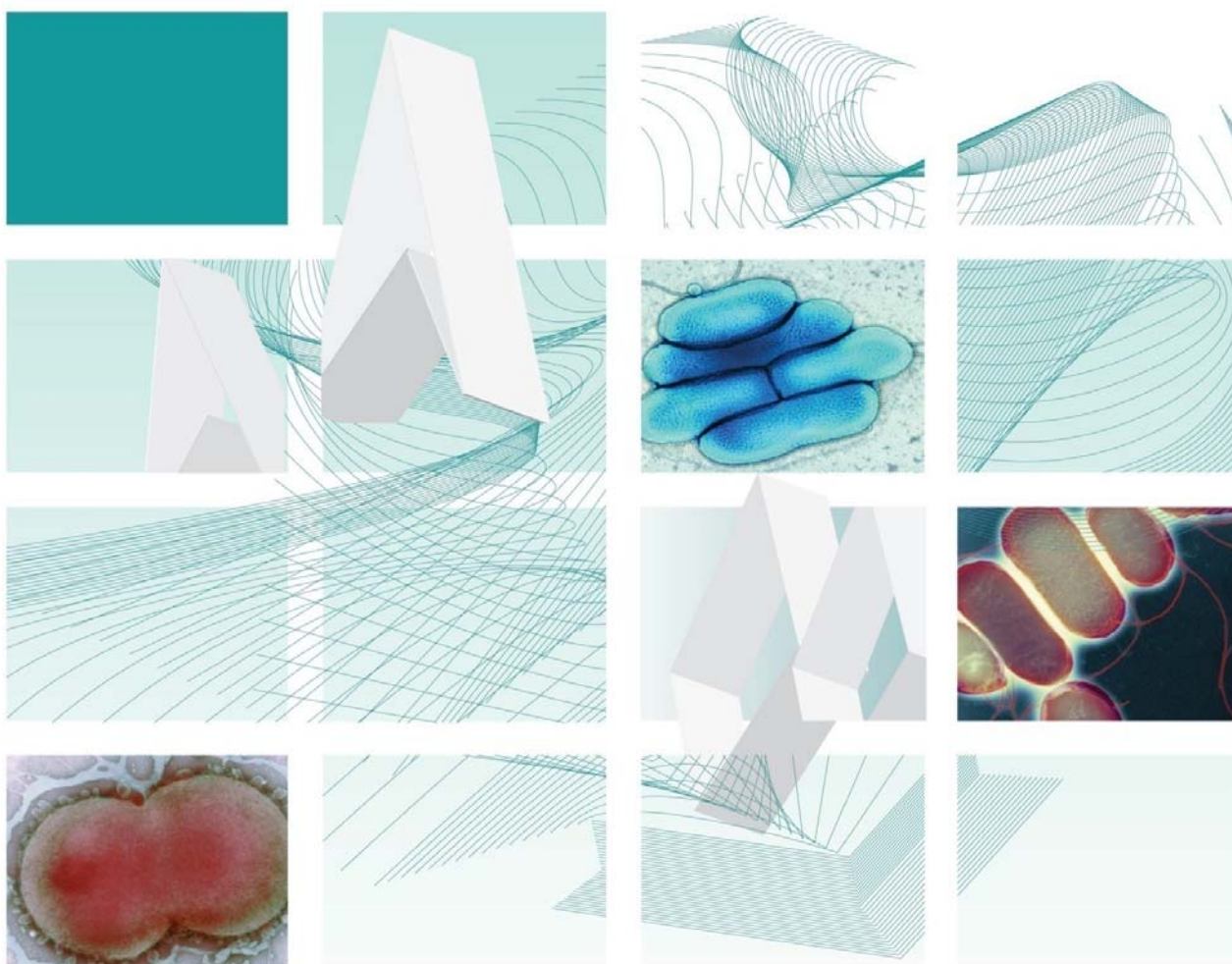




Protezione e miglioramento della salute pubblica

# Ricerche Microbiologiche: Procedure Standard del Regno Unito

## Ricerca su Campioni Oro-Faringei



Emesso da Standards Unit, Microbiology Services Division, PHE

Batteriologia | B 9 | Emissione no: 9 | Data emissione 15.04.15 | Pagina 1 di 29

## Ringraziamenti

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche (SMI - Standards for Microbiology Investigations) sono sviluppate sotto l'egida della Public Health England (PHE) in collaborazione con il Servizio Sanitario Nazionale (NHS - National Health Service), la Sanità Pubblica del Galles e con le organizzazioni professionali i cui loghi sono di seguito elencati sul sito web <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>. Le SMI sono sviluppate, revisionate e controllate da diversi gruppi di lavoro che sono supervisionati da un comitato direttivo (consultare <https://www.gov.uk/government/groups/standards-for-microbiology-investigations-steering-committee>).

