresentato dalla possibile limitazione del numero di radiografie del torace richieste nelle visite preventive e periodiche, finalizzate all'esclusione della TB attiva, in quanto verranno effettuate sulla base della positività dell'IGRA e non del TST; pertanto generalmente non verranno richieste nei soggetti con discordanza TST+/IGRA-^{12 82 83}.

Algoritmo 1

Il primo algoritmo (Figura 1) è specifico per la visita preventiva. Si basa sull'uso preponderante del TST che verrà però sostituito da un IGRA negli OS che rifiutino l'esame, che presentino in anamnesi una controindicazione per precedente intensa reazione anamnestica⁸⁴ o allergia agli additivi del PPD, e negli immigrati da nazioni ad alta incidenza TB e/o elevata prevalenza di vaccinati BCG⁶⁸.

Gli OS risultati negativi al TST potranno essere sottoposti al TST "in due tempi" per la ricerca dell'effetto booster. Questa modalità di effettuare il TST deve essere applicata a soggetti con test basale negativo nei quali però si possa presumere che lo stimolo antigenico tubercolinico sia assente da molto tempo; un secondo TST potrebbe richiamare la memoria immunologica e positivizzare il soggetto⁵⁸. La misura del diametro del secondo TST costituisce il basale vero da tenere presente nei successivi controlli periodici. La mancanza del TST in due tempi, e quindi il mancato rilievo dell'effetto booster, potrebbe tradursi in una diagnosi di falsa infezione recente in occasione di un controllo successivo. L'intervallo tra i due test deve essere di 1-3 settimane perché l'effetto booster è massimo in tale periodo⁸⁵ ed anche perché rappresenta un tempo sufficiente per evocare un richiamo immunologico ma abbastanza breve da scongiurare la possibilità di un contemporaneo contagio TB^{58,86}. Il secondo test non va somministrato nella medesima area cutanea del primo⁸⁵. Il test in due tempi è fortemente raccoman-

dato negli OS TST negativi con qualunque misura del diametro (anche con anamnesi di vaccinazione BCG), negli OS mai sottoposti all'esame in precedenza, in coloro che non esibiscano documentazione di TST precedenti o non se ne conosca la misura in millimetri e nei soggetti con un TST negativo effettuato da oltre un anno. Invece in caso di TST precedenti negativi ma con l'ultimo positivo effettuato da oltre un anno, verrà eseguito un singolo TST⁹.

La soglia di positività del TST alla visita preventiva è di 10 mm che però diventa 5 mm se l'OS risulti HIV positivo, immunocompromesso, in terapia biologica con inibitori del TNF- α , portatore di esiti radiologici di tubercolosi non trattata⁹.

Gli OS risultati positivi al TST devono essere sottoposti ad un IGRA. Il prelievo ematico per tale esame verrà effettuato al momento della lettura del TST per non incorrere nel possibile effetto booster del TST sull'IGRA⁶³.

La radiografia del torace al fine di escludere la presenza di TB attiva va eseguita dopo l'acquisizione della positività dell'IGRA potendovi soprassedere negli OS a basso rischio se già effettuata negli ultimi 6 mesi⁹.

Il monitoraggio degli OS verrà effettuato: con il TST nei casi risultati negativi alla visita preventiva; con un IGRA nei casi di rifiuto o controindicazione al TST o di indicazione dell'IGRA perché immigrato da nazione ad alta incidenza TB e/o elevata prevalenza di vaccinati BCG; con la sorveglianza clinica nei casi IGRA positivi.

Il trattamento dell'ITL verrà raccomandato negli OS con infezione recente allorché siano disponibili esami

