associazione microbiologi clinici italiani

Ente del Terzo Settore

Rif.2023-19

PERCORSO DIAGNOSTICO

DIAGNOSI IMMUNOLOGICA DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE

Gruppo di Lavoro Organizzativo dei Percorsi Diagnostici (GLOPD)

Coordinatore: Cristina Giraldi
c.giraldi54@gmail.com
Proprietà intellettuale di AMCLI ETS.

Nel caso i contenuti siano utilizzati è necessario citare il Percorso Diagnostico nel seguente modo: AMCLI ETS. Percorso Diagnostico - Diagnosi immunologica dell'infezione tubercolare Rif. 2023-19.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani ETS (AMCLI ETS)
Via C. Farini 81 - 20159 Milano - T. 02 66801190 - segreteriaamcli@amcli.it N. 26168 iscrizione RUNTS - sez. "G - altri enti del Terzo Settore" - Iscrizione REA MI - 1969948 C.F. 06653690153 - P.I. 12404560158

REFERENTE

Daniela Maria Cirillo, TB Supranational Reference Lab. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano- GLAMIC

GRUPPO DI LAVORO AMCLI MICOBATTERI (GLAMIC)

ESTENSORI DEL DOCUMENTO:

Daniela Maria Cirillo, TB Supranational Reference Lab. IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano- GLAMIC AMCLI

Luigi Ruffo Codecasa, SSD Tisiologia Clinica e Preventiva, Centro Regionale di Riferimento per il Controllo della TB, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Villa Marelli, Milano

Annalisa Del Giudice, UOC Microbiologia e Virologia AO dei Colli, Napoli- GLAMIC AMCLI

Giovanni Delogu, Università Cattolica del Sacro cuore, Roma; Mater Hospital Olbia, Olbia- GLAMIC AMCLI

Delia Goletti, Translational Research Unit · IRCCS Instituto Nazionale Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma

Alberto Matteelli , Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali, Università di Brescia ed ASST Spedali Civili di Brescia

Federica Piana, SS Microbiologia e Virologia AO S. Croce e Carle, Cuneo- GLAMIC AMCLI

REVISORI INTERNI

REVISORI ESTERNI

Maurizio Ferrarese, SSD Tisiologia Clinica e Preventiva ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda-Villa Marelli)

Roberto Parrella , UOC Malattie infettive respiratorie Ospedale Cotugno, AO Specialistica dei Colli, Napoli

Sommario

1. INTRODUZIONE 5
1.1 ASPETTI BIOLOGICI DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE 5
1.2 DIFFUSIONE 6
2. DIAGNOSI IMMUNOLOGICA 6
2.1 I TEST CUTANEI 6
2.2 TEST SIEROLOGICI COMMERCIALI - IGRA 9
3. LINEE GUIDA DISPONIBILI 12
3.1 LINEE GUIDA ITALIANE 2017 12
3.2 LINEE GUIDA DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ (OMS) 202213
3.3 LINEE GUIDA DEI CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC) 2017 13
3.4 LINEE GUIDA DEL NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), UNITED KINGDOM, 2019 15
4. PERCORSO DIAGNOSTICO DELLO SCREENING DI INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE NELLE DIVERSE POPOLAZIONI: CONTATTI, BAMBINI, HIV+, CANDIDATI A TRAPIANTO/TERAPIA ANTI-TNFA, OPERATORI SANITARI 16
4.1 DIAGNOSI DI INFEZIONE TUBERCOLARE 16
4.2 SCREENING PER INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE 16
4.2.1 GRUPPI A RISCHIO CANDIDATI ALLO SCREENING 16
4.3 RACCOMANDAZIONI SUL TEST PER LA DETERMINAZIONE DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE (OMS) 18
4.4. RACCOMANDAZIONI SUL TEST PER LA DETERMINAZIONE DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE (ECDC) 19
4.5 SVILUPPI FUTURI 19
5. BIBLIOGRAFIA 22

ABBREVIAZIONI

ART	Terapia antiretrovirale
BCG	Bacillo di Calmette-Guerin
C SCAN	computed tomography scan
CDC	Centers for Diseases Control
CFP-10	Culture-filtrate-protein-10
CLIA	Chemiluminiscence immunoassay
DX	Diagnosi
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
ELFA	enzyme-linked fluorescence assay
ELISA	Enzyme-linked-immunosorbent-assay
ELISPOT	Enzyme-linked-immuno-spot
ESAT-6	Early secreted antigenic target 6
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IFN-γ	Interferone-gamma
IGRA	Interferon-gamma-release-assay
IP-10	IFN-γ inducible protein
LF	flusso laterale
Mtb	*Mycobacterium tuberculosis*
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTM	Non tuberculous mycobacteria (= Micobatteri non tubercolari)
OMS/WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità/World Health Organization
PET	Positron emission tomography
PLHIV	People living with HIV (= HIV+)
PPV	Valore predittivo positivo
QFT	Quantiferon
RD1	Region of difference 1
TB	Tubercolosi
TBI	Infezione tubercolare
TPT/PT	Terapia preventiva
TST	Intradermoreazione di Mantoux
TX	Terapia

associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

1. INTRODUZIONE

1.1 ASPETTI BIOLOGICI DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE

Il *M. tuberculosis* (Mtb) rilasciato in goccioline espulse da un paziente con tubercolosi (TB) polmonare attiva rappresenta la forma infettiva del bacillo. La presenza di bacilli in piccole goccioline consente a Mtb di raggiungere gli alveoli, dove viene fagocitato dai macrofagi alveolari in grado di uccidere i batteri evitando il processo infettivo (risposta innata).

Quando, per diverse ragioni, la risposta innata non è in grado di eliminare il bacillo, Mtb può moltiplicarsi rapidamente nelle prime due settimane nei macrofagi e nelle cellule limitrofe al sito di infezione primario e diffondersi per via linfatica ed ematogena, raggiungendo così potenzialmente qualsiasi organo anche se nella maggior parte dei casi rimane confinato al polmone.

Dopo circa due settimane, la comparsa della risposta immunitaria adattativa, con il ruolo decisivo dei linfociti T CD4+ che producono interferone-γ, attiva i macrofagi, promuove la formazione 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, la risposta immunitaria non è in grado di contenere la replicazione di Mtb ed il danno ad essa associato, con conseguente evoluzione in malattia (TB primaria progressiva).

Anche nei casi in cui si verifichi un contenimento dell'infezione nelle prime settimane, il rischio di evoluzione in malattia attiva rimane più alto nei primi 2 anni dall'infezione primaria.

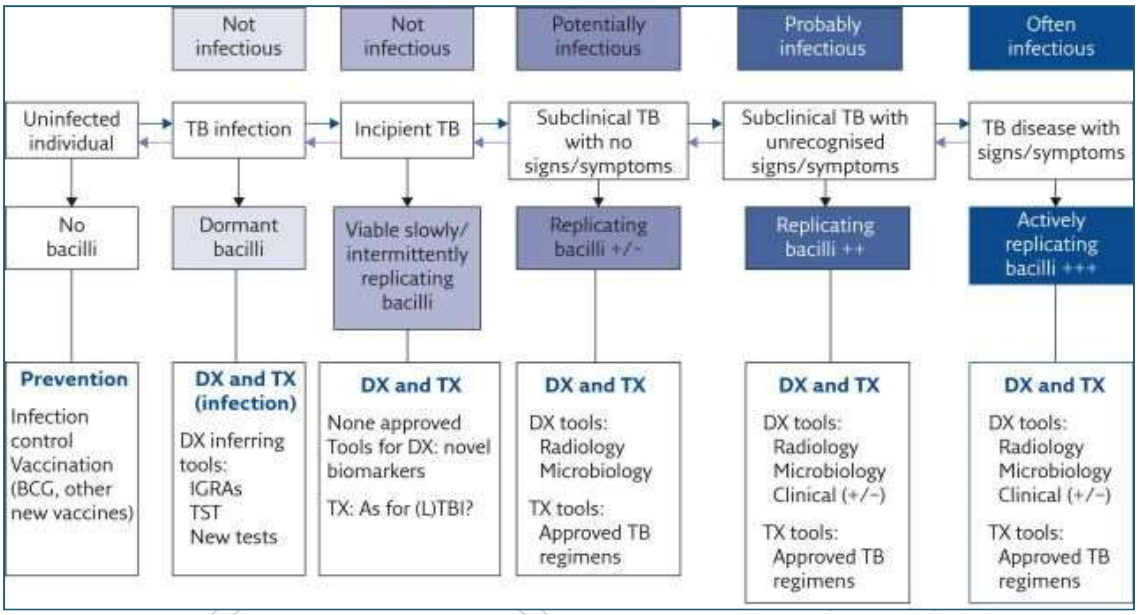
Nel soggetto con infezione tubercolare, in seguito alla risposta immunitaria adattativa, si stabilisce un equilibrio dinamico tra sistema immune dell'ospite ed Mtb caratterizzato dall'assenza di progressione a malattia ma con persistenza di Mtb nei tessuti sia in forma dormiente che replicativa.

