



XLVII
CONGRESSO
NAZIONALE
AMCLI

10-13 Novembre 2018
Palacongressi Rimini



**Gruppo di Lavoro
Micobatteri**

**La refertazione del
nuovo QuantiFERON
Plus**

**NUOVI APPROCCI
CLINICI,
MICROBIOLOGICI E
DIAGNOSTICI ALLA TB
LATENTE**

**Dott.ssa Federica Piana
S.S. Microbiologia
ASO S. Croce e Carle -
Cuneo**

Sessione XVII

Sala dell'Arco

Infezione tubercolare latente

Moderatori: Gigliola Flamminio, Riccardo Smeraglia

Update sull'infezione tubercolare latente

Enrico Tortoli

Interpretazione del QuantiFERON-PLUS nei diversi gruppi a rischio

Luigi Codecasa

Indicazioni preliminari sull'interpretazione e refertazione dei
QuantiFERON-PLUS

Federica Piana

Ruolo dei CD8 nella diagnosi dell'infezione tubercolare latente

Nadia Caccamo

Il micobatterio dormiente: nuove strategie di ricerca nella terapia
della tubercolosi latente

Lanfranco Fattorini

I prossimi passi

- Indagine sulle modalità di refertazione in tutta Italia
- Risultati presentati nel prossimo congresso AMCLI
- Raggiungere un consensus almeno sulle frasi di commento
- Gli studi che si renderanno disponibili nel frattempo ci aiuteranno per la *gray zone*
- Aggiornaremo il percorso diagnostico sulla diagnosi di infezione tubercolare latente

Gruppo di Lavoro Micobatteri

Indagine sulla refertazione del nuovo test QuantiFERON Plus

Nominativo del Laboratorio / Azienda che esegue il test QuantiFERON Plus:

Email del referente

Tipo di refertazione del test QuantiFERON Plus:

- ☐ qualitativa (POS / NEG)
- ☐ qualitativa (POS / NEG / DUBBIO)
- ☐ quantitativa (solo risultato numerico)
- ☐ quantitativa (risultato numerico + interpretazione per TB1 e TB2)

Esempi di refertazione con interpretazione e/o commento:

- per UI inferiori a:

interpretazione:

commento:

- per UI superiori a:

e inferiori a:

interpretazione:

commento:

- per UI superiori a:

interpretazione

commento

In caso di discordanza fra i tubi TB1 e TB2 (uno positivo e l'altro negativo) viene aggiunto un commento?

☐ SI

☐ NO

Se SI specificare:

Numero medio di
test eseguiti
annualmente

Se possibile allegare un esempio di referto

Termine ultimo per la restituzione del questionario a piana.federica.76@gmail.com
31 Luglio 2018.

Per informazioni o chiarimenti contattare Federica Piana o Enrico Tortoli (e.tortoli@libero.it).
Si ringrazia per la collaborazione.