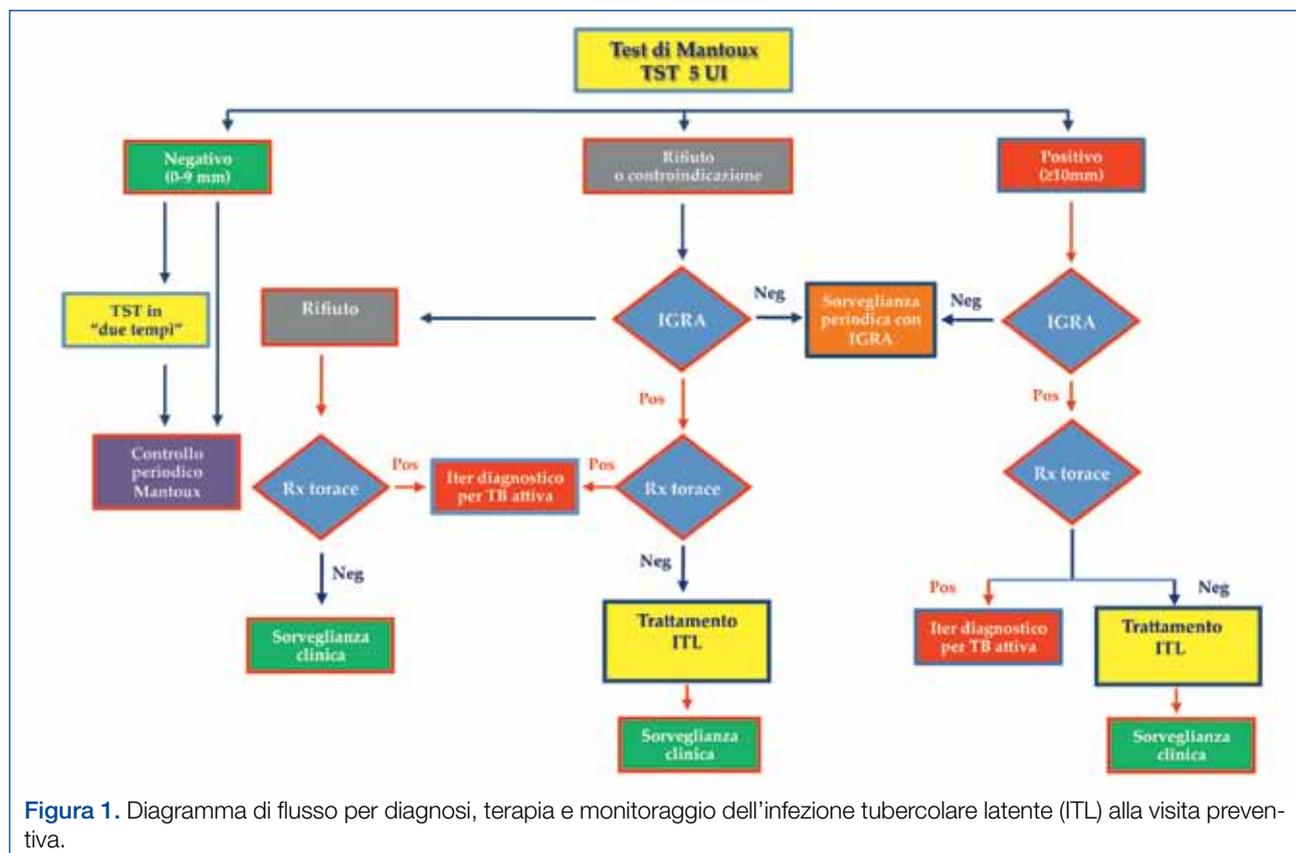


Figura 1. Diagramma di flusso per diagnosi, terapia e monitoraggio dell'infezione tubercolare latente (ITL) alla visita preventiva.

negativi precedenti mentre verrà consigliato negli altri casi tenendo presente i dati anagrafici e clinici⁶⁸. I soggetti trattati saranno sottoposti in seguito soltanto a sorveglianza clinica periodica mentre coloro che rifiutino il trattamento verranno controllati con rx torace dopo un anno⁶⁸ oppure a tre mesi ed a due anni¹² oppure controllati clinicamente ogni sei mesi per due anni^{4,87}.

Algoritmo 2

Il secondo algoritmo (Figura 2) è specifico per le visite periodiche, che comportano test seriali.

Gli OS già risultati negativi al TST della visita preventiva dovranno essere sottoposti a TST periodico, temporizzato sulla base della stratificazione del rischio. Pertanto sarà annuale nei reparti con rischio alto, biennale nei reparti con rischio intermedio, soltanto in caso di occasionale esposizione ad ammalati di TB contagiosa nei reparti a rischio basso⁹. Un IGRA sostituirà il TST negli OS che rifiutino il TST o presentino controindicazione clinica.

La conversione del TST verrà definita dall'incremento di almeno 10 mm rispetto al precedente risultato tra 0 e 9 mm. Invece gli OS che erano risultati TST positivi ed IGRA negativi alla visita preventiva verranno monitorati soltanto mediante lo stesso IGRA, secondo

la stessa tempistica prevista per il TST, e coloro che erano risultati positivi sia al TST che all'IGRA saranno seguiti soltanto con la sorveglianza clinica. La conversione dell'IGRA verrà definita dal riscontro della semplice positività rispetto alla negatività precedente.

È da tenere presente che multipli TST periodici sono sicuri e non aumentano il rischio di risultati falsamente positivi⁹, possono soltanto indurre un incremento di qualche millimetro del diametro del TST⁸³.

Il trattamento dell'ITL verrà raccomandato agli OS con conversione del TST confermata dalla positività dell'IGRA o con conversione solo dell'IGRA tenendo ben presente la problematica di tale esame nei test seriali.

La radiografia del torace per escludere una TB attiva verrà effettuata nei casi di conversione del TST o dell'IGRA ed in tutti i casi in cui il TST e/o l'IGRA vengano rifiutati.

La sorveglianza clinica periodica verrà effettuata negli OS che rifiutino il TST e l'IGRA, negli OS con positività di entrambi gli esami alla visita preventiva, nei soggetti trattati ed in quelli non trattati per rifiuto della terapia o per controindicazione ad essa. Questi OS non dovranno quindi partecipare ai test seriali ma riceveranno una valutazione periodica accompagnata da educazione sul riconoscimento dei sintomi di TB attiva.