Si ringraziano per contributi forniti i numerosi operatori dei laboratori clinici, gli specialisti e i laboratori di riferimento che hanno fornito informazioni e commenti durante lo sviluppo di questo documento. Si ringraziano i Revisori Medici per le modifiche apportate ai contenuti clinici.

Per ulteriori informazioni contattare:

Standards Unit  
Microbiology Services  
Public Health England  
61 Colindale Avenue  
London NW9 5EQ  
E-mail: [standards@phe.gov.uk](mailto:standards@phe.gov.uk)

Website: <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

Numero di accesso alle pubblicazioni PHE: 2015013

Le Procedure Standard del Regno Unito per le Ricerche Microbiologiche sono sviluppate con la collaborazione di:



I loghi sono aggiornati al momento della pubblicazione

Batteriologia | B 9 | Emissione no: 9 | Data di emissione: 15.04.15 | Pagina: 2 di 29

## Contenuti

---

<b>RINGRAZIAMENTI</b> .....	<b>2</b>
<b>TABELLA MODIFICHE</b> .....	<b>4</b>
<b>UK SMI: SCOPO E OBIETTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>SCOPO DEL DOCUMENTO</b> .....	<b>7</b>
<b>SCOPO</b> .....	<b>7</b>
<b>INTRODUZIONE</b> .....	<b>7</b>
<b>INFORMAZIONE TECNICA/LIMITAZIONI</b> .....	<b>14</b>
<b>1 CONSIDERAZIONI SULLA SICUREZZA</b> .....	<b>16</b>
<b>2 PRELIEVO DEL CAMPIONE</b> .....	<b>16</b>
<b>3 TRASPORTO E CONSERVAZIONE DEL CAMPIONE</b> .....	<b>17</b>
<b>4 PROCESSAZIONE CAMPIONE/PROCEDURA</b> .....	<b>17</b>
<b>5 PROCEDURA DI REFERTAZIONE</b> .....	<b>21</b>
<b>6 NOTIFICA ALLA PHE O EQUIVALENTE</b> .....	<b>21</b>
<b>APPENDICE: RICERCA SU CAMPIONI OROFARINGEI</b> .....	<b>23</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>24</b>



NICE ha accreditato la procedura usata dalla Public Health England per elaborare gli Standards for Microbiology Investigations. L'accreditamento è valido per 5 anni dal Luglio 2011. Informazioni più dettagliate sull'accreditamento possono essere consultate: [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation).

Per ulteriori informazioni sul nostro accreditamento consultare: : [www.nice.org.uk/accreditation](http://www.nice.org.uk/accreditation)

## Tabella delle Modifiche

Ciascun metodo SMI possiede una registrazione separata delle correzioni. Quelle attuali sono specificate in questa pagina. Le precedenti modifiche sono disponibili presso la E-mail: [standards@phe.gov.uk](mailto:standards@phe.gov.uk)

I documenti nuovi o revisionati devono essere controllati in ciascun laboratorio in accordo con il sistema locale di gestione della qualità.

Modifica No/Data.	12/15.04.15
Emissione eliminata no.	8.3
Emissione inserita no.	9
<b>Sezione(i) coinvolte</b>	<b>Modifica</b>
Intero documento	Collegamenti ipertestuali aggiornati al gov.uk.
Pagina 2.	Aggiunti loghi aggiornati.
Intero documento.	<p>Il titolo del documento è stato ampliato per includere altri campioni clinici oltre a tamponi faringei.</p> <p>Il documento protocollo P 3: Raccomandazioni per lo screening di campioni per le specie <i>Corynebacterium</i> è incorporato in B 9.</p> <p>L'intero documento è stato aggiornato per comprendere questi cambiamenti.</p>
Scopo del Documento	Questo è stato aggiornato con altri campioni oro-faringei che potrebbero essere richiesti nelle infezioni delle vie respiratorie superiori.
Introduzione.	<p>E' stata aggiunta la laringite come uno dei diversi tipi di infiammazione delle vie respiratorie superiori.</p> <p>Il sottotitolo "Rare cause di Faringite" è stato aggiornato con maggiori informazioni.</p>
Considerazioni sulla Sicurezza .	Questa sezione è stata aggiornata in accordo con le informazioni sul Gruppo di microrganismi di Rischio 3.
Campione Processo/Procedure.	<p>Le Sezioni 2.1, 4.5, 4.6, 4.8 sono state aggiornate di conseguenza</p> <p>Aggiornati tutti i collegamenti</p>
Procedura di Refertazione.	Questa sezione è stata aggiornata di conseguenza
Appendice : Ricerca su Campioni correlate alla Faringe	Il diagramma di flusso è stato aggiornato per riportare le informazioni del sottotitolo della tabella 4.5.

