

Il referto interpretativo in infettivologia

Orso Giacone G.^a, Zanella D.^b

^a S.C. Laboratori di Analisi Cliniche - Dipartimento dei Servizi Diagnostici, ASL 5 - Ospedale di Rivoli (TO)

^b S.S. Laboratorio di Analisi Cliniche, Ospedale di Giaveno (TO)

In questi ultimi anni è stato dimostrato che molte informazioni di laboratorio non vengono sufficientemente valutate, interpretate e utilizzate dai clinici. La mancata reazione all'informazione di laboratorio e la sua scarsa utilizzazione nell'iter diagnostico e terapeutico sono sicuramente tra le maggiori cause di inappropriatelyzza.

Il laboratorio è sempre più portato a fornire risultati numerici, ottenuti da sistemi analitici che assicurano ormai una elevatissima qualità del dato.

Questi risultati non sono però spesso esaustivi, in quanto per costituire un valido supporto al clinico richiedono per lo meno un commento o giudizio diagnostico, che anzi in alcuni casi potrebbe sostituire completamente il risultato numerico. Quindi il commento può essere indispensabile per la comprensione del risultato, anzi in molti casi potrebbe essere l'unica e fondamentale risposta.

Si tratta quindi in fase di validazione clinica di andare a verificare alcune tipologie di risultati numerici e integrarli o sostituirli con un commento. I sistemi di gestione informatica del laboratorio consentono di utilizzare commenti codificati con sigle che possono essere usati singolarmente o in associazione, oppure commenti liberi che possono essere scritti all'occasione. In alcuni casi il sistema informatico stesso, o sistema esperto, verificata alcune condizioni, può automaticamente inserire un commento.

Gli esami infettivologici richiedono necessariamente un referto che non si limiti ad esprimere una situazione numerica. Gli anticorpi di vario tipo e gli eventuali antigeni eventualmente presenti consentono una valutazione o giudizio diagnostico che in questa tipologia di esami dovrebbe sempre essere presente e costituire la vera interfaccia tra il laboratorio e il clinico.

Proprio per l'importanza della modalità di refertazione degli esami infettivologici, da diversi anni i cinque laboratori dell'ASL 5 del Piemonte (Rivoli, Giaveno, Collegno, Susa e Avigliana) hanno stabilito un protocollo comune operativo e di refertazione, che viene periodicamente aggiornato. Questo protocollo comprende Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Epatite A, B, C, HIV, Mononucleosi.

Toxoplasmosi

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes solo se specificato oltre la sigla).

Gli anticorpi anti Herpes si eseguono solo se specificati oltre la sigla).

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso) senza anticoagulante né separatore di siero (onde evitare interferenze con alcuni sistemi analitici).

Il siero verrà conservato routinariamente una settimana. Qualora sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Gli anticorpi sierici antitoxoplasma ricercati sono di due tipi: IgM, che compaiono per primi e possono quindi essere considerati marcatori di infezione in atto o recente, generalmente scompaiono dopo un anno. Per alcuni individui non si tratta di anticorpi sviluppati in seguito all'infezione, ma di anticorpi naturali. Si possono riscontrare falsi positivi in presenza di fattore reumatoide. IgG, che compaiono più tardivamente, permangono per tutta la vita dell'individuo, il loro titolo può aumentare in caso di infezione, reinfezione e riattivazione. Nei soggetti immunodepressi i risultati hanno valore puramente indicativo.

Si effettua quindi la determinazione degli anticorpi antitoxoplasmosi di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

- 1) anticorpi antitoxoplasmosi IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (300 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >300).
- 2) anticorpi antitoxoplasmosi IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio/gray zone in base all'index
- 3) giudizio diagnostico: tabella I

Comportamento in caso di paziente gravida¹: nel caso 6 della Tabella I, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento. Nel caso 9 avvisare la paziente ed eseguire IgM con altro metodo.

Rosolia

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes solo se specificato oltre la sigla).

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso) senza anticoagulante né separatore di siero. Il siero verrà conservato routinariamente una settimana, qualora

Tabella I. Toxoplasmosi: giudizio diagnostico.