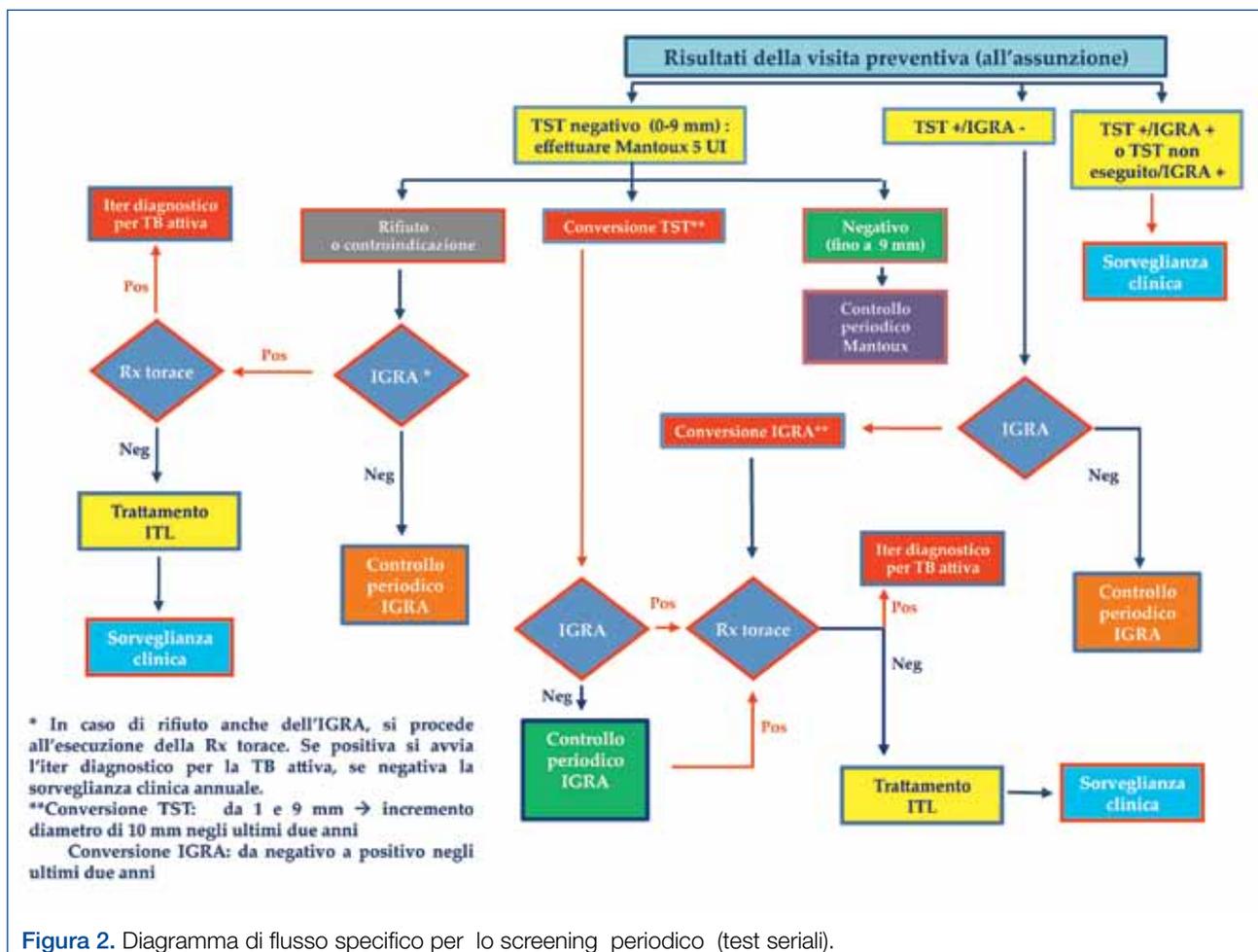


Figura 2. Diagramma di flusso specifico per lo screening periodico (test seriali).