## SMI del RU<sup>#</sup>: Scopo e Obiettivo

### Utilizzatori delle SMI

Nel Regno Unito le SMI sono principalmente destinate come risorsa generale ai professionisti che operano nel campo della medicina di laboratorio e delle malattie infettive. Le SMI forniscono ai clinici informazioni in merito allo standard dei servizi di laboratorio riferibili alle ricerche per la diagnosi delle infezioni nei loro pazienti e le documentazioni forniscono indicazioni che facilitano la prenotazione elettronica di test appropriati. I documenti forniscono gli standard per le ricerche microbiologiche anche ai responsabili della sanità pubblica che devono considerarle come parte delle procedure da adottare per la salute sia clinica che pubblica per la propria popolazione.

### Informazioni di Base per le SMI

Le SMI comprendono algoritmi e procedure raccomandate che riguardano tutte le componenti del processo diagnostico dalla fase pre-analitica (sindrome clinica) alle diverse fasi analitiche (prove di laboratorio) e post-analitiche (interpretazione e comunicazione dei risultati). Gli algoritmi delle sindromi sono corredati da informazioni più dettagliate contenenti consigli sulle indagini per specifiche malattie e infezioni. Note orientative riguardano il contesto clinico, la diagnosi differenziale e indagini appropriate per particolari condizioni cliniche. Le note orientative descrivono metodologie di laboratorio essenziali che sono alla base della qualità, ad esempio la validazione della prova.

La standardizzazione del processo diagnostico conseguente all'adozione delle SMI consente di garantire in tutto il Regno Unito strategie d'indagine equivalenti nei diversi laboratori che è una condizione essenziale per interventi di sorveglianza della salute pubblica, ricerca e di sviluppo delle attività.

### Coinvolgimento delle Organizzazioni Professionali

Lo sviluppo delle SMI è condotto in condizione paritaria da PHE, NHS, Royal College of Pathologists e organizzazioni professionali. L'elenco delle organizzazioni partecipanti può essere trovato su sito <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>. L'inclusione del logo di un'organizzazione in una SMI implica il sostegno degli obiettivi e del processo di preparazione del documento. I rappresentanti delle organizzazioni professionali fanno parte del Comitato Direttivo e dei Gruppi di Lavoro che sviluppano le SMI. Le opinioni dei partecipanti non sono necessariamente quelle espresse da tutta l'organizzazione che essi rappresentano. I rappresentanti agiscono da tramite con funzione di collegamento bi-direzionale per informazione e dialogo. Le attività di rappresentanza sono ricercate tramite un processo di consultazione. Le SMI sono sviluppate, revisionate e aggiornate tramite un ampio processo di consultazione.

### Assicurazione di Qualità

La NHS Evidence ha accreditato la procedura usata dai SMI Working Groups per produrre le SMI. L'accREDITAMENTO è applicabile a tutte le linee guida emesse dall'Ottobre 2009. La procedura per lo sviluppo delle SMI è certificata dalla ISO 9001:2008. Le SMI rappresentano una procedura standard di buona qualità pratica alla quale si devono attenere per la propria attività tutti i laboratori

<sup>#</sup> Microbiologia è usato come termine generico per includere le due specialità di Microbiologia Medica riconosciute dal GMC (General Medical Council), (che comprende Batteriologia, Micologia e Parassitologia) e la Virologia Medica.

di microbiologia clinica e di sanità pubblica del Regno Unito. Le SMI sono accreditate dal NICE rappresentano gli standard minimi di attività, e neppure il più alto livello di complesse indagini di laboratorio. Utilizzando le SMI, i laboratori dovranno tenere conto delle esigenze locali e intraprendere ricerche aggiuntive qualora opportune. Le SMI aiutano i laboratori a soddisfare i requisiti dell'accreditamento con la promozione di procedure d'elevata qualità che possono essere verificate. Le SMI forniscono inoltre un punto di riferimento per lo sviluppo del metodo. Le prestazioni della SMI dipendono da personale ben addestrato e dalla qualità dei reagenti e delle attrezzature utilizzate. I laboratori dovrebbero assicurare che tutti i reagenti di tipo commerciale e quelli messi a punto in laboratorio siano stati validati e che i risultati siano idonei allo scopo. I laboratori devono partecipare a programmi di valutazione di qualità esterni ed eseguire le relative procedure del controllo di qualità interno.