37
centri

15
regioni

100000
Test/
anno

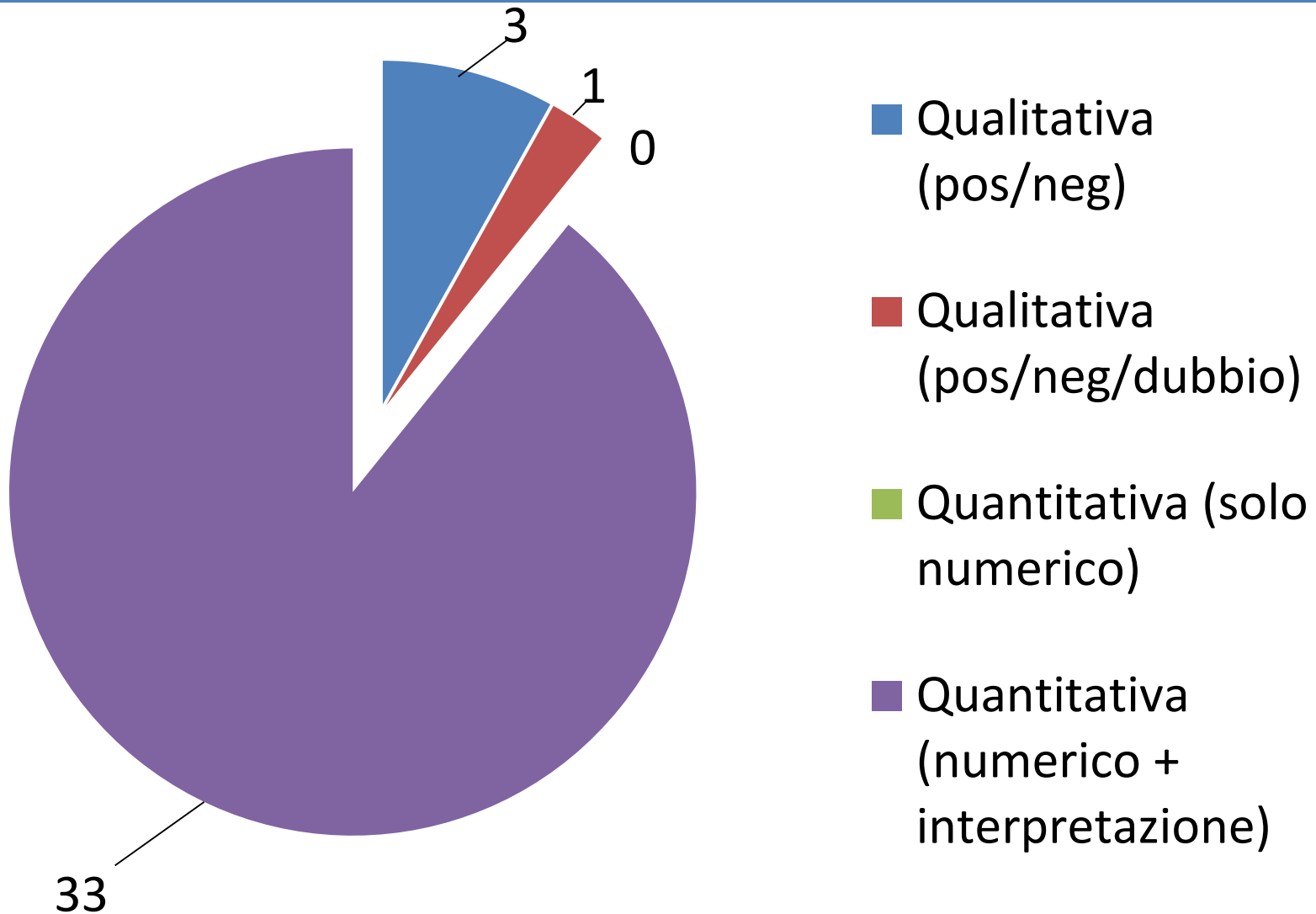


Prima parte

Tipo di refertazione del test QuantiFERON Plus:

- ☐ qualitativa (POS / NEG)
- ☐ qualitativa (POS / NEG / DUBBIO)
- ☐ quantitativa (solo risultato numerico)
- ☐ quantitativa (risultato numerico + interpretazione per TB1 e TB2)

Tipo di refertazione



Seconda parte

Esempi di refertazione con interpretazione e/o commento:

- per UI inferiori a:

interpretazione:

commento:

- per UI superiori a:

e inferiori a:

interpretazione:

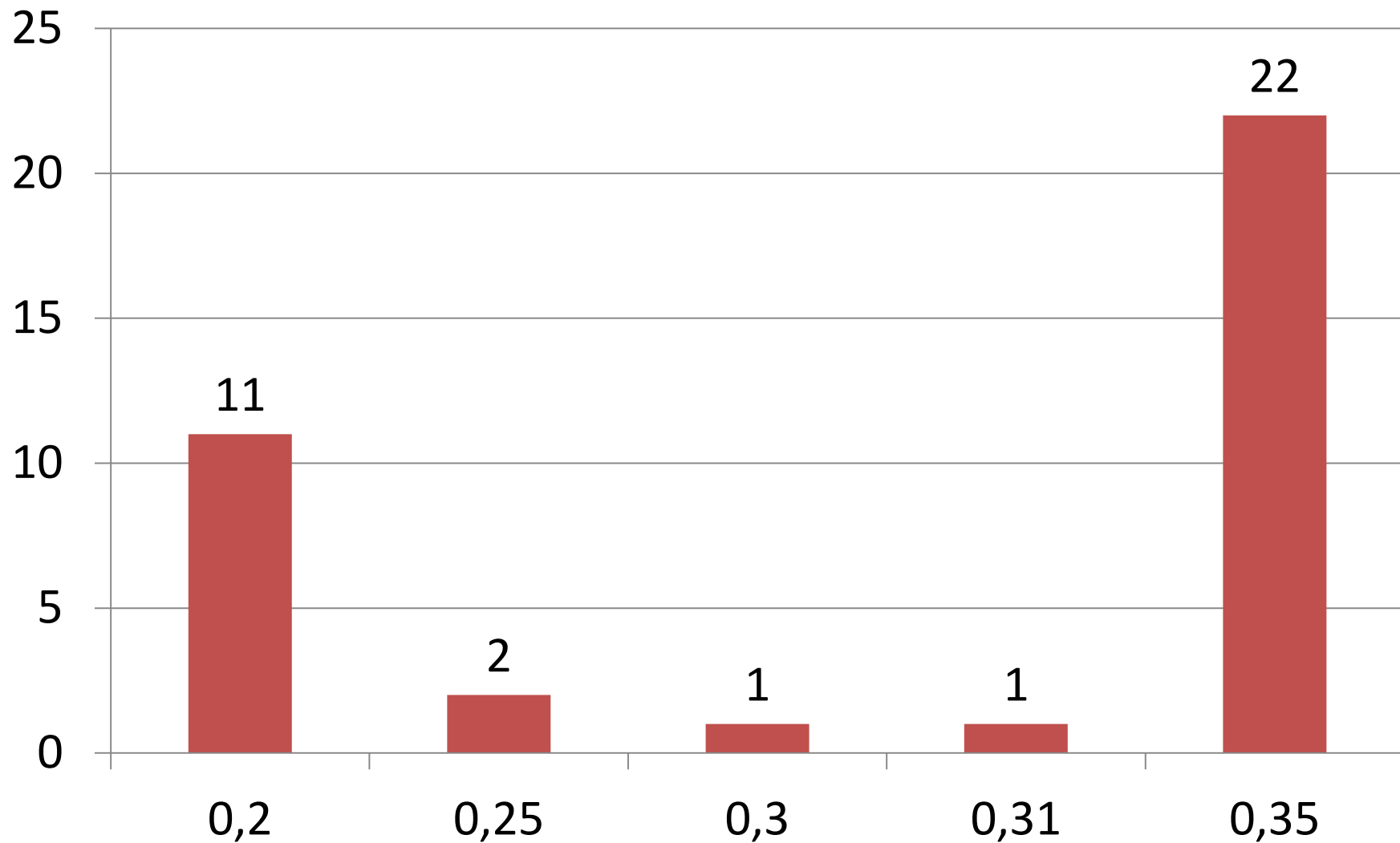
commento:

- per UI superiori a:

interpretazione

commento

Cut-off negativo



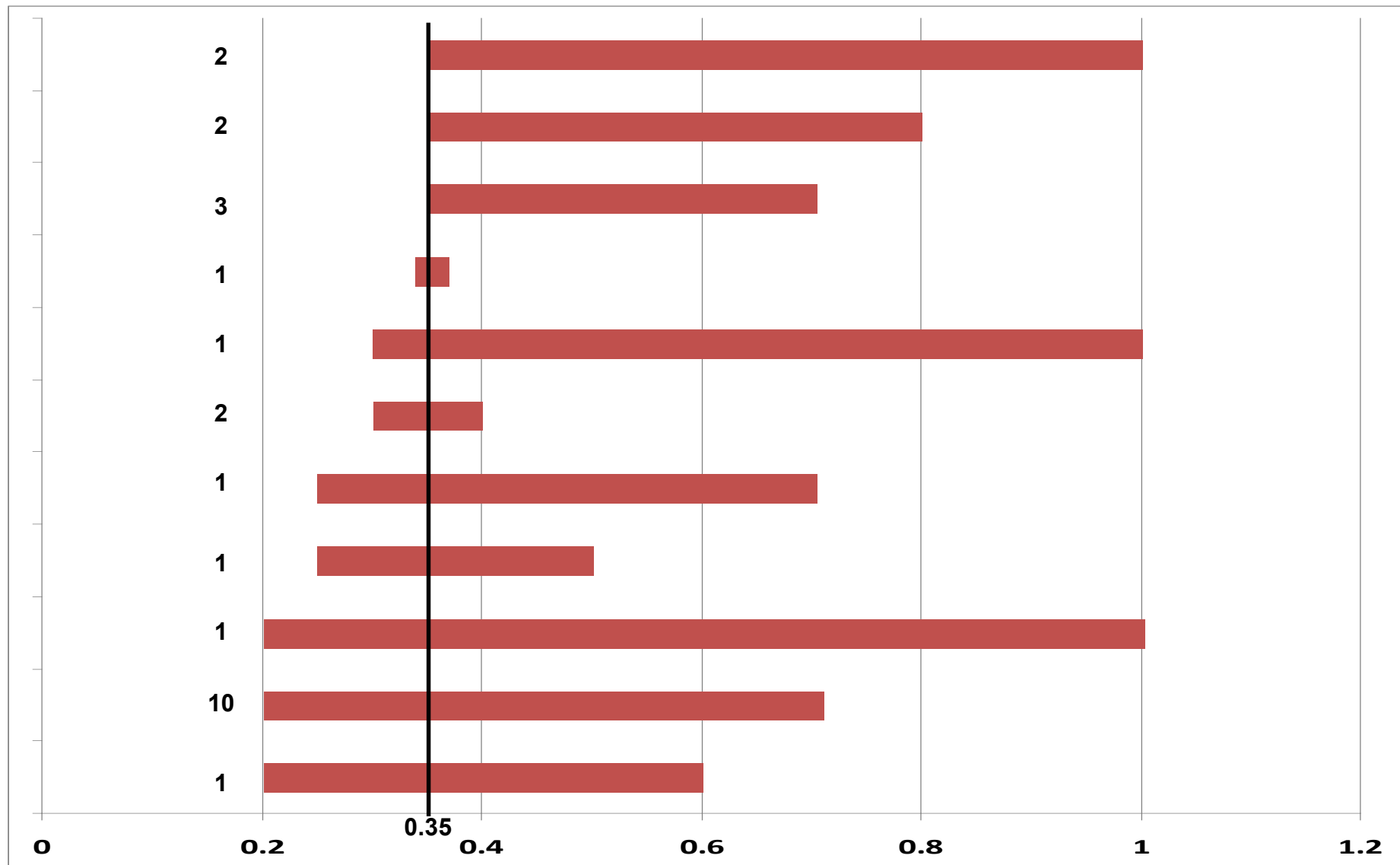
Commento – negativo (1)

- Assenza di reazione immunitaria (cellulo-mediata) agli antigeni specifici
- I valori del test vanno interpretati alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente, specie se ai limiti della soglia di reattività
- Il test misura la produzione di IFN-gamma dei linfociti T antigene-specifici per MTB
- il risultato del test è NEGATIVO e depone per l'assenza di attivazione immunologica nei confronti di M. tuberculosis