Tale equilibrio si ritiene possa persistere per tutta la vita e solo in una piccola parte di soggetti si osserva la progressione a malattia tubercolare (circa il 5% di soggetti nel corso di tutta la vita).

Nel soggetto con infezione da Mtb possono per tale ragione presentarsi diverse condizioni che vanno da una eradicazione del patogeno o controllo efficace dell'infezione (infezione tubercolare), alla incapacità del sistema immunitario di contenere l'infezione (spesso in risposta a fattori esogeni ed endogeni) e quindi evoluzione verso una progressione (TB incipiente), all'attiva replicazione di Mtb con conseguente danno tissutale in assenza di sintomi (TB subclinica), sino alla malattia TB attiva [1,2] (Figura 1.).

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

Figura 1. Il *continuum* della tubercolosi (da 2). Abbreviazioni: DX: diagnosi; TX: Terapia



Il razionale della diagnosi immunologica si basa sull'assunto che la persistenza di Mtb nei tessuti di soggetti con infezione tubercolare ed il conseguente rilascio di antigeni di Mtb, stimola la risposta immunitaria T specifica che assicura la presenza in circolo di linfociti T effector-memory che possono poi essere evidenziate dai test immunologici ex vivo [Interferon-gamma release assay (IGRA)] o in vivo (skin test).

associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

1.2 DIFFUSIONE

In base all'intradermoreazione di Mantoux si stima che 2 miliardi di persone nel mondo siano infettate con *M. tuberculosis*. Dall'infezione tubercolare si può sviluppare una malattia attiva a causa di una diminuzione delle risposte di contenimento della replicazione di *M. tuberculosis*. Questo può accadere a causa di malattie croniche come il diabete, l'alcolismo con conseguente insufficienza epatica, tabagismo, malnutrizione, immunodepressione dovuta a infezione da HIV o a terapia con steroidi o altri farmaci immunosoppressivi.

2. DIAGNOSI IMMUNOLOGICA

2.1 I TEST CUTANEI

Da oltre 100 anni il test cutaneo tubercolinico rappresenta lo strumento più diffuso per la diagnosi dell'infezione tubercolare. E' utile ricordare che tutti i test immunologici (compresi gli IGRA) non hanno, al momento, alcun ruolo nella diagnosi di malattia, e non sono consigliati nell'iter diagnostico di casi con possibile malattia.

2.1.1 INTRADERMOREAZIONE DI MANTOUX (TST)

TST si basa sull'inoculazione intradermica della tubercolina nella parte volare dell'avambraccio, preferibilmente effettuato tra il terzo superiore e quello medio, e con l'ago parallelo alla lunghezza dell'arto è il test raccomandato dall'OMS da anni, poco

costoso e relativamente maneggevole, l'esecuzione e la lettura richiedono, però, personale addestrato e due visite, una per l'inoculazione ed un'altra, a distanza di 48-72 ore, per la lettura.

Gli antigeni utilizzati non sono specifici per *M. tuberculosis,* ma sono condivisi con micobatteri atipici ed il Bacillo di Calmette e Guerin (BCG), comunemente usato per la vaccinazione.

Lettura del test

La lettura del test consiste nella misurazione del diametro trasverso dell'eventuale infiltrato espressa in millimetri (0,1,2, etc).

Criteri di interpretazione

Varie linee guida nazionali [3,4] e internazionali [5,6] forniscono i criteri di interpretazione del risultato in relazione alle caratteristiche socio-epidemiologiche, anamnestiche e cliniche dei soggetti testati. Normalmente si utilizzano una soglia di 5 mm nei soggetti a maggior rischio (es. contatti, immunodepressi) e 10/15 mm in soggetti a rischio intermedio. Se il soggetto "è positivo" per la sua categoria di rischio, si devono effettuare interventi successivi quali, ad esempio, Rx torace, esami ematochimici, esami microbiologici per escludere la presenza di malattia attiva e confermare (anche tramite IGRA) l'infezione "latente" di cui si dovrà valutare l'opportunità di trattamento preventivo ***(intention to test means intention to treat)***.

Il test tubercolinico secondo Mantoux può essere falsamente positivo a causa di un'infezione con micobatteri atipici o per una precedente vaccinazione con BCG. Dall'altra parte, deficit dell'immunità cellulare o un tempo troppo breve dall'esposizione con *M. tuberculosis* (periodo finestra) possono determinare un risultato falsamente negativo della Mantoux [7].

È anche noto **l'effetto booster**: in alcuni individui, ed in infezioni di vecchia data, l'esecuzione di un primo test cutaneo risultato negativo può stimolare la capacità di reagire alla tubercolina e causare una reazione positiva ai test successivi. Pertanto la procedura di effettuazione del test di Mantoux in alcune circostanze specifiche, come per il personale sanitario in fase di assunzione, prevede nei soggetti risultati negativi alla prima Mantoux, l'esecuzione di un secondo test a distanza di 1-3 settimane al fine di riconoscere i positivi identificati dall'effetto booster.

Nel 2022 l'OMS ha approvato l'uso di una nuova classe di test cutanei per l'infezione tubercolare, basati su antigeni specifici *di M. tuberculosis* (simili a quelli utilizzati per i test IGRA) ma somministrati, come il TST, per via intradermica secondo il metodo di Mantoux [8] e la lettura circa 72 ore dopo. Essi sono il Diaskin test, il Cy-TB ed il C-TST test [9]. L'approvazione è stata basata sull'evidenza che questa categoria di diagnostici presenta sensibilità e specificità per l'infezione tubercolare simili a quelle degli IGRA, ma ha costi inferiori. Restano le problematiche legate alla necessità di eseguire il test in due sedute (somministrazione e lettura) e la lettura è operatore dipendente. I criteri di positività dei test attualmente disponibili sono riportati nella Tabella 1. Al momento non sono ancora commercializzati in Italia, ma sono disponibili in alcuni paesi europei.

2.1.2 DIASKIN

Il test Diaskin, prodotto da Generium, Federazione Russa, è costituito da una proteina ricombinante prodotta da colture di *Escherichia coli* geneticamente modificato (codificante per una proteina combinata ESAT-6 e CFP-10) (10). La proteina è diluita in

una soluzione sterile di buffer isotonico di fosfati e preservata con fenolo. Una dose del prodotto, di 0.1 mL contiene 0.2 µg della proteina ricombinante CFP-10–ESAT-6, ed eccipienti – fosfato disodico diidrato, cloruro di sodio, fosfato monobasico di potassio, polisorbati e fenoli.

Il prodotto deve essere somministrato per via intradermica e l'eventuale reazione rilevata a 48-72 ore. L'interpretazione del test si basa sulla lettura dell'eventuale infiltrato.