## Coinvolgimento del Paziente e della Comunità

Nello sviluppo delle SMI i rispettivi Gruppi di Lavoro sono impegnati per favorire il coinvolgimento dei pazienti e dell'opinione pubblica. Grazie al coinvolgimento pubblico, di operatori sanitari, ricercatori e organizzazioni di volontariato, la SMI risultante sarà strutturalmente valida e atta a soddisfare le esigenze dell'utente. L'opportunità di partecipazione per contribuire alla consultazione è estesa al pubblico con l'accesso libero al nostro sito web.

## Informazione della Gestione dei Dati Sensibili

La PHE è un'organizzazione che condivide le direttive Caldicott. Ciò significa prendere ogni possibile precauzione per prevenire la diffusione non autorizzata di informazioni sui pazienti e di garantire che le informazioni relative agli stessi siano mantenute in condizioni di sicurezza. Lo sviluppo di metodi SMI è soggetto agli obiettivi PHE di Uguaglianza <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/equality-and-diversity>.

I Gruppi di Lavoro SMI sono impegnati a raggiungere gli obiettivi di parità di consultazione efficace con gli appartenenti al pubblico, i partner, le parti interessate ed i gruppi specialistici coinvolti.

## Dichiarazione Legale

Mentre ogni cura è stata intrapresa per la preparazione delle SMI, la PHE e ogni altra organizzazione di sostegno, deve, per quanto possibile in base a qualunque legge vigente, escludere la responsabilità per tutte le perdite, costi, reclami, danni o spese derivanti da o connessi all'uso di una SMI o con qualsiasi informazione ivi contenuta. Se si apportano modifiche a una SMI, si deve porre in evidenza dove e da chi sono state effettuate tali modifiche.

Le conoscenze di base e la tassonomia microbica per la SMI sono le più complete possibili, al momento della pubblicazione. Eventuali omissioni e nuove informazioni saranno considerate nel corso della revisione successiva. Queste procedure standard (SMI) possono essere sostituite solo da revisioni dello standard, azione legislativa, o in seguito ad indicazioni da parte dell'ente accreditato NICE.

Le SMI sono assoggettate a diritti d'autore che dovrebbero essere riconosciuti ove appropriato.

## Citazione Suggesta per questo Documento

Public Health England. (2015). Investigation of Throat Related Specimens. UK Standards for Microbiology Investigations. B 9 Emissione 9. <https://www.gov.uk/uk-standards-for-microbiology-investigations-smi-quality-and-consistency-in-clinical-laboratories>

## SCOPO DEL DOCUMENTO

---

### Tipo di campione

Tampone faringeo, tampone faringe posteriore, tampone nasofaringeo, lavaggi faringei, pus aspirato, tampone orofaringeo, campione da gargarismi della gola

### Scopo

---

Questa SMI descrive la ricerca di batteri e funghi da campioni correlati alla faringe noti per causare infezioni del tratto respiratorio superiore.

Per ulteriori informazioni, fare riferimento a:

[ID 6 – Identification of \*Neisseria\* species](#)

[B 51- Screening for \*Neisseria meningitidis\*](#)

[B 29 - Investigation of Specimens for Screening for MRSA](#), and

[B 14 - Investigation of Abscesses and Deep-Seated Wound Infections](#).

Per i virus che possono essere isolati da tamponi faringei, fare riferimento a [G 8 – Respiratory Viruses](#).

Questa SMI dovrebbe essere usata con le altre SMI.

## Introduzione

---

I campioni correlati alla faringe sono fra quelli più comunemente eseguiti nei pazienti con infezioni del tratto respiratorio superiore. Sono di solito effettuati nelle strutture di assistenza primaria e nei dipartimenti di emergenza.