	<i>Anti toxo IgG</i>	<i>Anti toxo IgM</i>	<i>Giudizio diagnostico</i>
1	da 0 a 3 U.I.	-	Soggetto recettivo
2	da 3 a 5 U.I.	-	Soggetto scarsamente immune
3	oltre 5 U.I.	-	Soggetto immune
4	+	gray zone	Utile controllo fra 20 giorni
5	+ (in aumento ad un 2° controllo)	gray zone	Probabile riattivazione sierologica
6	+	+	Probabile infezione in atto o pregressa. Utile controllo fra 20 giorni
7	+ (in aumento ad un 2° controllo)	+	Infezione in atto
8	+ (stabili ad un 2° controllo)	+ o gray zone	Infezione pregressa con IgM residue
9	-	+ o gray zone	Utile controllo fra 20 giorni
10	- (ad un 2° controllo)	+ o gray zone	Probabile presenza di IgM aspecifiche.
11	+ (in neonato sino al 6° mese)	-	Probabile presenza di ac materni

Tabella II. Rosolia: giudizio diagnostico.

	<i>Anti roso IgG</i>	<i>Anti roso IgM</i>	<i>Giudizio diagnostico</i>
1	da 0 a 10 U.I.	-	Soggetto recettivo
2	da 10 a 15 U.I.	-	Soggetto scarsamente immune
3	oltre 15 U.I.	-	Soggetto immune
4	-	gray zone	Utile controllo fra 20 giorni
5	- (2° controllo)	gray zone	Probabile presenza di IgM aspecifiche o cross reazione con altri antigeni virali
6	-	+	Utile controllo fra 20 giorni
7	+	+	Infezione in atto o vaccinazione recente utile controllo fra 20 giorni
8	+ (stabili ad un 2° controllo)	+ / gray zone	Infezione o vaccinazione pregressa con IgM residue
9	+ (in aumento ad un 2° controllo)	+ / gray zone	Infezione in atto
10	+ (in neonato sino al 6° mese)	-	Probabile presenza di ac materni

sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Si effettua la determinazione degli anticorpi antirosolia di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso :

- 1) anticorpi antirosolia IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (500 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >500)
- 2) anticorpi antirosolia IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio/gray zone in base all'index
- 3) giudizio diagnostico: tabella II

Comportamento in caso di paziente gravida²: nel caso 6 della tabella II avvisare la paziente ed eseguire IgM con altro metodo. Nel caso 7, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento.

Citomegalovirus

L'esame può essere richiesto specificatamente o far parte

della sigla TORCH (Toxoplasmosi, Rosolia, Citomegalovirus, Herpes solo se specificato oltre la sigla).

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso) senza anticoagulante né separatore di siero. Il siero verrà conservato routinariamente una settimana. Qualora sia di una gravida, una aliquota verrà congelata e conservata per tutta la durata della gravidanza.

Si ricercano gli anticorpi di tipo G e M. La presenza di IgM specifiche è indice di infezione attiva, prima infezione o riattivazione. Si possono riscontrare false positività in presenza di fattore reumatoide od infezioni da VZV e EBV. Si effettua quindi la determinazione degli anticorpi anticitomegalovirus di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso :

- 1) anticorpi anticitomegalovirus IgG: risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (250 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >250).
- 2) anticorpi anticitomegalovirus IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo, dubbio/gray zone in base all'index.
- 3) giudizio diagnostico: tabella III

Tabella III. citomegalovirus: giudizio diagnostico.

	<i>Anti cito IgG</i>	<i>Anti cito IgM</i>	<i>Giudizio diagnostico</i>
1	-	-	Soggetto recettivo
2	+	-	Soggetto immune suscettibile di infezione secondaria
3	+	+	Infezione in atto o rattivazione sierologica

Tabella IV.

Interpretazione dei test di avidità e giudizio diagnostico.

<i>Avidità IgG</i>	<i>Risultato</i>	<i>Giudizio diagnostico</i>
debole	0-20%	probabile inf. in atto o recente databile da non più di 3 mesi. Alto rischio inf. Fetale
intermedia	20-30%	probabile inf. recente. Utile controllo fra 15 giorni.
Forte	> 30%	infezione pregressa databile con una elevata affidabilità a più di 4 mesi. Basso rischio. Rassicurare la paziente

Comportamento in caso di paziente gravida³: nel caso 3 della tabella III, cioè in presenza di IgM positive e IgG positive a vario titolo senza storia clinica avvisare la paziente e inviare siero per test di avidità al centro di riferimento.