2.1.3. Cy-Tb

Il test Cy-Tb, noto precedentemente come C-Tb, prodotto dal Serum Institute of India, contiene due proteine ricombinanti, ESAT-6 e CFP-10, in rapporto 1:1 [2]. Gli antigeni sono prodotti da batteri della specie *Lactobacillus lactis* geneticamente modificati. Un singolo test da 0.1 mL contiene 0.05 µg di ESAT-6 e 0.05 µg of CFP-10. L'azienda produttrice raccomanda la somministrazione intradermica con metodo di Mantoux. L'eventuale reazione viene letta a 48-72 ore, considerando esclusivamente l'infiltrato misurato in millimetri.

2.1.4 C-TST

Il test C-TST è prodotto dall'azienda cinese Anhui Zhifei Longcom, a base di una proteina ricombinante prodotto della fusione di ESAT-6/CFP-10, prodotta da colture di *Escherichia coli* geneticamente modificate [12]. Ciascuna dose di 0.1 mL contiene 5 unità della proteina ricombinante ed eccipienti – disodio idrogeno fosfato, potassio diidrogeno fosfato, cloruro di sodio fenolo e polisorbati. La somministrazione avviene per via intradermica secondo il metodo di Mantoux, con lettura a 48-72 ore.

Vengono misurati i diametri trasversi dell'area arrossata/infiltrata.

Tabella 1 – Criteri di positività per test cutanei basati su antigeni specifici (trad. da 8)

Test	Criteri
Diaskintest	Negativo: assenza di infiltrato (indurimento) o iperemia o presenza di risposta tipo prick test" fino a 2 mm
	Dubbio: presenza di iperemia senza infiltrato (indurimento)
	Positivo: presenza di infiltrato (indurimento o papula) di qualsiasi diametro
	Risposta debole: infiltrazione fino a 5 mm
	Risposta moderata: infiltrazione compresa tra 5 e 9 mm
	Risposta elevata: infiltrazione compresa tra 10 e 14 mm
	Risposta iperergica: infiltrazione di diametro pari o superiore ai 15 mm, con alterazioni vesciculonecrotiche o linfangite o linfadenite, indipendentemente dal diametro
Cy-Tb	Infiltrato ≥5 mm
C-TST	Diametro medio (somma dei diametri trasverso e longitudinale, diviso 2) dell'arrossamento o dell'indurimento ≥5 mm
	La presenza di vescicole, necrosi o linfoadenite va interpretata come una forte reazione positiva

Tutti questi test (così come gli IGRA) normalmente **non si negativizzano dopo terapia** (preventiva o curativa) per cui la loro ripetizione successiva al trattamento non è indicata.

2.2 TEST SIEROLOGICI COMMERCIALI - IGRA

I test di laboratorio basati sul rilascio IFN-γ (IGRA) da parte dei linfociti circolanti quando incubati con antigeni specifici di *M. tuberculosis* [early secreted antigenic target 6 (ESAT-6), culture filtrate protein 10 (CFP-10)] sono disponibili da diversi anni. Questi antigeni sono codificati da geni presenti nella regione chiamata "Region of Difference 1" (RD1) specifica di *M. tuberculosis* ed assente nel BCG e nella maggior parte dei Micobatteri atipici (ad eccezione di *M. kansasii, M. marinum*, *M. szulgai* e *M. riyadhense*). La stimolazione delle cellule mononucleate periferiche o del sangue intero con gli antigeni specifici determina la produzione di IFN-γ, la cui entità può essere misurata e correla con il grado di esposizione al caso indice [13]. I primi test commerciali disponibili sono stati: il QuantiFERON®-TB Gold In-Tube [(QFT), Qiagen, the Netherland] (da sangue intero, ELISA) [13] e il T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, UK) (cellule mononucleate, basato sulla tecnologia ELISPOT) [15].

Recentemente sono stati sviluppati nuovi test quali il QuantiFERON®-TB PLUS, il quale prevede l'uso di sangue periferico raccolto direttamente in 4 provette, (1 ml per provetta). Le provette sono: Nil (controllo negativo in cui non c'è nessuno stimolo), Antigene TB1 (in cui ci sono i peptidi provenienti da ESAT-6, CFP10 della regione RD1 la cui composizione è studiata per stimolare la risposta CD4+) e Antigene TB2 (con peptidi studiati per stimolare la risposta CD4+ e CD8+), Mitogeno (controllo positivo in cui c'è la fitoemoagglutinina). I tubi contenenti il sangue sono portati in laboratorio e messi in incubatore a 37°C e processati dopo 16-20 ore. La misura della produzione di IFN-γ avviene attraverso un sistema immuno-enzimatico (ELISA) [16], oppure con un sistema in chemiluminiscenza (CLIA) [17].

2.2.1 T-SPOT.*TB*

prevede l'uso di linfociti purificati da sangue periferico. Dopo l'isolamento, i linfociti sono contati e stimolati in piastra con o senza antigeni specifici di *M. tuberculosis (*peptidi specifici provenienti da ESAT-6, CFP-10 della regione RD1). È previsto un controllo positivo. La piastra è posta in incubatore a 37°C e processati dopo 16-20 ore. La misura della produzione di IFN-γ avviene attraverso metodica ELISPOT che permette di contare il numero dei linfociti secernenti IFN-γ. Dal 2022 è disponibile una versione che consente una maggiore automazione (il T Cell Select™) [18].

2.2.2 ALTRI TEST DISPONIBILI COMMERCIALMENTE

Altri test disponibili commercialmente sono:

- Il kit STANDARD E TB-Feron ELISA (SD Biosensor) prevede l'utilizzo di tre provette: controllo negativo, controllo positivo, test. La provetta test contiene proteine ricombinanti ESAT6, CFP10, TB7.7 che stimolano le cellule T alla produzione di IFN-γ. Le provette sono incubate per 16h a 37°C. Dopo l'incubazione vengono centrifugate e l'IFN-γ viene quantificato tramite sistema immuno-enzimatico (ELISA). I cut-off di interpretazione sono gli stessi del Quantiferon Gold Plus [19,20].

- La provetta test può essere utilizzata per il kit **F TB-Feron FIA** (SD Biosensor), un test immuno-cromatografico a lettura in fluorescenza, eseguito dopo l'incubazione di 16h a 37°C. Questo sistema è adatto per piccole routine di laboratorio [21].

- Il kit **LIOFERON TB/LTBI** (LIONEX Diagnostics e Therapeutics GmbH) prevede l'utilizzo di quattro provette: controllo negativo, controllo positivo, test TB-A e test TB-B. Queste ultime due provette contengono gli antigeni ESAT6, CFP10, TB7.7, Ala-DH per stimolare rispettivamente le cellule CD4+ e CD4+/CD8+. Tutte le provette sono incubate 16h a 37°C e successivamente centrifugate. La quantificazione del IFN-γ avviene tramite metodica ELISA. I cut-off di interpretazione sono gli stessi per del Quantiferon Gold Plus [22].

- Il kit **Advansure i3 TB-IGRA** (LG Chem) e **Advansure TB-IGRA** (LG Chem) utilizzano tre provette: controllo negativo, controllo positivo, test con antigeni ESAT6, CFP10, TB7.7. Le provette sono incubate per 16h a 37°C e centrifugate 5 minuti a 3000g. Il test in CLIA fornisce risultati in quindici minuti e in ELISA risultati in quattro ore [23, 24].

- Il test **ichromaTM IGRA-TB** (Boditech) utilizza tre provette (controllo negativo, controllo positivo, antigeni). Questo test è basato sulla rilevazione della risposta IFN-γ dopo stimolazione del sangue intero con gli antigeni ESAT-6 e CFP-10 [25].

- Il sistema **VIDAS TB** (BioMerieux) richiede il prelievo di un'unica provetta di sangue intero e i passaggi vengono eseguiti automaticamente dallo strumento VIDAS 3, che fornisce i risultati dopo una seduta overnight. I vantaggi sono la necessità di un'unica provetta di sangue, la totale automazione della fase di incubazione, dispensazione ed ELISA fino al risultato (disponibile il giorno successivo al prelievo). Lo svantaggio è il numero limitato di campioni processabili contemporaneamente (4/die su VIDAS 3); risulta pertanto adatto a piccole routine [26].