Le infezioni del tratto respiratorio superiore sono classificate in base al tipo di infiammazione che provocano. Come per molte infezioni, la sfida principale consiste nell'individuare l'agente patogeno che causa queste condizioni e determinare l'entità della progressione della malattia. Sono noti diversi tipi d'infiammazione del tratto respiratorio superiore che sono di seguito descritti<sup>1,2</sup>:

- Faringite (nota anche come mal di gola)
- Tonsillite
- Epiglottite
- Laringite

### Faringite<sup>1,2</sup>

La faringite rappresenta l'infiammazione della faringe. È nota anche come "mal di gola". Questa infezione può essere acuta o cronica. La maggior parte dei casi è di origine virale, ma può anche essere causata da batteri. Clinicamente è difficile distinguere tra le cause batteriche e virali della faringite avvalendosi solo della sintomatologia. I sintomi tipici sono mal di gola, febbre e cefalea, ma possono essere associati a nausea e vomito, dolore addominale, dolori muscolari, scarlattina e eruzioni cutanee.

I microrganismi comunemente isolati dal faringite sono descritti di seguito;

## **Streptococchi**

La causa più comune di faringite batterica è rappresentata dallo *Streptococcus pyogenes* di gruppo A di Lancefield. I portatori sani degli streptococchi del gruppo A sono di solito bambini, nei quali sono state segnalate percentuali fino al 20% - 30%, ma queste sono molto più basse negli adulti (5% - 15%)<sup>3</sup>. In questi soggetti l'isolamento di streptococchi di gruppo A di Lancefield non implica necessariamente un suo ruolo nell'infezione.

Manifestazioni extrafaringee di infezioni da streptococco di gruppo A di Lancefield possono essere suddivise in quelle associate con l'infezione acuta e le sequele post-streptococciche non suppurative, quali la febbre reumatica acuta e la glomerulonefrite, che compaiono 2-3 settimane dopo l'infezione faringea<sup>4</sup>. Durante l'infezione acuta, possono verificarsi batteriemia e shock tossico da streptococco. Le sequele post streptococciche sembrano essere limitate a un gruppo circoscritto di serotipi<sup>5</sup>.

Gli streptococchi di gruppo C di Lancefield sono stati segnalati come agenti causali di faringite<sup>6</sup>. La maggior parte delle specie, tuttavia, sono zoonotiche e raramente causano malattia negli esseri umani; questi includono *Streptococcus equi* subspecie *zooepidemicus*, *Streptococcus equi* subspecie *equi* e *Streptococcus dysgalactiae* subspecie *dysgalactiae*. Gli streptococchi beta-emolitici di gruppo C che infettano l'uomo includono *Streptococcus dysgalactiae* subspecie *equisimilis* a grande colonia ed il gruppo *Streptococcus anginosus* (in precedenza gruppo *S. milleri*) a piccola colonia, che include *Streptococcus constellatus* subspecie *pharyngis* e *Streptococcus anginosus*. Questi microrganismi sono implicati molto raramente nella faringite batterica, e possono esprimere antigeni A, C, F o G del gruppo di Lancefield. Gli streptococchi gruppo G di Lancefield sono noti per causare faringite e sono suddivisi in formanti "grandi colonie" (che comprende le specie animali di *Streptococcus canis* e le specie umane di *Streptococcus dysgalactiae* subspecie *equisimilis*, che è l'unico agente eziologico riconosciuto come causa di faringite appartenente al gruppo) e la forma "a piccole colonie" (*S. anginosus*)<sup>7</sup>.

La maggior parte delle evidenze riguardanti faringite da streptococchi di gruppo C e G di Lancefield proviene da rapporti di epidemie<sup>8-11</sup>.

## ***Corynebacterium diphtheriae***

La difterite è una malattia infettiva acuta delle vie respiratorie superiori e occasionalmente della cute. E' causata da ceppi tossigenici di *Corynebacterium diphtheriae* (dei quali sono noti 4 biotipi – *gravis*, *mitis*, *intermedius*, e *belfanti*) e alcuni ceppi tossigenici di *Corynebacterium ulcerans* e *Corynebacterium pseudotuberculosis*<sup>12</sup>. Tutti possono essere portatori del gene della tossina di origine fagica. In caso di manifestazione clinica completa di difterite, questa tossina danneggia l'epitelio faringeo fino a produrre una pseudomembrana coriacea, che conferisce il nome alla malattia. Questa membrana può occludere le vie aeree, talvolta portando a morte per ostruzione respiratoria. L'assorbimento da parte dell'ospite per via sistemica della tossina prodotta nel sito di replicazione primaria può danneggiare un'ampia tipologia di cellule, includente quelle cardiache e del sistema nervoso. La miocardite e le disfunzioni neurologiche possono causare il decesso o contribuire all'insorgenza di invalidità.