Commento – negativo (2)

- Infezione da M.tuberculosis non probabile
- Infezione latente improbabile
- Per valori prossimi al CUT-OFF (0.35) si consiglia di ripetere il test dopo 2-3 mesi
- ripetere l'esame tra 1 mese
- Se: 0.30: Risultato ai limiti della soglia del cut-off. Si consiglia prelievo di controllo tra circa 1-2 mesi

I range del dubbio (25 centri)



Interpretazione - dubbio

- Valore borderline/Dubbio/Gray-zone
- Il risultato è al cut-off
- Minimo segnale di reattività
- Positivo presenza di risposta immunitaria cellulomediata agli Ag ESAT-6/CFP-10 di M.tuberculosis
- valori di TB1 e TB2 compresi tra 0,25 e 0,70 indicano una risposta immune dubbia
- zona grigia: negativo fino a 0,35, positivo superiore a 0,35

Commento - dubbio

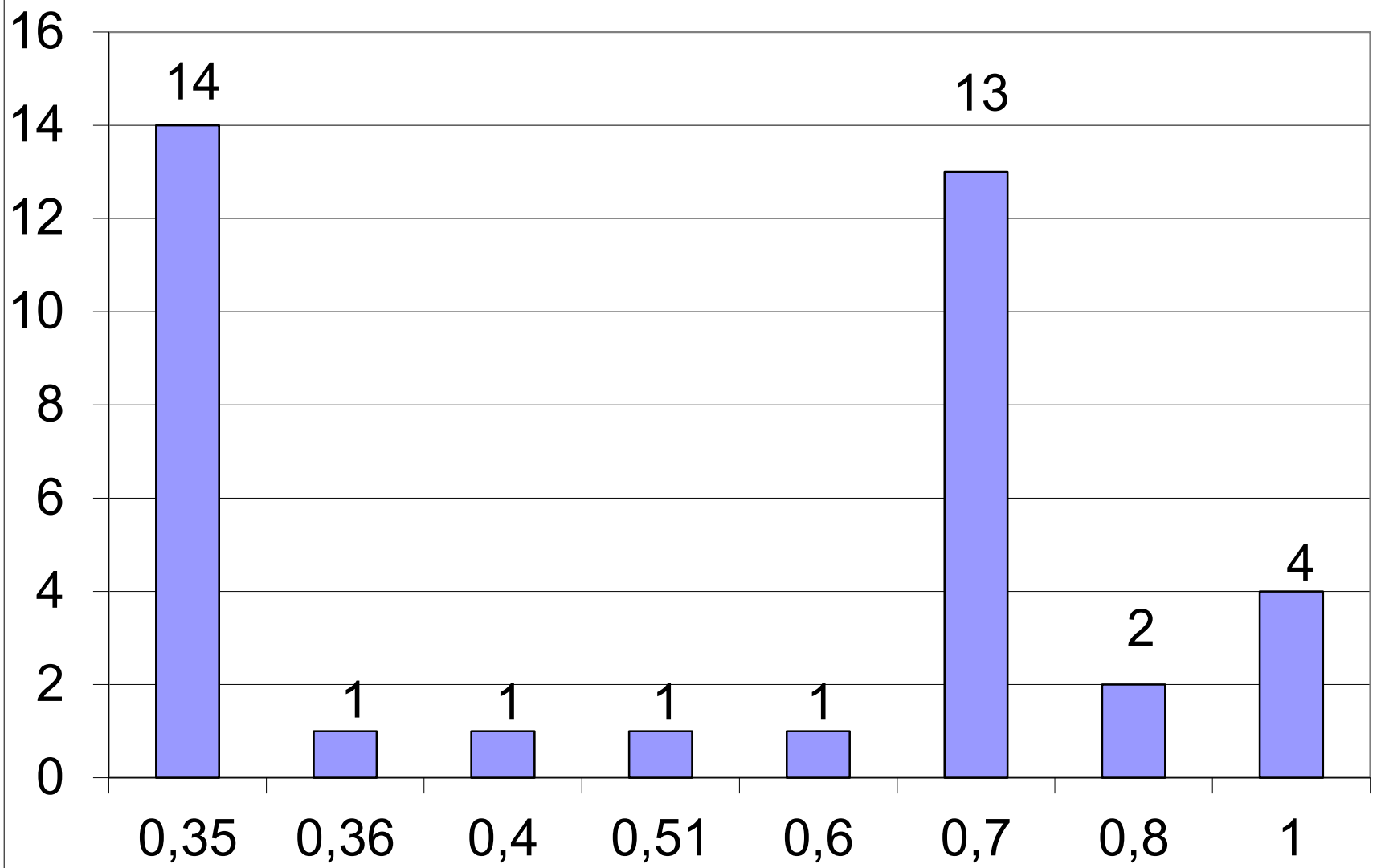
RIPETERE

Dopo quanto tempo?

Dopo quanto tempo?

- Si consiglia di ripetere
- 3 settimane
- Non prima di 30 giorni
- Circa un mese
- 40 giorni
- 4-6 settimane
- 1-2 mesi
- Almeno 6 settimane
- 2 mesi
- Almeno 2 mesi
- 8-10 settimane
- 2-3 mesi
- 3 mesi
- 3-4 mesi

Cut-off positivo



Interpretazione - positivo

- Positivo/Reattivo
- Il test è positivo e compatibile con infezione tubercolare latente o attiva
- Infezione da M. tuberculosis PROBABILE
- Presenza di risposta immunitaria cellulo-mediata a ESAT-6/CFP-10 di M.tuberculosis
- il risultato del test è POSITIVO e depone per un'attivazione immunologica in atto nei confronti di M. tuberculosis. Il risultato deve essere valutato alla luce dei quadri clinico ed epidemiologico.

Commento - positivo

- I valori del test vanno interpretati alla luce delle caratteristiche clinico-epidemiologiche del singolo paziente, specie se ai limiti della soglia di reattività