- Il **GBTsol Latent TB Test Kit** (Glory Biotechnologies Corp., Republic of Korea) è un test basato sulla rilevazione diretta dei linfociti T specifici mediante il complesso MHC–peptide di ESAT6 o di CFP10. Per stimolare sia i linfociti TCD4+ che i CD8+, sono inclusi sia MHC I e MHC II. I complessi MHC-peptidi sono rilevati tramite separazione dalle cellule del sangue intero. Questo test fornisce risultati in circa un'ora [27].

- Il kit **Human IP-10 ELISA** (RayBiotech) è un test immuno-enzimatico per la misura quantitativa dell'IP-10 umano a partire da siero oppure da plasma. Questo test impiega piastre rivestite con un anticorpo specifico per IP-10 umano. Il test in ELISA ha la durata di circa quattro ore e la dose minima rilevabile di IP-10 è 2,5 pg/ml [28].

- Il kit **IP-10 IGRA LF** (rBioPharm) è un test immuno-cromatografico che utilizza sangue intero stimolato con antigeni ESAT-6 e CFP-10. Dopo l'incubazione la provetta viene centrifugata ed è pronta per il test rapido [29].

- Il **QIAreach QuantiFERON-TB** (Qiagen, the Netherland) è adatto per un utilizzo periferico, essendo adatto a piccoli volumi di campioni (fino ad un massimo di 24 campioni all'ora) e con necessità di un'apparecchiatura minima. È necessario prelevare un'unica provetta di sangue intero. Dopo 16-24 ore di incubazione a 37°C, 1 ml di sangue

associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

viene posto nel device di misurazione e, in 3–20 minuti, lo strumento genera un risultato qualitativo (positivo o negativo) [30]. La produzione del test è, al gennaio 2023, sospesa.

- Negli immunocompetenti, gli IGRA hanno una sensibilità comparabile a quella del test alla tubercolina, ma una specificità maggiore in particolare nelle persone vaccinate con BCG o nei soggetti venuti a contatto con NTMs. I test IGRA hanno perciò il vantaggio, rispetto al test alla tubercolina, di non fornire risultati falsamente positivi dovuti ad una precedente vaccinazione BCG o ad un precedente contatto con micobatteri non tubercolari (con l'eccezione di *M. kansasii, M. marinum*, *M. szulgai* e *M. riyadhense*).

I vantaggi dei test IGRA sono rappresentati dal fatto che sono test di laboratorio, riproducibili, non inducono l'effetto booster, e la loro interpretazione è indipendente dall'operatore. La stabilità dei risultati dei test è, in caso di ripetizioni, soddisfacente, ad eccezione nei casi in cui il valore è prossimo al cut-off. In questi casi sono state osservate conversioni e reversioni [31].

Il risultato del test IGRA può essere influenzato:

- dalla vitalità delle cellule nel campione, che può essere inficiata da un errore tecnico, dal trasporto improprio o da una spiccata linfopenia;
- dal trattamento con farmaci antitubercolari. Se questo risultato dipende da una diminuzione del numero di micobatteri viventi nell'organismo è tuttora un tema controverso.

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

3. LINEE GUIDA DISPONIBILI

3.1 LINEE GUIDA ITALIANE 2017

Le linee guida italiane sull'utilizzo della terapia antiretrovirale in persone con infezione da HIV (PLHIV) sono state per l'ultima volta pubblicate nel 2017 [32].

In quella pubblicazione veniva rimarcato come studi randomizzati condotti in PLHIV dimostrassero un effetto indipendente e duraturo sulla riduzione del rischio di morte dell'inizio precoce della terapia antiretrovirale (ART) combinato con il trattamento della TBI [33-34].

Per tale motivo lo screening per TBI veniva raccomandata a tutti i soggetti con infezione da HIV, indipendentemente dal valore dei CD4 (tabella 2).

Il test tubercolinico cutaneo e test IGRA erano entrambi raccomandati: la scelta del test da eseguire era basata su criteri di disponibilità e convenienza di un test rispetto all'altro [32].

Tabella 2. Diagnosi e trattamento dell'infezione tubercolare latente in persone con infezione da HIV. RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA) (da 32)

	RACCOMANDAZIONE (FORZA/EVIDENZA)
• Tutti i soggetti con infezione da HIV dovrebbero essere sottoposti a test per ITL al momento della prima diagnosi.	[AI]
• La diagnosi di ITL può essere basata sulla positività del test tubercolinico cutaneo (TST) (indurimento ≥ 5 mm 72 ore dopo inoculazione intradermica di 5 UI di PPD) oppure di un test di produzione di interferone (test IGRA: Quanti-FERON-TB Gold In-Tube ® oppure T-SPOT.TB ™). In caso di test negativo in pazienti con CD4<200/mmc il test dovrà essere ripetuto in caso di immunoricostituzione indotta da ART quando la conta CD4 sia >200/μc.	[BIII]
• Persone con infezione da HIV che siano state esposte a casi affetti da TB polmonare contagiosa devono iniziare un ciclo di trattamento per ITL indipendentemente dal risultato dei test diagnostici per ITL.	[AII]
• Persone con infezione da HIV e positività ad un test per ITL che non abbiano precedentemente completato un ciclo di trattamento per tubercolosi o per ITL devono essere sottoposte a radiografia del torace ed esame clinico per escludere una malattia tubercolare attiva e, se esclusa malattia tubercolare attiva, iniziare un ciclo di trattamento per ITL. La terapia dovrebbe essere prescritta anche a pazienti che non abbiano ricevuto un adeguato trattamento e presentino reliquati fibro-calcifici significativi per pregressa malattia tubercolare alla radiografia del torace.	[AI]
• Il trattamento per ITL consiste in uno dei seguenti regimi: 1) isoniazide 300 mg/die per 6 mesi; 2) isoniazide 300 mg/die per 9 mesi; 2) rifampicina 600 mg + isoniazide 300 mg/die per 3 mesi; 3) rifampicina 600 mg /die per 4 mesi. Anche il regime rifapentina (900 mg) + isoniazide (900 mg) 1 volta/settimana per 12 settimane ha dimostrata efficacia e tollerabilità per il trattamento di ITL; tuttavia la rifapentina non è attualmente commercializzata in Italia. Tutti i regimi includenti isoniazide devono essere associati a piridossina per ridurre il rischio di neuropatia periferica. I regimi includenti rifampicina o rifapentina sono complicati dal rischio di interazioni farmacologiche con la terapia antiretrovirale.	[AI]

3.2 LINEE GUIDA DELL'ORGANIZZAZIONE MONDIALE DELLA SANITÀ (OMS) 2022

Nel 2022 l'OMS ha pubblicato le linee guida aggiornate per l'impiego di test diagnostici per l'infezione tubercolare e le relative linee guida di implementazione [8]. In questi documenti, basandosi su una recente revisione della letteratura, si ribadiva l'equivalenza dell'uso del test tubercolinico cutaneo e dei test IGRA per la diagnosi di infezione latente.

Sin dalle prime linee guida su questo argomento, nel 2015, l'OMS ha basato la valutazione dei due test sulla capacità di prevedere il futuro sviluppo di malattia [35].

Per la prima volta, nelle linee guida del 2022, veniva presentata una raccomandazione, in modo condizionale, sull'uso dei nuovi test antigenici cutanei (TSTs), basati sull'impiego di singoli antigeni prodotti in laboratorio e di cui si è già trattato nel paragrafo 1.

3.3 LINEE GUIDA DEI CENTERS FOR DISEASES CONTROL (CDC) 2017

L'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ha divulgato le line guida statunitensi per la diagnosi della TBI nel 2017, basandosi, per la valutazione dei test, sia sulla probabilità di infezione che sulla probabilità di progressione da infezione a malattia di un soggetto con test positivo.