TEST DI 2° LIVELLO PER CONFERMARE E DATARE L'INFEZIONE NELLA SIEROLOGIA DEL TORCH

Nelle situazioni precedentemente segnalate in pazienti gravide⁴ si esegue presso il centro di riferimento il test di avidità delle IgG specifiche anti toxoplasmosi, antirosolia, anticitomegalovirus.

La % di avidità delle IgG sarà tanto più bassa quanto più recente è stato l'esordio dell'infezione. In base alla % di avidità si esprime il giudizio diagnostico (Tabella IV).

Epatite A

Se richiesto genericamente test per epatite A o HAV si esegue sempre IgG e IgM. Varie ricerche epidemiologiche hanno dimostrato un'alta percentuale di soggetti IgG positivi nelle popolazioni studiate⁵, pertanto per ovviare a questa difficoltà si esegue la determinazione delle IgM specifiche che compaiono entro una settimana dall'inizio della malattia e si riducono dopo 60-80 giorni, mentre gli anticorpi di tipo G raggiungono il loro picco dopo circa 80 giorni.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secco (tappo rosso) senza anticoagulante nè separatore di siero.

Si effettua la determinazione degli anticorpi anti epatite A di tipo IgG e IgM con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

- 1) anticorpi anti epatite A IgG: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
- 2) anticorpi anti epatite A IgM: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo
- 3) Si esprime il giudizio diagnostico: tabella V

Epatite B

Le indagini di laboratorio per l'epatite B possono comprendere le seguenti determinazioni⁶:

- HBsAg: è l'antigene di superficie del virus. La sua presenza indica lo stato di infezione, e tutte le persone che risul-

tano HBsAg positive sono da considerarsi potenzialmente infettanti. L'HbsAg non fornisce informazioni sulla replicazione virale, persiste generalmente nel siero per 2-5 mesi, successivamente scompare. La persistenza di HbsAg oltre i sei mesi definisce lo stato di portatore cronico.

- HBsAb: è l'anticorpo contro l'antigene di superficie, di tipo neutralizzante, compare tardivamente e persiste per molto tempo. La sua presenza indica protezione dall'infezione (immunizzazione). Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo la vaccinazione. Si considera efficace per la copertura vaccinale un titolo uguale o superiore a 10 U.I./mL.
- HBcAg: è un antigene della parte centrale del virus (core), ed è l'unico marcatore che non si riscontra mai nel sangue, ma solo nelle cellule del fegato.
- HBcAb-IgM: questo anticorpo si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione del virus, per cui risulta positivo nelle forme acute e nelle forme croniche riacutizzate.
- HBcAb-IgG: dopo un contatto con il virus, indipendentemente dall'esito dell'infezione, questo anticorpo rimane positivo per tutta la vita, per cui la sua presenza indica l'avvenuto contatto con il virus.
- HBeAg: è l'antigene del nucleocapside del virus (core), e la sua presenza indica attiva replicazione virale. Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatiti acute e in alcune forme di epatite cronica.
- HBeAb: è l'anticorpo diretto contro l'HBeAg; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.
- HBV-DNA: è il genoma del virus, è l'indicatore più sensibile della replicazione virale. La sua presenza indica sempre attività dell'infezione. Per definizione il portatore sano sarà sempre HBV-DNA negativo.

Se richiesto genericamente test per epatite B o HBV si esegue sempre HBsAg, anti HBs, antiHBc.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secco (tappo rosso), senza anticoagulante nè separatore di siero.

Si effettua la determinazione dell'HBsAg e degli anticorpi anti HBs e anti HBc con metodo immunoenzimatico e il risultato viene così espresso:

- 1) HBsAg: risultato qualitativo espresso come negativo, positivo

Tabella V. Epatite A: giudizio diagnostico.

<i>Anti HAV IgG</i>	<i>Anti HAV IgM</i>	<i>Giudizio diagnostico</i>
-	-	Soggetto recettivo
+	-	Soggetto immune
+	+	Infezione in atto
-	+	Probabile infezione in atto. Utile controllo fra 20 giorni

Tabella VI. HBV: giudizio diagnostico.