- Il test non discrimina fra infezione e malattia tubercolare (attiva/contagiosa): è unicamente indicativo della risposta immunitaria. Valutare il risultato in relazione al quadro clinico
- Il dosaggio dell'Interferone gamma misurato in risposta agli antigeni non può essere correlato con lo stadio od il grado di infezione, con il livello della risposta immunitaria o probabilità di progressione verso la malattia attiva

Terza parte

In caso di discordanza fra i tubi TB1 e TB2 (uno positivo e l'altro negativo) viene aggiunto un commento?

☐ SI

☐ NO

Se SI specificare:

Commento in caso di discrepanze TB1/TB2

- NO: 26
centri
- SI': 11
centri



Commento alle discrepanze

- A conferma della positività del TB1 **si richiede nuovo prelievo.**
- In caso di discordanze correlate ad errori preanalitici (es: volume del campione non idoneo)
- Note: rilevati bassi livelli di produzione di interferone gamma; si consiglia **eventuale ripetizione.**
- **ripetere l'esame tra un mese**
- **Si consiglia di ripetere**
- **Si consiglia di ripetere** l'esame su un nuovo campione per valutare la risposta immunitaria
- Si consiglia un **controllo tra quaranta giorni.**
- si inserisce un documento esplicativo, associato a tutti i referti per Quantiferon
- Valori non coerenti del TB1 e TB2. Si consiglia **ripetere prelievo.**

Esempi di referti

Il più frequente

Quantiferon TB-Plus (risposta ad antigeni TB specifici)

IFN-gamma risposta linfociti T CD4+	0.36	IU/mL	cutoff ≥ 0.35 IU/ml
IFN-gamma risposta linfociti T CD4+ e CD8+	0.45	IU/mL	cutoff ≥ 0.35 IU/ml
Controllo mitogeno	>10	IU/mL	cutoff ≥ 0.50 IU/ml
Risultato	Positivo		
Commento diagnostico	Valore vicino al cutoff; si consiglia di ripetere il campionamento tra 8-10 settimane		