Le raccomandazioni non si discostano da quelle dell'OMS per i soggetti ad alto rischio di infezione. Tuttavia, in soggetti a rischio basso o intermedio di infezione, l'uso di test IGRA è raccomandato in via prioritaria rispetto al TST.

La giustificazione della raccomandazione risiede nella maggior specificità degli IGRA in soggetti vaccinati con BCG, e nel rischio di non ritorno a lettura del test in caso di TST. Infine, in queste linee guida si raccomanda l'uso del TST anziché degli IGRA nello screening di bambini di età inferiore a 5 anni, per l'assenza di una mole sufficiente di dati sulla sensibilità e specificità degli IGRA in questa popolazione (tabella 3) [36].

Tabella 3 - Sommario delle raccomandazioni per la diagnosi di infezione tubercolare (tradotto da 36)

Gruppo	Strategia di test	Considerazioni
Infezione **probabile** **Elevato** rischio di progressione (TST ≥ 5 mm)	**Adulti** **Accettabile:** IGRA o TST Considerare l'esecuzione dei due test quando un risultato positivo di uno solo dei due sarebbe considerato **positivo** **Bambini ≤ 5 anni** **Preferibile:** TST **Accettabile:** IGRA o TST Considerare l'esecuzione dei due test quando un risultato positivo di uno solo dei due sarebbe considerato **positivo**	Prevalenza della vaccinazione con BCG Esperienza dello staff e/o del laboratorio
Infezione **probabile** Rischio **basso o moderato** di progressione (TST ≥ 10 mm)	**Preferibile:** IGRA ove disponibile **Accettabile:** IGRA o TST	Disponibilità dei test Percezione del paziente
Infezione **improbabile** (TST ≥ 15 mm)	**Test per LTBI non raccomandato** **Se necessario:** **Preferibile:** IGRA ove disponibile **Accettabile:** IGRA o TST **Per test seriali:** **Accettabile:** IGRA o TST Considerare la ripetizione o l'esecuzione dei due test quando un risultato negativo di uno solo dei due sarebbe considerato **negativo**	Percezione dello staff Dubbi programmatici

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani Ente del Terzo Settore

3.4 LINEE GUIDA DEL NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE), UNITED KINGDOM, 2019

In queste linee guida il test iniziale per la diagnosi di TBI in soggetti di età superiore a 17 anni è il TST, con un valore soglia per il trattamento stabilita a 5 mm di indurimento [37]. Il test IGRA viene considerato come test di conferma, da utilizzare non sistematicamente ma solo nei soggetti con prevedibile bassa aderenza al trattamento che richiedono misure di terapia supervisionata, oppure qualora siano attesi potenziali eventi avversi alla terapia preventiva antitubercolare. In popolazioni specifiche, come i senzatetto o i detenuti, oppure in situazioni particolari, come un *large outbreak* durante il quale è necessario testare rapidamente un alto numero di persone, le linee guida consigliano l'uso diretto di un test IGRA.

Nei soggetti di età inferiore a 17 anni il test di scelta è il TST: nei casi con esito positivo non è raccomandata la conferma con test IGRA.

In soggetti con grave immunocompromissione, come PLHIV con CD4 < 200 µL o soggetti in terapia immunosoppressiva post-trapianto, si raccomanda l'uso contemporaneo dei test IGRA e TST, candidando al trattamento soggetti con positività ad uno dei due test o tutti e due.

Infine, in queste linee guida, viene identificata un'età soglia, 65 anni, al di sopra della quale non è indicato eseguire un test per TBI in nessuna popolazione.

AMCLI associazione microbiologi clinici italiani
Ente del Terzo Settore

4. PERCORSO DIAGNOSTICO DELLO SCREENING DI INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE NELLE DIVERSE POPOLAZIONI: CONTATTI, BAMBINI, HIV+, CANDIDATI A TRAPIANTO/TERAPIA ANTI-TNFA, OPERATORI SANITARI

In questo capitolo vengono presentate le raccomandazioni per l'approccio diagnostico all'infezione tubercolare descrivendo sia le modalità di selezione dei test diagnostici, sia gli algoritmi decisionali per i maggiori gruppi di popolazione a rischio di riattivazione tubercolare. Lo screening per TBI è riservato esclusivamente ai soggetti che, se positivi, verranno sottoposti a trattamento.

4.1 DIAGNOSI DI INFEZIONE TUBERCOLARE

La diagnosi di infezione tubercolare si basa sulla positività al test cutaneo (TST) oppure ai test ematici in vitro basati sulla stimolazione e rilascio di interferon-γ (IGRAs), ed i test cutanei basati su antigeni specifici (Cb-test, DIASKIN e C-test), individualmente o in combinazione (38;8).

La diagnosi di infezione tubercolare non può basarsi su metodi microbiologici perché la popolazione micobatterica è numericamente inferiore alla soglia diagnostica e non "fuoriescono" dai siti di contenimento Vengono quindi utilizzati test immunologici per la risposta cellulo-mediata che misurino l'eventuale stato di "sensibilizzazione" che segue l'infezione.

In assenza di un "gold standard" per la diagnosi di infezione da M. tuberculosis, la raccomandazione è basata sulla valutazione del valore predittivo di ciascun test sullo sviluppo di malattia futura. Tale misurazione è possibile solo con studi di coorte, in cui soggetti con test per TBI positivo e negativo vengono seguiti per 12-24 mesi. Viene confrontata l'incidenza di malattia attiva in soggetti inizialmente TBI positivi e negativi e viene calcolato il rapporto delle incidenze (incidence rate ratio).

4.2 SCREENING PER INFEZIONE TUBERCOLARE LATENTE

Sono disponibili raccomandazioni nazionali ed internazionali per l'identificazione delle popolazioni ad aumentato rischio di progressione a malattia dopo infezione, che dovrebbero essere il target della strategia di diagnosi sistematica e trattamento dell'infezione tubercolare.

4.2.1 GRUPPI A RISCHIO CANDIDATI ALLO SCREENING

La lista delle popolazioni con evidenza di elevato rischio di riattivazione dell'infezione tubercolare, secondo le raccomandazioni dell'OMS [8], sono riassunte nella tabella 4.

Tabella 4.

Lista delle popolazioni candidate allo screening ed indicazioni al PT
Adulti ed adolescenti HIV+ a bassa probabilità di avere la TB attiva dovrebbero ricevere la terapia preventiva (PT) come parte di un pacchetto completo di cura dell'HIV. La terapia deve essere somministrata ai pazienti che assumono la terapia antiretrovirale, alle donne in gravidanza e a coloro che sono stati trattati in precedenza per TB, a prescindere dal grado di immunodepressione ed anche quando non sia disponibile un test per LTBI.[a] *(forte raccomandazione, elevata evidenza*) I bambini ≤5 anni contatti familiari di persone con TB polmonare batteriologicamente confermata e che, a seguito di un'appropriata valutazione clinica o secondo le linee guida nazionali, non hanno la TB attiva, dovrebbero ricevere la PT per TB anche quando non sia disponibile un test per LTBI. *(forte raccomandazione, elevata evidenza*)
I bambini ≥5 anni, gli adolescenti e gli adulti, contatti familiari di persone con TB polmonare batteriologicamente confermata e che, a seguito di un'appropriata valutazione clinica o secondo le linee guida nazionali, non hanno la TB attiva, possono ricevere la PT per TB anche quando non sia disponibile un test per LTBI[b]. *(forte raccomandazione, evidenza bassa*)
I candidati alla terapia con anti-TNF, o in dialisi, o candidati ad un trapianto di organo solido o emopoietico, o con silicosi, dovrebbero essere sistematicamente testati e trattati per LTBI. *(forte raccomandazione, evidenza bassa o molto bassa*)
Il test sistematico per la diagnosi di LTBI ed il trattamento dovrebbero essere considerati per i carcerati, gli operatori sanitari, gli immigrati da paesi ad alta prevalenza di TB, i senza fissa dimora e per i tossicodipendenti. *(raccomandazione condizionata, certezza nella stima degli effetti bassa o molto bassa)*
Il test sistematico per la diagnosi di LTBI ed il trattamento non sono raccomandati per le persone diabetiche, coloro che fanno abuso di alcol, i fumatori e coloro che sono sottopeso a meno che non appartengano ai gruppi di rischio elencati nelle precedenti raccomandazioni. *(raccomandazione condizionata, certezza nella stima degli effetti molto bassa)*

[A] Considerazione: il test per LTBI non è un requisito essenziale per iniziare una PT in persone HIV+. Le persone HIV+ con un test per LTBI positivo sono quelle che hanno maggiori benefici rispetto a coloro che hanno un test per LTBI negativo. I test per LTBI possono essere utilizzati, quando fattibili, per identificare tali individui.
[b] Considerazione: in questo gruppo, la conferma della LTBI tramite IGRA, o TST o TBST, sarebbe auspicabile. Il trattamento della TBI potrebbe essere giustificato in assenza di test, basandosi sulla valutazione del rischio individuale di esposizione e per lo sviluppo della TB attiva in una determinata situazione.