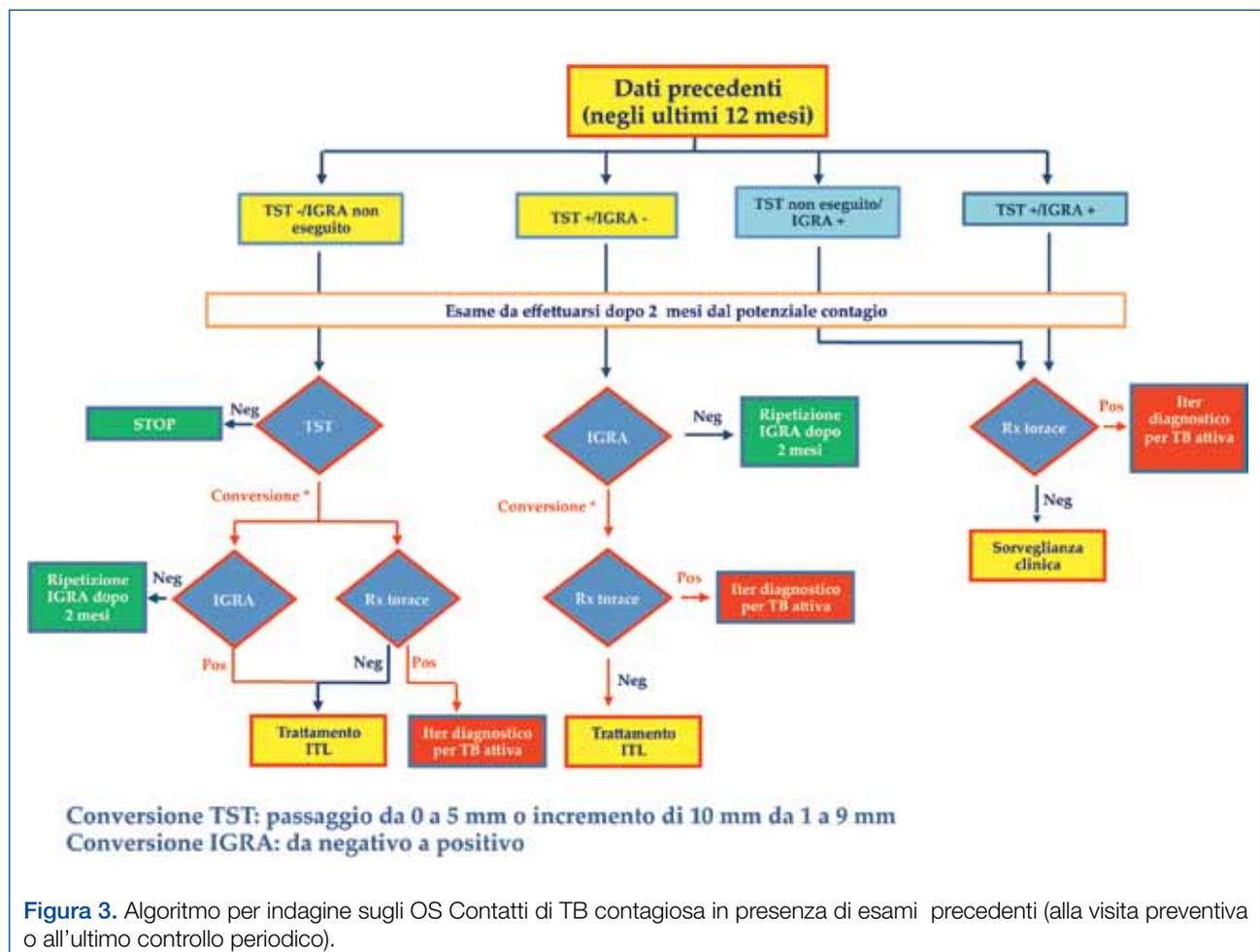
Algoritmo 3

Il terzo algoritmo (Figura 3) è specifico per gli OS risultati contatti di paziente TB contagioso, allorché sia disponibile documentazione di esami precedenti effettuati negli ultimi dodici mesi in occasione della visita preventiva o dell'ultima visita periodica o ancora di altre precedenti indagini per esposizione a pazienti con TB contagiosa.

In queste situazioni si considererà il risultato del TST e/o dell'IGRA precedentemente documentato^{74 88 89} come se fosse l'esame basale al tempo 0 e si sottoporranno gli OS al secondo esame diagnostico dopo due mesi dal giorno del potenziale contagio, con i criteri rappresentati nell'algoritmo, al fine di evidenziare l'eventuale conversione del TST e/o dell'IGRA. Gli OS già risultati TST ed IGRA positivi o soltanto IGRA positivi alla visita preventiva o all'ultima visita periodica verranno sottoposti alla radiografia del torace e, se negativa, inseriti nel programma di sorveglianza clinica periodica. Il valore soglia di positività del TST da considerare è ≥ 5 mm.

Il trattamento dell'ITL verrà raccomandato, previa esecuzione della radiografia del torace finalizzata all'esclusione della TB attiva, agli OS che ai test eseguiti dopo due mesi presentassero conversione del TST o dell'IGRA.

Il razionale del comportamento di soprassedere alla valutazione diagnostica al tempo 0 negli OS contatti di caso di TB contagiosa, al contrario del comportamento in indagini sui contatti in altri contesti come quello familiare o scolastico, si basa su alcune considerazioni pratiche. Infatti mentre in questi ultimi ambiti non si conosce la data d'inizio della contagiosità del paziente per cui vanno ricercati i contatti degli ultimi tre mesi i quali al momento della valutazione potrebbero quindi essere già portatori di una conversione non conosciuta, nella struttura sanitaria il potenziale contagio decorre da una data precisa che è quella del ricovero del paziente o dell'accesso all'ambulatorio. Inoltre per gli OS sono disponibili esami TST e/o IGRA precedenti provenienti dalle visite periodiche che possono sostituire l'esame al tempo 0, in quanto rispecchierebbero la situazione immunobiologica dell'OS preesistente al nuovo contagio. Un ulteriore vantaggio della semplificazione della procedura deriva dal fatto che si evita l'eventuale effetto booster tra i TST effettuati al tempo 0 e dopo due mesi che potrebbe comportare un falso fenomeno di conversione. Infatti nell'indagine sui contatti è previsto soltanto il TST singolo e non quello in due tempi, proprio per evitare l'interferenza dell'effetto booster⁸⁷.



Algoritmo 4

Il quarto algoritmo è specifico per gli OS ritenuti contatti di un paziente con TB contagiosa, allorché non siano disponibili esami TST e/o IGRA effettuati negli ultimi dodici mesi.

Questa situazione può essere ancora presente in alcune realtà sanitarie nonostante le raccomandazioni recenti del Ministero del 2011⁹⁰.

A tutti gli OS verrà effettuato il TST al tempo 0 (ossia nelle prime 2-4 settimane dall'ultimo giorno del potenziale contagio⁷⁴) considerando il valore soglia di positività di ≥ 5 mm. Possono essere sottoposti ad un IGRA gli OS che rifiutino il TST o ne presentino controindicazione o siano immigrati da nazioni ad alta prevalenza TB e/o elevata prevalenza di vaccinati BCG.

Dopo due mesi verrà documentata l'eventuale conversione del TST, da 0 ad almeno 5 mm oppure da 1-9 ad almeno 10 mm in più, o dell'IGRA, da negativo a positivo. In caso di discordanza TST+/IGRA- si ripeterà l'IGRA dopo due mesi a causa della variabilità del periodo finestra dell'esame⁹¹.

La radiografia del torace verrà effettuata a tutti gli OS cui venga riscontrata la conversione del TST o dell'IGRA e ai TST positivi al tempo 0.

Il trattamento verrà raccomandato a tutte le conversioni riscontrate (diagnosi di ITL da contatto).

Conclusioni

Gli OS rappresentano un'importante categoria di persone esposte al rischio di contrarre l'ITL e la TB attiva. La sorveglianza sanitaria degli OS è di importanza critica nel monitoraggio e nella valutazione di ogni programma mondiale di controllo dell'infezione tubercolare². Nonostante questa forte raccomandazione, lo screening dell'ITL negli OS non è sempre ben strutturato nella visita preventiva, periodica e di indagine sui contatti.

Nella pratica clinica risulta a volte difficile validare gli esami immunologici dell'ITL. Il TST ne rappresenta ancora il test di riferimento; gli IGRA hanno indiscutibili vantaggi rispetto al TST, ma le attuali evidenze non sono sufficienti per consentirne un valido impiego in sostituzione, soprattutto nell'ambito dei programmi di monitoraggio seriale. Queste incertezze si ripercuotono sull'elaborazione dei diagrammi diagnostici e delle Linee Guida che attualmente forniscono raccomandazioni diversificate anche per quanto riguarda la categoria degli OS⁶⁵.