Chi non fornisce l'esito numerico del controllo positivo

Diagnostica infezione tubercolare (Quantiferon)

Metodica: ELISA Ag specifici: ESAT-6, CFP-10

Controllo positivo (Mitogeno PHA)

Normale risposta immunitaria

TB1 (linfociti TCD4+)

1,79

UI/mL

Cut-off 0,35

TB2 (linfociti TCD4+ e TCD8+)

3,21

UI/mL

Cut-off 0,35

INTERPRETAZIONE: Positivo

Infezione da M.tuberculosis probabile.

Il dosaggio dell'Interferon gamma misurato in risposta agli antigeni non può essere correlato con lo stadio o il grado di infezione, con il livello della risposta immunitaria o probabilità della progressione verso malattia attiva.

Chi referta anche il valore numerico del controllo negativo

IMMUNOLOGIA INFETTIVOLOGICA QUANTIFERON

Risultato dell'indagine immunologica

Negativo

*Assenza di risposta immunitaria cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e CFP-10 di *M.tuberculosis*.*

Antigeni TB1 (ESAT-6, CFP-10) CD4	0.01	UI/mL	cut-off ≥ 0.35
Antigeni TB2 (ESAT-6, CFP-10) CD4/CD8	0.02	UI/mL	cut-off ≥ 0.35
Mitogeno (controllo positivo)	>10	UI/mL	Normale: ≥ 0.50
<i>Normale risposta immunitaria</i>			
NIL (controllo negativo)	0.03	UI/mL	Negativo: ≤ 8.0

Chi non commenta

QUANTIFERON TB TEST (GOLD PLUS)

Metodo misura di IFN-gamma

Ag TB1 (risposta linfociti CD4+)	8.39	*	UI/ml	[<0.35]
Ag TB2 (risposta linfociti T CD4+ e T CD8+)	7.76	*	UI/ml	[<0.35]
ESITO:	POSITIVO	*		

Chi referta ed interpreta ogni valore

# Campione	Analisi / Indagine	Risultato	Unità di misura	(Valori di riferimento)
Materiale	Metodica			
07012495	Quantiferon TB Gold Plus	Positiva		
Sangue	Stimolazione linfocitaria			
	Stimolazione con mitogeno	Positiva : Test valido		
	Stimolazione con Ag specifici ESAT-6 CFP-10 (CD4)	Positiva		
	Antigene ESAT-6 CFP-10 (CD4)	5,000	UI/mL	
	Stimolazione con Ag specifici ESAT-6 CFP-10 (CD4\CD8)	Positiva		
	Antigene ESAT-6 CFP-10 (CD4\CD8)	5,000	UI/mL	
				(<0.2 - Negativo)
				(0.2-0.35 - Non reattivo borderline)
				(0.35-0.70 - Reattivo borderline)
				(>0.70 - Positivo)

Presenza di risposta immunitaria cellulo-mediata a stimolazione con antigeni tubercolari specifici.