Nella **Figura 2** è riportato l'algoritmo (cascata di prevenzione) per la gestione di soggetti candidati allo screening e al trattamento dell'infezione tubercolare.

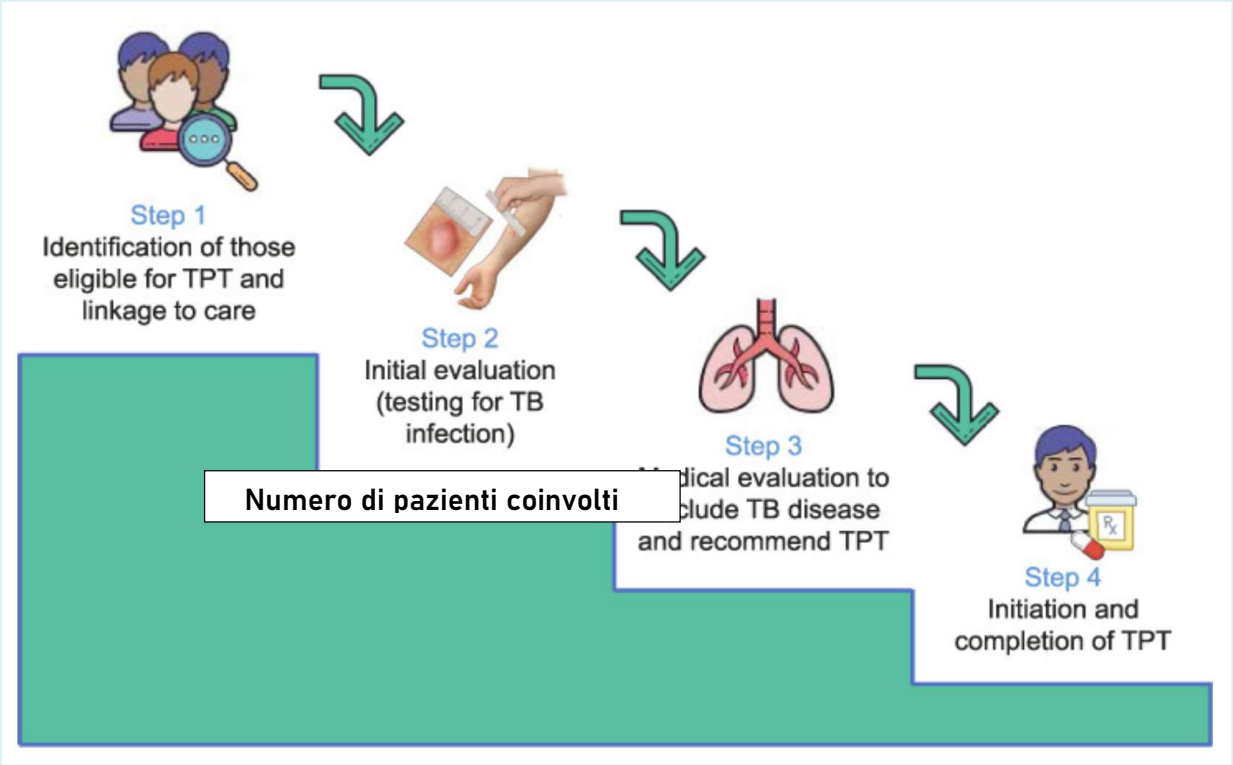


Figura 2. Algoritmo per la gestione di soggetti candidati allo screening ed alla terapia preventiva. Abbreviazioni: TPT: tuberculosis preventive therapy

Questo algoritmo è applicabile a tutte le popolazioni a rischio per le quali è raccomandato lo screening sistematico dell'infezione latente.

Le uniche specificità relative al gruppo di popolazione riguardano la scelta della strategia di testing.

4.3 RACCOMANDAZIONI SUL TEST PER LA DETERMINAZIONE DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE (OMS)

Le raccomandazioni dell'OMS relative ai test per la diagnosi di infezione tubercolare [8], sono riassunte nella tabella 5.

Raccomandazioni sull'uso di test per la diagnosi di infezione tubercolare
I test cutanei per l'infezione tubercolare, basati su antigeni specifici *di M. tuberculosis* (TBSTs) possono essere usati per rilevare l'infezione tubercolare *(raccomandazione condizionata, certezza delle prove molto bassa*). Può essere utilizzato un TST o un test IGRA per rilevare l'LTBI. *(forte raccomandazione, certezza delle prove molto bassa)*
Gli IGRA (ed il TST) non dovrebbero essere usati in Paesi a basso e medio reddito per la diagnosi di TB polmonare ed extrapolmonare, né dovrebbero far parte della serie degli esami eseguiti negli adulti (inclusi gli individui HIV+) sospettati di avere la TB attiva. *(forte raccomandazione)*

Tabella 5

4.4. RACCOMANDAZIONI SUL TEST PER LA DETERMINAZIONE DELL'INFEZIONE TUBERCOLARE (ECDC)

Le raccomandazioni dell'ECDC sono più articolate e prevedono strategie differenti in considerazione della popolazione sottoposta al test [38] e sono riassunte nella tabella 6: le opzioni proposte sono quattro, includenti TST singolo, IGRA singolo, TST e IGRA sequenziale, TST ed IGRA parallelo.

Tabella 6 - Criteri per la selezione del test per infezione tubercolare (ECDC)

Gruppo	Test preferibile	Motivazioni
Bambini ≤ 5 anni	TST	Sistema immunitario dei bambini, difficoltà nel prelievo di sangue, pochi dati sulle performance degli IGRA nei bambini più piccoli
Vulnerabili e popolazioni difficilmente raggiungibili	IGRA	Non necessitano di una seconda visita per la lettura dell'esito
Pazienti immunocompromessi (inclusi gli HIV+)	Combinazione di TST e IGRA (test in parallelo)[a]	I test per LTBI sono meno sensibili negli immunocompromessi. Per non perdere delle persone infettate da *M.tuberculosis* che potrebbero avere dei significativi problemi dovuti alla TB, è auspicabile un approccio più inclusivo
Popolazioni migranti	Sono accettabili gli IGRA o il TST (gli IGRA preferibili se è necessario testare un numero elevato di soggetti)	Non necessitano di una seconda visita per la lettura dell'esito degli IGRA
Persone vaccinate con il BCG	IGRA	Il TST potrebbe essere falsamente positivo per la precedente vaccinazione con BCG

[a] dopo l'inizio della terapia antiretrovirale, che può ristabilire la risposta immunitaria, la ripetizione dei test per LTBI può essere riconsiderata per pazienti HIV+ con un precedente esito negativo al TST o all'IGRA.