La strategia diagnostica sequenziale potrebbe risultare la soluzione ottimale anche nella realtà italiana ca-

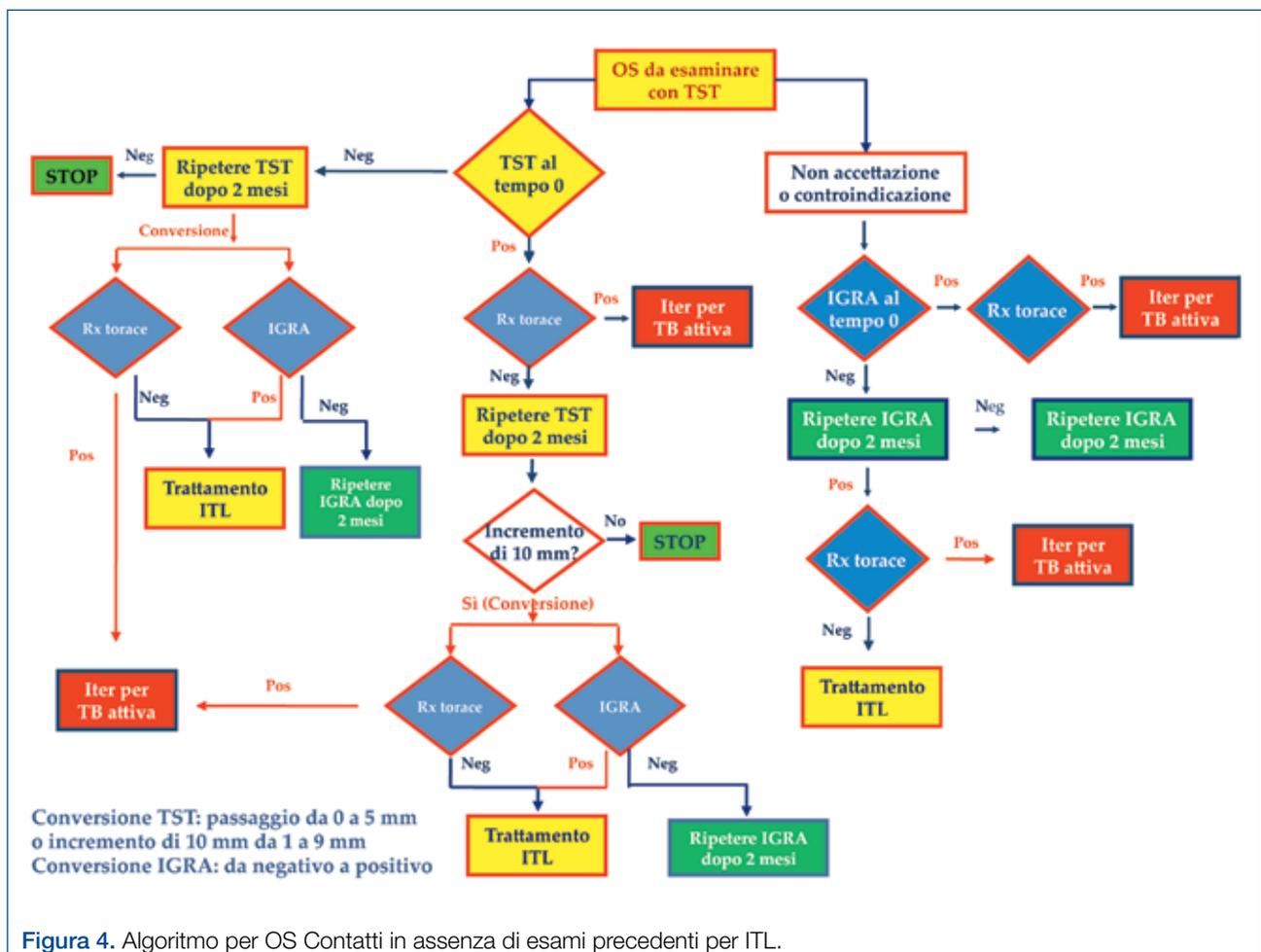


Figura 4. Algoritmo per OS Contatti in assenza di esami precedenti per ITL.

ratterizzata da alto reddito, bassa incidenza TB, bassa-media prevalenza di vaccinati BCG, prevalenza dell'ITL del 12%⁶⁶, organizzazione dei servizi di prevenzione antitubercolare basata sul TST e non sul laboratorio. La scelta sequenziale presenta il miglior rapporto costo-beneficio⁶⁸ e permette di evitare errori diagnostici e terapeutici supplendo meglio pertanto alla mancanza di un esame gold standard dell'ITL. Tale strategia è certamente migliorativa rispetto al passato allorché ci si basava solo sul TST ed attualmente non è sostituibile con la strategia che utilizza soltanto l'IGRA. Determinare il tempo soglia per il prelievo di un IGRA rispetto alla somministrazione del TST è attualmente cruciale e può rappresentare una priorità della ricerca per ulteriormente meglio convalidare la strategia diagnostica sequenziale. Per migliorare le conoscenze attuali occorre specificamente studiare i risultati degli IGRA nei giorni 1, 2, 3, 4, 5, 6 dal giorno della somministrazione del TST e nei giorni multipli del sesto, al fine di stabilire l'inizio e la fine del fenomeno⁹². Inoltre va ricercata la soluzione all'attuale problema di sovrapposizione di due tipologie organizzative, gli attuali servizi di prevenzione ed i laboratori di analisi qualificati, al fine di evitare possibili frammentazioni del percorso diagnostico-terapeutico.

Il trattamento dell'ITL negli OS ed il provvedimento di "informare ed allertare"¹ costituiscono senza dubbio un beneficio individuale e di salute pubblica per i casi di TB evitati anche per l'eventuale rara, ma ben conosciuta per gravi avvenimenti recenti, trasmissione inversa del contagio dall'OS ai pazienti.