Chi fornisce solo l'esito qualitativo complessivo

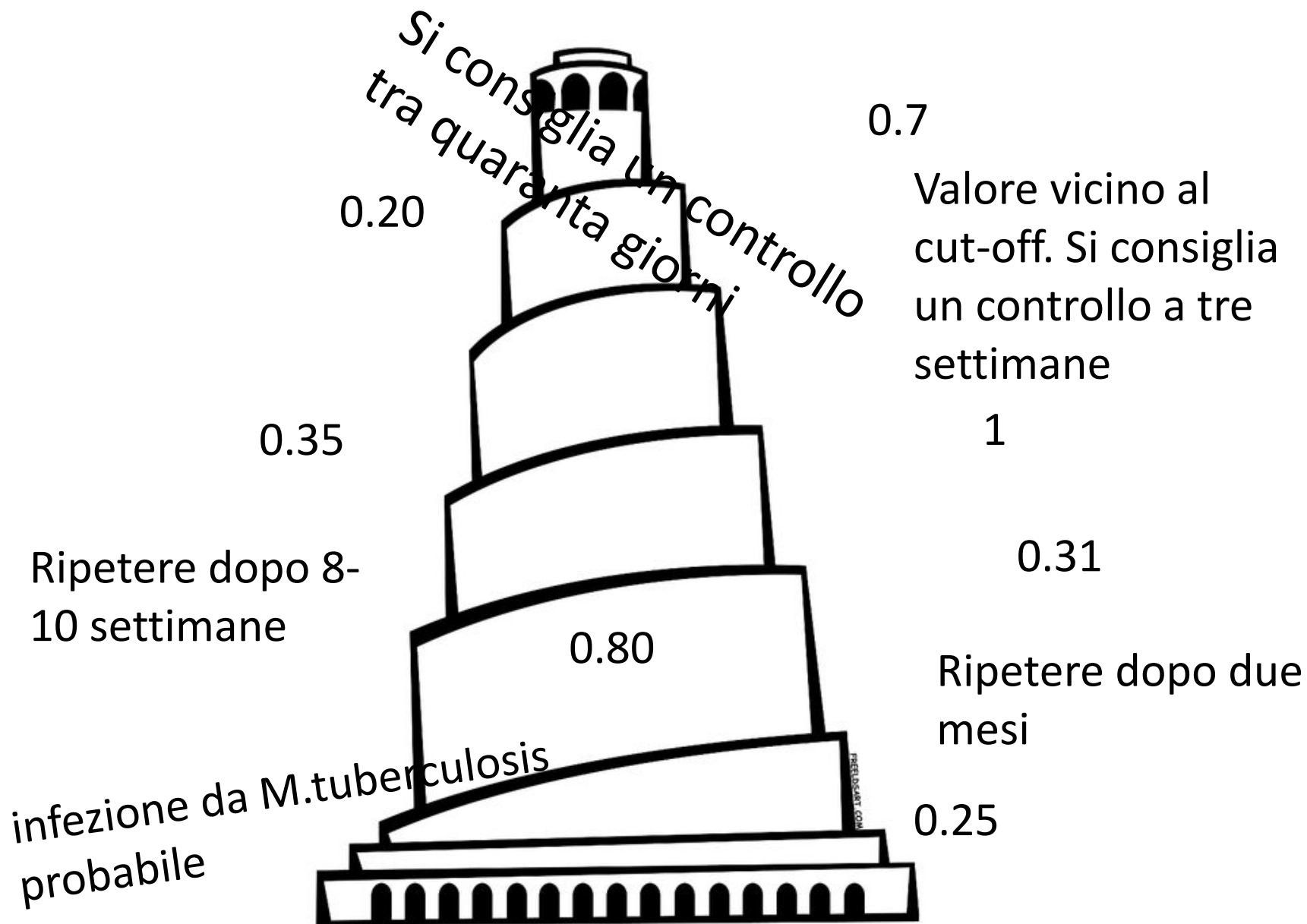
QuantiFERON-TB (Stimolazione linfocitaria per antigeni specifici)
ESAT-6 / CFP-10

POSITIVO

Presenza di risposta cellulo-mediata agli antigeni ESAT-6 e/o CFP-10 di *M.tuberculosis*.

Il risultato è ai limiti del cut-off.

RIPETERE L'ESAME FRA 3 MESI.



Spunti per la discussione

- Risultato qualitativo o quantitativo?
- E' necessario inserire un commento?
- Quando va ripetuto il test?
- Range dubbio: quali valori utilizzare?
- Segnalare la discrepanza tra i risultati di TB1 e TB2?

*Grazie a tutti coloro
che hanno partecipato
all'indagine sulla
refertazione e a tutti
voi per l'attenzione!*