	<i>HBsAg</i>	<i>HbsAb</i>	<i>HBcAb</i>	<i>giudizio diagnostico</i>
1	-	-	-	Soggetto recettivo
2	-	+	-	Soggetto vaccinato
3	-	+	+	Infezione pregressa, soggetto immune
4	+	-	-/+	*

2) anticorpi anti HBs : risultato quantitativo espresso in U.I. Qualora il valore sia superiore al limite alto del metodo (1000 U.I.), la determinazione viene ripetuta su siero diluito (non si risponde >1000).

3) anticorpi anti HBc : risultato qualitativo espresso come negativo, positivo

4) Si esprime il giudizio diagnostico per le tre prime situazioni della tabella VI.

Nel caso 4 (con HbsAg +) si esegue HbeAg e anti Hbe e si consiglia eventualmente la determinazione di HBV DNA per stabilire la condizione di portatore sano.

Epatite C

Se richiesto genericamente test per epatite C o HCV si esegue sempre la determinazione degli anticorpi anti HCV⁷⁻⁸

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso) senza anticoagulante nè separatore di siero.

Non si esprime il giudizio diagnostico ma il risultato (interpretazione dell'index), come nella tabella VII.

Nel caso 2 della tabella VII si ripete la determinazione dopo ultracentrifugazione e se il risultato è identico si esegue d'ufficio test di conferma.

Nel caso 3 si consiglia eseguire determinazione di HCV RNA qualitativo.

Quando richiesto genericamente HCV RNA si esegue quantitativo soltanto quando il paziente risulta in terapia con interferon.

Per meglio interpretare un quadro sierologico e definire un giudizio diagnostico si rendono utili i test molecolari per HCV:

- Ricerca qualitativa di HCV RNA: fornisce indicazioni sulla

Tabella VII: HCV: risultati.

	<i>anticorpi anti HCV (index)</i>	<i>risultato</i>
1	-	negativo
2	1-2,9	
3	3-6	border line
4	Oltre 6	positivo

presenza o assenza di genoma virale nel campione. Si effettua mediante reazione a catena della polimerasi previa retrotrascrizione (RT-PCR) o TMA (Transcription Mediated Assay). HCV-RNA è il marker più precoce d'infezione.

È già rilevabile 1-2 settimane dopo l'infezione, circa 1 mese prima dell'aumento delle transaminasi. La persistenza di HCV-RNA e l'aumento di ALT per più di 6 mesi sono indice di cronicizzazione dell'infezione. E' indispensabile per valutare la risposta al trattamento terapeutico.

Si rende utile la ricerca qualitativa di HCV nei pazienti con anticorpi positivi, nel follow up dei pazienti in trattamento, nei pazienti immunosoppressi o immunocompromessi con ALT elevate anti-HCV negativi (possibili falsi negativi), nei neonati da madre HCV positiva e/o HIV positiva (a 3 mesi dalla nascita).

- Ricerca quantitativa dell'HCV-RNA: fornisce il numero di copie di RNA virale nel campione. Si effettua mediante RT-PCR competitiva o bDNA o real-time PCR.

E' indispensabile per valutare l'efficacia del trattamento nelle infezioni da genotipo 1, 4 e 5.

Si rende utile la ricerca quantitativa di HCV-RNA nell'ammissione alla terapia e dopo tre mesi di trattamento nei soggetti infetti da genotipo 1, 4 e 5 per individuare l'EVR (early virological response). Nei soggetti con genotipo 2 e 3 non è utile.

- Determinazione del genotipo.

Il sottotipo 1b è stato associato ad una maggiore gravità della malattia epatica, anche se non tutti gli autori sono pienamente d'accordo. Il genotipo 1 risponde scarsamente alla terapia antivirale, con frequenza di clearance virale inferiore rispetto ai genotipi 2 e 3. La determinazione del genotipo è utile per definire il programma terapeutico.

Si rende utile richiedere il genotipo per l'ammissione alla terapia.