Inoltre il "The Online TST/IGRA interpreter" elaborato dall'università canadese McGill potrebbe aiutare il clinico a valutare il rischio di progressione a malattia attiva ed il rischio di epatotossicità dell'isoniazide nel singolo OS⁹³.

Gli algoritmi diagnostici proposti potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica per la sorveglianza sanitaria degli OS in occasione della visita preventiva, delle visite periodiche e delle indagini post-esposizione a casi di TB attiva contagiosa.

Il presente lavoro vuol contribuire ad individuare le scelte più adeguate per la gestione dell'ITL nelle, a volte, difficili circostanze in cui ci si trova ad operare.

Bibliografia

- 1 Latent Tuberculosis Infection: a guide for Primary Health Care Providers. Centers for Disease Control and Prevention, Division of Tuberculosis Elimination, Atlanta, Georgia, 2010.
- 2 TDR, World Health Organization. *Priorities for tuberculosis research*. 2013.
- 3 Centers for Disease Control and Prevention. *Updated Guidelines for Using IGRAs to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States 2010*. MMWR 2010;59(No. RR-05).
- 4 Regione Calabria. *Documento tecnico per la prevenzione e la gestione della tubercolosi*. 2013.
- 5 Menzies D, Joshi R, Pai M. *Risk of tuberculosis infection and disease associated with work in health care settings*. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:593-605.
- 6 World Bank Group. *Gross National Income per Capita*. 2013.

- 7 Canadian Tuberculosis Standards. 6th edition. Public Health Agency of Canada and Canadian Lung Association, 2007.
- 8 Placidi D, Bacis M, Belotti L, et al. *La tubercolosi. Focus sulla valutazione del rischio e la sorveglianza sanitaria dei lavoratori della sanità: risultati e prospettive di un gruppo di lavoro multicentrico*. G Ital Med Lav Erg 2010;32:273-81.
- 9 Centers for Disease Control and Prevention. *Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-Care Settings, 2005*. MMWR 2005;54 (No. RR-17).
- 10 Seidler A, Nienhaus A, Diel R. *Review of epidemiological studies on the occupational risk of tuberculosis in low-incidence areas*. Respiration 2005;72:431-46.
- 11 Stebler A, Iseli P, Mählemann K, et al. *Whole-blood interferon-gamma release assay for baseline tuberculosis screening of healthcare workers at a Swiss university hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol 2008;29:681-3.
- 12 Nienhaus A, Shablon A, Le Bacle C, et al. *Evaluation of the interferon-γ release assay in healthcare workers*. Int Arch Occup Environ Health 2008;81:295-300.
- 13 Demkow U, Broniarek-Samson B, Filewska M, et al. *Prevalence of Latent TB Infection in HCWs in Poland assessed by interferon gamma whole blood and tuberculin skin tests*. J Physiol Pharmacol 2008;59:209-17.
- 14 Harada N, Nakajima Y, Higushi K, et al. *Screening for tuberculosis infection using whole-blood interferon-γ and Mantoux testing among Japanese healthcare workers*. Infect Control Hosp Epidemiol 2006;27:442-8.
- 15 Khanna P, Nikolayevskyy V, Warburton F, et al. *Rate of latent tuberculosis infection detected by occupational health screening of nurses new to a London teaching hospital*. Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:581-4.
- 16 Lin HH, Ezzati M, Murray M. *Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and metanalysis*. PLoS Medicine 2007;4:e20.
- 17 Dipartimento della Prevenzione del Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Ufficio V Malattie Infettive, ed Agenzia Sanitaria della Regione Emilia Romagna. *Rapporto: La tubercolosi in Italia*. 2008.
- 18 New Jersey Medical School Global Tuberculosis Institute. *Mantoux Tuberculin Skin Testing Guide*. 2007.
- 19 Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, et al. *Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus*. Eur Respir J 2010;36:925-49.
- 20 Hill PC, Brookes RH, Fox A, et al. *Longitudinal assessment of an ELISPOT test for Mycobacterium tuberculosis infection*. PLoS Med 2007;4:e192.
- 21 American Thoracic Society. *Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-47.
- 22 Farhat M, Greenaway C, Pai M, et al. *False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?* Int J Tuberc Lung Dis 2006;10:1192-204.
- 23 Harboe M, Oettinger T, Gotten Wiker H, et al. *Evidence for Occurrence of the ESAT-6 Protein in Mycobacterium tuberculosis and virulent Mycobacterium bovis BCG*. Infection and Immunity 1996;64:16-22.
- 24 Diel R, Goletti D, Ferrara G, et al. *Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis*. Eur Respir J 2011;37:88-99.
- 25 Pai M, Zwerling A, Menzies D. *Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update*. Ann Intern Med 2008;149:177-84.
- 26 Schluger NW, Burzynski J. *Recent advances in testing for latent TB*. Chest 2010;138:1456-63.