4.5 SVILUPPI FUTURI

L'obiettivo principale della diagnosi dell'infezione tubercolare è quello di prescrivere una terapia al fine di prevenire lo sviluppo della malattia tubercolare. Tuttavia, diversi studi hanno dimostrato che TST e IGRA hanno una bassa capacità di prevedere chi svilupperà la malattia, come dimostrato recentemente in uno studio prospettico condotto in Gran Bretagna (un paese a bassa incidenza di TB) su contatti esposti a pazienti con malattia tubercolare e immigrati recenti. Il valore predittivo positivo (PPV) del QuantiFERON-TB Gold In-Tube era del 3,3%, mentre il PPV riportato di T-SPOT TB era del 4,2% e quello di TST (è stato utilizzato un cut-off di 15 mm per definire la positività) era 3,5% [39]. Pertanto, sulla base di questa evidenza, attualmente over-trattiamo un gran numero di soggetti IGRA o TST positivi per impedire poi effettivamente a pochi di loro di sviluppare

la malattia tubercolare [40, 41, 42]. Pertanto, è urgente sviluppare una nuova generazione di diagnostici o identificare biomarcatori che prevedano con maggiore precisione quelli che progrediranno verso la malattia in modo da concentrare lo sforzo diagnostico e terapeutico su questa popolazione target.

Recentemente, "genetic signatures" specifiche sono state identificate nel sangue di individui con o senza infezione da HIV in quanto associati a un rischio più elevato di sviluppare malattia tubercolare [42, 43, 44]. Queste "genetic signatures" possono predire la progressione a breve termine verso la malattia attiva e le immagini di tomografia computerizzata a emissione di positroni hanno confermato la presenza di lesioni intratoraciche con aumento dell'assorbimento di glucosio radiomarcato in assenza di sintomi specifici o immagini radiografiche del torace indicative di malattia tubercolare [40, 45]. La migliore terapia per gli individui che sono positivi alle "genetic signatures" è sconosciuta al momento, poiché la terapia preventiva non è riuscita a prevenire lo sviluppo della malattia [42].

Un altro approccio consiste nel rilevare il DNA di Mtb con una tecnologia basata sui batteriofagi, come mostrato in 3/18 contatti di pazienti con malattia tubercolare di cui 2 hanno sviluppato la malattia tubercolare dopo 7 mesi dalla esecuzione del test [46]. Lo studio è stato realizzato in un paese a bassa incidenza di TB (Regno Unito). Questo approccio propone di rilevare la presenza dell'agente patogeno (Mtb) vitale, e non la risposta immunitaria, come strumento per identificare le persone con infezione tubercolare che hanno maggiori probabilità di progredire verso la malattia attiva.

Altri approcci per rilevare il DNA di Mtb nel sangue sono quelli che hanno proposto l'uso della PCR digitale. Lo studio è stato eseguito in una popolazione di soggetti con o senza

Infiltrato intradermico in mm	ELISA, ELISPOT	Infiltrato intradermico in mm	ELISA, Chemiluminescenza	Flusso laterale, sistemi ELFA	Trascritti RNA	Immagini radiologiche	Mtb DNA

infezione da HIV in Etiopia. La terapia preventiva per i partecipanti con infezione da HIV ha ridotto il carico di DNA di Mtb rilevato dalla PCR dal 95% al basale al 54% dopo il trattamento [47]. Sono necessari ulteriori studi per validare i risultati ottenuti in altri contesti e per valutare la capacità di questi approcci nel prevedere lo sviluppo della malattia tubercolare (Tabella 7).

Tabella 7 - Caratteristiche e accuratezza dei test di routine, nuovi e sperimentali per il rilevamento dell'infezione tubercolare.

	Test di routine		**Nuovi test di routine**			**Test sperimentali**		
	Test cutaneo tubercolinico	QuantiFERON Plus e T-SPOT.TB	Test cutaneo con antigeni codificati RD1	Saggio di rilascio dell'IFN-□ basato su antigeni codificanti RD1 o PPD		Signature transcrittomica su sangue intero	PET/ CT SCAN	Test microbiologici per l'infezione tubercolare
Procedura	Infiltrato intradermico in mm	ELISA, ELISPOT	Infiltrato intradermico in mm	ELISA, Chemiluminescenza	Flusso laterale, sistemi ELFA	Trascritti RNA	Immagini radiologiche	Mtb DNA
Immuno-fattori rilevati	ND	IFN-γ		IFN-γ o IP-10	IFN-γ o IP-10	ND	ND	ND
			- Diaskin test, - C-TST -Cy-Tb	- Standard E TB-Feron, - AdvanSure I3 TB-IGRA ELISA, LIOFeron TB/LTBI, - IP-10 IGRA ELISA, - LIAISON QuantiFERON-TB Gold Plus	- QIAreach QuantiFERON-TB - ichroma IGRA-TB, - STANDARD F TB-Feron FIA, - Erythra TB-test, - IP-10 IGRA LF - VIDAS TB-IGRA GBTsol Latent TB Test Kit			
Accuratezza nella discriminazione tra TB e TBI	No	No	No	No	No	Possibile	Possibile	Improbabile
Precisione nel rilevare soggetti ad alto rischio di sviluppare la tubercolosi attiva	Bassa	Bassa	Bassa	Bassa	Bassa	Possibile	Possibile	Possibile
Negativizzazione della risposta dopo terapia preventiva	Solitamente no	Solitamente no	Improbabile	Improbabile	Improbabile	Possibile	Possibile	Possibile
Test su larga scala per lo screening	Si	Possibile ma con la necessità di un supporto laboratoristico	Si	Possibile ma con la necessità di un supporto laboratoristico	Probabile	Possibile senza la necessità di un supporto laboratoristico	No	Possibile ma con la necessità di un supporto laboratoristico
Costi	Bassi	Medio/Alti	Bassi	Medio/Alti	Medi	Potenzialmente medi	Alti	Potenzialmente medi
Strumentazioni di laboratorio necessarie	No	Si	No	Si	Si	Si	ND	Si
Strumentazioni di imaging necessarie	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Si	ND

Abbreviazioni: TB: tuberculosi; TBI: infezione tubercolare latente; IFN-□: interferone; IP-10: IFN-□ inducible protein; LF: flusso laterale; ELFA: enzyme-linked fluorescence assay; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; IGRA: IFN-g release assays; ELISPOT: enzyme-Linked immunoSPOT; PET: Positron emission tomography; C SCAN: computed tomography scan ND: non disponibile

5. BIBLIOGRAFIA

1. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. Int J Infect Dis. 2022 Nov;124 Suppl 1:S12-S19. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.047.
2. The definition of tuberculosis infection based on the spectrum of tuberculosis disease, Giovanni Battista Migliori, Breathe 2021; 17:210079 (già citato nel precedente file)
3. L. Sodano, M Belloni, V Carreri, et al Il protocollo operative per il controllo della tubercolosi in regione Lombardia. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 1994; 9(Suppl. 1):19-23.
4. G.Besozzi, L.R. Codecasa, A. Sarassi, A. Sebastiani. Proposte operative per il controllo dei gruppi a rischio. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 1994; 9(Suppl. 1):71-75.
5. American Thoracic Society: Control of tuberculosis in the United States. Am Rev Respir Ds 1992; 14: 1623-1633
6. Mrkowitz M, Hansen N, Wilkowsky TC. Et al:Tuberculin and anergy testing in HIV-seropositive and seronegative persons. Ann Intern Med 1993; 119. 185-193
7. Delia Goletti e il Gruppo di Lavoro Micobatteri AMCLI: Diagnosi immunologica della malattia e dell'infezione tubercolare: stato dell'arte e nuove prospettive. Rimini 8-11 novembre, 2011.
8. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
9. Aggerbeck H, Ruhwald M, Hoff ST, Borregaard B, Hellstrom E, Malahleha M, Siebert M, Gani M, Seopela V, Diacon A, Lourens M, Andersen P, Dheda K. C-Tb skin test to diagnose Mycobacterium tuberculosis infection in children and HIV-infected adults: A phase 3 trial. PLoS One. 2018 Sep 24;13(9):e0204554. doi: 10.1371/journal.pone.0204554. PMID: 30248152; PMCID: PMC6152999.
10. Cy-Tb package insert. Pune: Serum Institute of India; 2022
11. Diaskintest package insert. Russian Federation: Generium; 2022
12. C-TST package insert. China: Anhui Zhifei Longcom; 2022
13. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino E, Cirillo DM. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. Eur Respir J. 2016 Nov;48(5):1411-1419. doi: 10.1183/13993003.00510-2016
14. QuantiFERON®-TB Gold In-Tube package insert, Qiagen, the Netherland
15. T-SPOT.TB package insert, Oxford Immunotec, Oxford, UK
16. QuantiFERON®-TB PLUS package insert, Qiagen, the Netherland