HIV

L'esame può essere richiesto specificatamente o genericamente nel contesto di altri esami dal Medico curante o può essere eseguito su richiesta del paziente stesso in forma gratuita e nel rispetto dell'anonimato (se segnalato dal paziente).

Tabella VIII. EBV: giudizio diagnostico.

VCA IgM	VCA IgG	EA IgG	EBNA IgG	giudizio diagnostico
-	-	-	-	EBV negativo
+	+(-)	+(-)	-	Infezione acuta primaria
-	+	+	+(-)	Inf.primaria in convalescente
-	+	+	+	Infezione progressa
+(-)	+	+	+	riattivazione

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso) senza anticoagulante nè separatore di siero.

Qualora l'esame non venga determinato in giornata, il siero deve essere congelato.

Per il test per l'HIV è importante oltre che l'accertamento anche la conferma del risultato⁹. Infatti, nonostante la sensibilità e la specificità dei test di screening attualmente disponibili per la diagnostica HIV siano tali da rendere bassa la probabilità di risultati falsamente positivi, si raccomanda in ogni caso che la comunicazione dei risultati positivi avvenga solamente dopo l'esecuzione di un test di conferma.

- *Anti HIV negativo.* La produzione di anticorpi a seguito di contagio si manifesta in un periodo piuttosto lungo e variabile da tre settimane a sei mesi. Quando il test è negativo è necessario che il paziente venga informato con una nota in calce al referto che il test può risultare negativo anche in presenza di infezione nel caso in cui il prelievo è stato effettuato durante il "periodo finestra". Secondo la D.G.R. n° 54-12150 della Reg. Piemonte la consegna dei referti con risultati anti HIV negativi dovrà essere accompagnata dalle avvertenze contenute nell'allegato A della stessa D.G.R.¹⁰

AVVERTENZE

Il test HIV permette di accertare, attraverso la ricerca degli anticorpi anti HIV, se è avvenuta o meno l'infezione da virus HIV.

Il risultato negativo significa che nel sangue non sono stati riscontrati anticorpi anti HIV e che quindi non è avvenuta l'infezione. È importante sapere che l'organismo impiega da tre settimane fino a sei mesi per produrre anticorpi anti HIV ("periodo finestra"). Se si esegue il test durante il periodo finestra la persona potrebbe essere infetta ma risultare negativa perché non ha prodotto gli anticorpi.

Pertanto si consiglia di ripetere il test dopo che sono trascorsi 6 mesi dal comportamento a rischio.

L'infezione da virus HIV si trasmette con le seguenti modalità.

- 1 - contatto sessuale
- 2 - contatto con sangue infetto
- 3 - dalla madre al bambino

Per evitare di contrarre l'infezione:

- usare il profilattico durante i rapporti sessuali
- non scambiare strumenti per iniettare droghe
- eseguire il test HIV in fase preconcezionale

La ripetizione di comportamenti a rischio espone a rischio di futuro contagio, anche se il primo test HIV è risultato negativo.

- *anti HIV border line*, quando presenta un index da 0,8 a 2. In questo caso si centrifuga il campione a 10.000 rpm e si ripete la determinazione. Se si conferma il risultato, si invia il campione per test di conferma presso centro di riferimento.

- *anti HIV positivo*: si invia il campione per test di conferma presso centro di riferimento.

Nel HIV positivo e nel border line, se confermato, si contatta quindi il paziente, lo si informa verbalmente e lo si invia presso un centro specializzato per il counselling. I risultati degli accertamenti diagnostici diretti a determinare l'infezione da HIV possono essere comunicati esclusivamente alla persona cui tali esami sono riferiti (legge 135/90 art.5, comma 4). In particolare, il risultato positivo non può essere comunicato al medico che ha prescritto le analisi se non sotto esplicita indicazione e richiesta da parte del paziente.

EBV

L'esame può essere richiesto in due modalità: monotest (test rapido qualitativo di agglutinazione su vetrino o su card che evidenzia la presenza di anticorpi eterofili umani anti mononucleosi) e la ricerca di anticorpi anti EBV, direttamente o per la conferma diagnostica.

Il prelievo si esegue in provetta da siero secca (tappo rosso), senza anticoagulante nè separatore di siero.