- 27 European Centre for Disease Prevention and Control. *Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis*. Stockholm: ECDC; 2011.
- 28 Clark SA, Martin SL, Pozniak A, et al. *Tuberculosis antigen specific immune responses can be detected using enzyme linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV) patients with advanced disease*. Clin Exp Immunol 2007;150:238-44.
- 29 Lalvani A. *Spotting latent infection: the path to better tuberculosis control*. Thorax 2003;58:916-8.
- 30 Bakir M, Millington KA, Soysal A, et al. *Prognostic value of a T-cell-based, interferon-gamma biomarker in children with tuberculosis contact*. Ann Intern Med 2008;149:777-87.
- 31 Mahomed H, Hawkrigde T, Verver S, et al. *The tuberculin skin test versus QuantiFERON TB Gold® in predicting tuberculosis disease in an adolescent cohort study in South Africa*. PLoS ONE 2011;6:e17984.
- 32 Kik SV, Franken WP, Mensen M, et al. *Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts*. Eur Respir J 2010;35:1346-53.
- 33 Veerapathran A, Joshi R, Goswami K, et al. *T-cell assays for tuberculosis infection: deriving cut-offs for conversions using reproducibility data*. PLoS ONE 2008;3:e1850.
- 34 Pai M, Dheda K, Cunningham J, et al. *T-cell assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection; moving the research agenda forward*. Lancet Infect Dis 2007;7:428-38.
- 35 Pai M. *Spectrum of latent tuberculosis - existing tests cannot resolve underlying phenotypes*. Nat Rev Microbiol 2010;8:242.
- 36 Abubakar I, Stagg HR, Whitworth H, et al. *How should I interpret an interferon gamma release assay result for tuberculosis infection?* Thorax 2013;68:298-301.
- 37 Fong KS, Tomford JW, Teixeira L, et al. *Challenges of interferon-γ release assay conversions in serial testing of health-care workers in a TB control program*. Chest 2012;142:55-62.
- 38 Schablon A, Harling M, Diel R, et al. *Serial testing with an interferon-γ release assay in German healthcare workers*. GMS Krankenhaushyg Interdiszip 2010;5:Doc05.
- 39 Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. *T-cell assay conversions and reversions among household contacts of tuberculosis patients in rural India*. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13:84-92.
- 40 Zwerling A, van den Hof S, Scholten J, et al. *Interferon-gamma release assays for tuberculosis screening of healthcare workers: a systematic review*. Thorax 2012;67:62-70.
- 41 van Zyl-Smith RN, Pai M, Peprah K, et al. *Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-γ responses after tuberculin skin testing*. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:49-58.
- 42 Hill PC, Jeffries DJ, Brookes RH, et al. *Using ELISPOT to expose false positive skin test conversion in tuberculosis contacts*. PLoS ONE 2007;2:e183.
- 43 Choi JC, Shin JW, Kim JY, et al. *The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection*. Chest 2008;133:1415-20.
- 44 Richeldi R, Ewer K, Losi M, et al. *Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results*. Thorax 2006;61:180.
- 45 Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. *Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon-γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country*. JAMA 2005;293:2756-61.
- 46 Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, et al. *Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:618-27.
- 47 Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, et al. *Risk for tuberculosis among children*. Emerg Infect Dis 2006;12:1383-8.
- 48 Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Water H, et al. *Predictive value of a whole blood IFN-γ assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with Mycobacterium tuberculosis*. Am J Crit Care Med 2008;177:1164-70.
- 49 Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. *Predictive value of interferon-γ release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state*. Chest 2012;142:63-75.
- 50 Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, et al. *Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals*. Clin Infect Dis 2009;48:954-62.
- 51 Belknap R, Kelaher J, Wall K, et al. *Diagnosis of latent tuberculosis infection in U.S. health care workers: reproducibility, repeatability and 6 month follow-up with Interferon-gamma Release Assays (IGRAs)*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:A4101.
- 52 Detjen AK, Loebenberg L, Guwal HM, et al. *Short-term reproducibility of a commercial interferon-gamma release assay*. Clin Vaccine Immunol 2009;16:1170-5.
- 53 Ringshausen FC, Nienhaus A, Torres-Costa J, et al. *Within-subject variability of mycobacterium tuberculosis-specific gamma interferon responses in german health care workers*. Clin Vaccine Immunol 2011;18:1176-82.
- 54 Ringshausen FC, Schablon A, Nienhaus A. *Interferon-gamma release assays for the tuberculosis serial testing of health care workers: a systematic review*. J Occup Med Toxicol 2012;7:6.
- 55 Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, et al. *Test variability of the quantiferon-TB gold in tube assay in clinical practice*. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:206-11.
- 56 Torres-Costa J, Silva R, Sa R, et al. *Serial testing with the interferon-gamma release assay in Portuguese healthcare workers*. Int Arch Occup Environ Health 2011;84:461-9.
- 57 Zwerling A, Benedetti A, Cojocariu M, et al. *Repeat IGRA testing in Canadian health workers: conversions or unexplained variability?* PLoS ONE 2013;8:e54748.
- 58 Menzies D. *Interpretation of repeated tuberculin tests. Boosting, conversion, and reversion*. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:15-21.
- 59 Menzies D, Pai M, Comstock G. *Metanalysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research*. Ann Intern Med 2007;146:340-54.
- 60 Pai M, O'Brien R. *Serial testing for tuberculosis: can we make sense of T cell assay conversions and reversions?* PLoS Med 2007;4:e208.
- 61 Zwerling A, Cojocariu M, McIntosh F, et al. *TB screening in Canadian health care workers using interferon-gamma release assays*. PLoS ONE 2012;7:e43014.
- 62 Belknap R, Wall K, Teeter L, et al. *Interferon-gamma release assays (IGRAs) in serial testing for latent tuberculosis infection in U.S. health care workers*. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:A:2263.
- 63 Canadian Tuberculosis Committee (CTC). *An Advisory Committee Statement (ACS). Recommendations on interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection – 2010 update*. Canada Communicable Disease Report. Public Health Agency of Canada, 2010;36:1-2.
- 64 Diel R, Loddenkemper R, Niemann S, et al. *Negative and positive predictive value of a whole-blood interferon-γ release assay for developing active tuberculosis. An update*. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:88-95.