17. Brantestig S, Kinnunen A, Almeflo S, Restorp K, Ahlqvist J, Dyrdak R. Comparative evaluation of CLIA and EIA for Quantiferon-TB Gold Plus. APMIS. 2020 Apr;128(4):343-349. doi: 10.1111/apm.13025
18. T Cell Select™ package insert, Oxford Immunotec, Oxford, UK
19. Comparative Evaluation of Standard E TB-Feron ELISA and QuantiFERON-TB Gold Plus Assays in Patients with Tuberculosis and HealthcareWorkers, Yoo, I.Y, Diagnostics 2021, 11, 1659
20. Evaluation of Standard E TB-Feron Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Health Care Workers, Oh Joo Kweon, Journal of Clinical Microbiology, December 2019 Volume 57 Issue 12
21. F TB-Feron FIA package insert (SD Biosensor)
22. LIOFERON TB/LTBI package insert (LIONEX Diagnostics e Therapeutics GmbH
23. Performance Evaluation of a New Automated Chemiluminescent Immunoanalyzer-Based Interferon-Gamma Releasing Assay AdvanSure I3 in Comparison With the QuantiFERON-TB Gold In Tube Assay, Jin Ju Kim, Ann Lab Med 2020;40:33-39
24. Advansure TB-IGRA package insert, LG Chem
25. ichromaTM IGRA-TB package insert, Boditech
26. VIDAS TB package insert, BioMerieux
27. GBTsol Latent TB Test Kit package insert, Glory Biotechnologies Corp., Republic of Korea
28. RayBio® Human IP-10 ELISA Kit, RayBiotech Catalog #: ELH-IP10, 2022 package insert
29. IP-10 IGRA LF package insert, rBioPharm
30. QIAreach QuantiFERON-TB package insert, Qiagen, the Netherland
31. Zhang H, Xin H, Li X, Li H, Li M, Feng B, Gao L. Reversion of QuantiFERON-TB Gold In-Tube test in individuals with and without prophylactic treatment for latent tuberculosis infection: A systematic review and meta-analysis.J Infect. 2018 Oct;77(4):276-282. doi: 10.1016/j.jinf.2018.04.009.
32. Linee Guida Italiane sull'utilizzo della Terapia Antiretrovirale e la gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1. Centro per il Controllo delle Malattie 2017, Ministero della Salute
33. Badje A, Moh R, Gabillard D, Guéhi C, Kabran M, Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial. Lancet Glob Health. 2017; 5: e1080–89
34. Hakim J, Musiime. Szubert AJ, et al, for the REALITY Trial Team*. Enhanced Prophylaxis plus Antiretroviral Therapy for Advanced HIV Infection in Africa. N Engl J Med 2017;377: 233-45.
35. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.

associazione microbiologi clinici italiani
AMCLI
Ente del Terzo Settore

36. Lewinsonh DM, Leonard MK, LoBue PA et al. Official American Thoracis Society /Infectious Diseases Society of America Center for Disease Control and Prevention clinical practice guidelines: diagnosis of tuberculosis in adults and children. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 64, Issue 2, 15 January 2017, Pages 111–115, https://doi.org/10.1093/cid/ciw778

37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tuberculosis. Guideline published: 13 January 2016, revised 12 Settembre 2019. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng33

38. European Centre for Disease Prevention and Control. Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Stockholm: ECDC; 2018

39. Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, Deeks JJ, Griffiths C, Bothamley G, Lynn W, Burgess H, Mann B, Imran A, Sridhar S, Tsou CY, Nikolayevskyy V, Rees-Roberts M, Whitworth H, Kon OM, Haldar P, Kunst H, Anderson S, Hayward A, Watson JM, Milburn H, Lalvani A; PREDICT Study Team Prognostic value of interferon-γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. .Lancet Infect Dis. 2018 Oct;18(10):1077-1087. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30355-4.

40. Esmail H, Cobelens F, Goletti D. Transcriptional biomarkers for predicting development of tuberculosis: progress and clinical considerations. Eur Respir J. 2020 Mar 5;55(3):1901957. doi: 10.1183/13993003.01957-2019. Print 2020 Mar.

41. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, Ottenhoff TH, Denkinger CM, Goletti D. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016 Dec;48(6):1751-1763. doi: 10.1183/13993003.01012-2016.

42. Scriba TJ, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Kimbung Mbandi S, Borate B, Mendelsohn SC, Hadley K, Hikuam C, Kaskar M, Musvosvi M, Bilek N, Self S, Sumner T, White RG, Erasmus M, Jaxa L, Raphela R, Innes C, Brumskine W, Hiemstra A, Malherbe ST, Hassan-Moosa R, Tameris M, Walzl G, Naidoo K, Churchyard G, Hatherill M; CORTIS-01 Study Team. Biomarker-guided tuberculosis preventive therapy (CORTIS): a randomised controlled trial.Lancet Infect Dis. 2021 Mar;21(3):354-365. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30914-2.

43. Mendelsohn SC, Fiore-Gartland A, Penn-Nicholson A, Mulenga H, Mbandi SK, Borate B, Hadley K, Hikuam C, Musvosvi M, Bilek N, Erasmus M, Jaxa L, Raphela R, Nombida O, Kaskar M, Sumner T, White RG, Innes C, Brumskine W, Hiemstra A, Malherbe ST, Hassan-Moosa R, Tameris M, Walzl G, Naidoo K, Churchyard G, Scriba TJ, Hatherill M; CORTIS-HR Study Team. Validation of a host blood transcriptomic biomarker for pulmonary tuberculosis in people living with HIV: a prospective diagnostic and prognostic accuracy study. Lancet Glob Health. 2021 Jun;9(6):e841-e853. doi: 10.1016/S2214-109X(21)00045-0.

44. Mendelsohn SC, Fiore-Gartland A, Awany D, Mulenga H, Mbandi SK, Tameris M, Walzl G, Naidoo K, Churchyard G, Scriba TJ, Hatherill M; CORTIS-HR Study Team. Clinical predictors of pulmonary tuberculosis among South African adults with HIV. EClinicalMedicine. 2022 Mar 5;45:101328. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101328. eCollection 2022 Mar.

Associazione Microbiologi Clinici Italiani
Ente del Terzo Settore

45. Esmail H, Thienemann F, Oni T, Goliath R, Wilkinson KA, Wilkinson RJ. QuantiFERON conversion following tuberculin administration is common in HIV infection and relates to baseline response. BMC Infect Dis. 2016 Oct 7;16(1):545. doi: 10.1186/s12879-016-1875-6.

46. Verma R, Swift BMC, Handley-Hartill W, Lee JK, Woltmann G, Rees CED, et al. A Novel, High-sensitivity, Bacteriophage-based Assay Identifies Lowlevel Mycobacterium tuberculosis Bacteremia in Immunocompetent Patients With Active and Incipient Tuberculosis. Clin Infect Dis 2020;70:933–6. doi:10.1093/cid/ciz548

47. Belay M, Tulu B, Younis S, Jolliffe DA, Tayachew D, Manwandu H, et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis complex DNA in CD34-positive peripheral blood mononuclear cells of asymptomatic tuberculosis contacts: an observational study. Lancet Microbe 2021;2:e267–75. doi:10.1016/S2666-5247(21)00

AMCLI
associazione
microbiologi
clinici italiani
Ente del Terzo Settore