Gli anticorpi specifici anti EBV che vengono determinati sono i seguenti¹¹:

- EBV-VCA (EBV viral capsid antigen): sono anticorpi specifici contro il capsid virale, si distinguono in IgM e IgG. Le IgM compaiono subito, all'inizio della malattia, sono quindi il miglior indicatore di prima infezione, in corso o recente. Le IgG sono presenti per tutta la vita, sono quindi marker di infezione attuale o progressa.

- EBV - EA (EBV early antigen): sono anticorpi specifici contro l'antigene precoce, di tipo IgG e sono i primi a comparire. La loro presenza è indice di infezione più grave, in pazienti immunocompromessi sono indicatori di riattivazione. Scompaiono dopo 3-6 mesi dall'esordio, la loro persistenza è indice di cronicizzazione.

- EBNA (EBV nuclear antigen): sono anticorpi specifici contro l'antigene nucleare, di tipo IgG, che compaiono più tardivamente (3-6 settimane dopo l'esordio della malattia). Permangono tutta la vita, possono essere assenti in pazienti con compromissione dell'immunità cellulare.

In base alla presenza o meno dei succitati anticorpi, si può esprimere un giudizio diagnostico (tabella VIII).

Conclusioni

Da quanto esposto si evince l'importanza che ha assunto

in questi ultimi anni la fase di refertazione dell'infettivologia e la necessità di fornire risultati che incidano di più sulla gestione clinica del paziente e sulla terapia. I quadri sierologici che possono presentarsi sono sovente complessi e controversi in situazioni come ad esempio la gravidanza che necessita di decisioni cliniche anche tempestive. Per queste ragioni si rende più che mai indispensabile una esplicitazione circostanziata dei parametri eseguiti e soprattutto un commento o giudizio diagnostico che consenta al clinico una valutazione esaustiva. Utile può essere l'uso di sistemi esperti, che possono gestire le situazioni immunitarie e le risposte più comuni. Questi sistemi esperti possono aumentare considerevolmente la sicurezza del dato analitico, fornendo rigore e conformità alla validazione clinica dei risultati. Validando il 70-80% dei dati di laboratorio, aumentano la produttività e l'efficienza e permettono di focalizzare l'attenzione sui casi veramente critici.

La risposta o giudizio diagnostico in infettivologia è pertanto un momento qualificante della consulenza interpretativa. I motivi fondamentali che la rendono necessaria sono:

- la necessità di migliorare la qualità del sistema di cura
- la necessità di ridurre l'errore in medicina
- la necessità di migliorare l'efficienza del laboratorio e l'appropriatezza delle analisi e di ridurre i costi

L'efficacia del referto interpretato e commentato negli esami infettivologici è quindi indice della capacità del Patologo clinico di proporsi come interfaccia con il medico curante.

Bibliografia

1. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM Thulliez P, Gilbert RE, Dutton GN, et al. Classification system and case definitions of toxoplasma gondii in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin. Microbiol Infect Dis* 1996; 15:799-805.
2. Buffolano W, Stronati M, Macagno F. Procedure operative standard per la diagnosi e la gestione clinica dei casi di rosolia congenita. *Ped. Med Chir (Med Surg Ped)* 2004; 26:9-18.
3. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12:S745-53.
4. Whitley RJ, Kimberlin DW. Treatment of viral infections during pregnancy and neonatal period. *Clin Perinatol* 1997; 24:267-83.
5. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Fourth ed. . New York: Churchill Livingstone; 1994.
6. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of Hepatitis B: 2000-summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001; 120:1828-53.
7. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36:S65-S73.
8. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to Hepatitis C virus. *MMWR* 2003; 52:RR3.
9. CDC, revised guidelines for HIV counseling, testing and referral. *MMWR* 2001; 50 (N°. RR-19):1-33.
10. Indirizzi per l'organizzazione dell'offerta gratuita degli accertamenti diagnostici per l'identificazione dell'infezione HIV nel Servizio Sanitario Regionale - D.G.R. n.54 - 12150 del 30/3/2004 della Regione Piemonte.
11. Cacopardo B, Nunnari G, Mughini MT, Tosto S, Benanti F, Nigro L. Fatal hepatitis during Epstein-Barr virus reactivation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 7:107-9.