- ⁶⁵ Denkinger CM, Dheda K, Pai M. *Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion?* Clin Microbiol Infect 2011;17:806-14.
- ⁶⁶ Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO), Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMEr). *Gruppi di Studio Infezioni e Tubercolosi. Raccomandazioni per la prevenzione della Tubercolosi. Documento sull'utilizzo dei nuovi test immunologici per la diagnosi di Infezione Tubercolare Latente.* Rass Patol App Respir 2007;22:13-20.
- ⁶⁷ World Health Organization. *Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low-and middle-income countries: policy statement.* 2011.
- ⁶⁸ *Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE clinical guidelines* 17 March 2011. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions and the Centre for Clinical Practice at NICE.
- ⁶⁹ Bach-Nga P, Denis JD. *Test de detection de la production d'interferon gamma pour le diagnostic des infections tuberculeuses. Haute Autorite de Sante/Service evaluation des actes professionnels 2006.*
- ⁷⁰ Japanese Society for Tuberculosis Prevention Committee. *Management of tuberculosis within medical facilities.* Kekaku 2010;85:477-81.
- ⁷¹ Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. *IFN- γ release assays in the diagnosis of latent tuberculosis infection among immunocompromised adults.* Am J Respir Crit Care Med 2013;188:422-31.
- ⁷² Abdalhamid B, Hinrichs SH, Garrett JL, et al. *Utilization of the QuantiFERON-TB gold test in a two-step process with the tuberculin skin test to evaluate health care workers for latent tuberculosis.* J Clin Microbiol 2010;48:2955.
- ⁷³ Lalvani A, Pareek M. *A 100 year update on diagnosis of tuberculosis infection.* Br Med Bull 2010;93:69-84.
- ⁷⁴ Ministero della Salute. *Prevenzione della tubercolosi negli operatori sanitari e soggetti ad essi equiparati.* Approvato come Accordo nella Conferenza Stato-Regioni-Province Autonome del 7 febbraio 2013. Pubblicato sulla Gazzetta Ufficiale n. 63 del 15 marzo 2013.
- ⁷⁵ Leung CC, Rieder HL, Lange C., et al. *Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010.* Eur Respir J 2011;37:690-711.
- ⁷⁶ Ciaschetti A, Franchi A, Richeldi L, et al. *Screening dell'Infezione tubercolare latente in operatori sanitari con QuantiFERON-TB e test cutaneo tubercolinico.* G Ital Med Lav Erg 2007;29:3.
- ⁷⁷ Girardi E, Angeletti C, Puro V, et al. *Estimating diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection without a gold standard among healthcare workers.* Euro Surveill 2009;14(43):pii=19373.
- ⁷⁸ Larcher C, Frizzera E, Pretto P, et al. *Immunosorveglianza tubercolare del personale sanitario in un ospedale di terzo livello.* La Medicina del Lavoro 2012;103:26-36.
- ⁷⁹ Mignani A, Gattini V, Buselli R, et al. *Sorveglianza sanitaria preventiva/periodica e infezione tubercolare latente: utilizzo del test IGRA nella sorveglianza sanitaria in un'azienda ospedaliera.* G Ital Med Lav Erg 2011;33,suppl2:286-288 <http://gimle.fsm.it>
- ⁸⁰ Meloni M, Campagna M, Setzu D, et al. *Risultati di un programma di sorveglianza sanitaria post-esposizione in operatori sanitari esposti a Mycobacterium tuberculosis.* G Ital Med Lav Erg 2011;33:3, suppl,271-273 <http://gimle.fsm.it>.
- ⁸¹ Sahni R, Miranda C, Yen-Lieberman B, et al. *Does the implementation of an interferon-gamma release assay in lieu of a tuberculin skin test increase acceptance of preventive therapy for latent tuberculosis among healthcare workers?* Infect Control Hosp Epidemiol 2009;30:197-8.
- ⁸² Tripodi D, Brunet-Courtois B, Nael V, et al. *Evaluation of the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay for TB screening in French healthcare workers.* J Occup Med Tox 2009;4:30.
- ⁸³ Torres-Costa J, Sa R, Cardoso MJ, et al. *Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon- γ release assay.* Eur Respir J 2009;34:1423-8.
- ⁸⁴ Froeschle JE, Ruben FC, Bloh AM. *Immediate hypersensitivity reactions after use of tuberculin skin testing.* Clin Infect Dis 2002;34:E12-3.
- ⁸⁵ *Linee Guida per il controllo della Tubercolosi nella Regione Veneto, 2007.*
- ⁸⁶ Marsh BJ, San Vicente J, von Reyn CF. *Utility of dual skin tests to evaluate tuberculin skin test reactions of 10 to 14 mm in healthcare workers.* Infect Control Hosp Epidemiol 2003;24:821-4.
- ⁸⁷ Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Aggiornamento delle raccomandazioni per le attività di controllo della tubercolosi. "Gestione dei contatti e della tubercolosi in ambito assistenziale".* 2009.
- ⁸⁸ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "Paolo Giaccone", Palermo. *Linee Guida Tubercolosi.* 23-01-2013.
- ⁸⁹ Azienda Ospedaliera "San Gerardo", Monza. *Procedure da attuare per la prevenzione ed il controllo della malattia tubercolare negli Operatori Sanitari.* 11-09-2006.
- ⁹⁰ Ministero della Salute. *Circolare 23/08/2011. Oggetto: Misure di prevenzione e controllo della tubercolosi.*
- ⁹¹ Lee SW, Oh DK, Lee SH, et al. *Time interval to conversion of interferon- γ release assay after exposure to tuberculosis.* Eur Respir J 2011;37:1447-52.
- ⁹² Van Zyl-Smit R, Zwerling A, Dheda K, et al. *Within-subject variability of interferon- γ assay results for tuberculosis and boosting effect of tuberculin skin testing: a systematic review.* PLoS ONE 2009;4:e8517.
- ⁹³ Menzies D, Gardiner G, Farhat M, et al. *Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results.* Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:498-505.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.