La sede abituale nel portatore è la gola o il rinofaringe, occasionalmente il naso

I casi clinici di lieve gravità assomigliano a faringiti streptococciche e possono mancare le patognomoniche pseudomembrane faringee. Si ritiene che *C. diphtheriae* sia dotato di fattori di virulenza addizionali, come nei casi di malattia invasiva prodotta da ceppi privi di tossina segnalati



in letteratura<sup>13,14</sup>. I ceppi non tossigenici di *C. diphtheriae* possono essere presenti nei campioni clinici, in modo particolare in quelli prelevati a persone immunizzate in precedenza nei confronti della tossina difterica. *C. diphtheriae* non tossigenico è stato proposto come causa di faringodinia, ma non produce una vera membrana difterica o sintomi attribuibili all'assorbimento sistemico della tossina<sup>12</sup>. In seguito alla reintroduzione del gene necessario, questi microrganismi possono tuttavia presentare produzione di tossina. Rimane il sospetto che particolari cloni di *C. diphtheriae* non tossinogenici possano essere particolarmente virulenti, come quelli descritti in Russia e nelle altre nazioni in precedenza sovietiche<sup>15,16</sup>. Occasionalmente, gli esseri umani sviluppano infezioni invasive con ceppi di *C. diphtheriae* non tossinogenici<sup>13,14</sup>. Queste patologie sembrano essere rare, e saranno rilevate dall'emocoltura piuttosto che dalla coltura dei tamponi faringei o nasofaringei.

Sebbene *C. ulcerans* produttore di tossina causi generalmente faringite di moderata gravità senza alcuna sequela, dal 1990 ad oggi in Inghilterra e nel Galles numerosi casi clinici di difterite sono causati da *C. ulcerans* e da *C. diphtheriae*<sup>17,18</sup>. Non si ha certezza della trasmissione diretta di *C. ulcerans* da persona a persona, ma si ritiene che ciò sia possibile. *C. ulcerans* può infettare la mammella bovina ed è stata riscontrata l'associazione fra infezione umana da *C. ulcerans* e ingestione di latte crudo<sup>19</sup>. Gli studi di biologia molecolare hanno evidenziato comunque che gli animali domestici possono essere una probabile sorgente d'infezione<sup>20-22</sup>.

Il meccanismo patogenetico non è chiaro. In ogni modo, dopo la pubblicazione della sequenza genomica sono stati identificati i geni che codificano adesine, fimbrie e altre strutture che contribuiscono alla patogenicità<sup>23</sup>.

I ceppi della flora faringea non tossigenici sono potenzialmente esposti alla conversione lisogenica per la produzione di tossina *in vivo* causando la malattia<sup>24</sup>.

Negli anni '90 è stato rilevato un incremento nell'incidenza della difterite in Russia e stati in precedenza sovietici, ma la condizione è ora in miglioramento<sup>25</sup>. I casi di difterite sono stati segnalati in modo continuo da ogni nazione aderente alla WHO, specialmente da regioni a rischio quali l'Africa, il Sud Est Asiatico e America del Sud. Dopo il miglioramento o l'adozione di opportuni interventi da parte della Public Health, come l'immunizzazione, l'identificazioni di casi nuovi, il loro trattamento e quello dei portatori, in queste nazioni, ci sono evidenze di miglioramento ma persiste ancora una pressante necessità di mantenere la sorveglianza microbiologica, le conoscenze di laboratorio e l'informazione su questi microrganismi da parte degli specialisti di sanità pubblica, microbiologi e clinici<sup>25-27</sup>.

In una popolazione non protetta l'introduzione di un ceppo tossigenico può determinare una diffusione diretta tramite aerosol infetti. La vaccinazione di massa ha conseguito la scomparsa totale di *C. diphtheriae* tossigenico dal Regno Unito, ma potrebbe non aver influito sui portatori di ceppi non tossigenici. La maggior parte dei casi di *C. diphtheriae* tossigenico segnalati nel UK sono importati dal Sud-Est asiatico e subcontinente Indiano e i casi di difterite vengono continuamente segnalati nel Sud Est asiatico, Sud America, Africa e India. Un gran numero di cittadini britannici viaggia verso e da queste regioni mantenendo la possibilità di reintrodurre *C. diphtheriae* nel UK<sup>28</sup>. Tuttavia, secondo le disposizioni del UK, tutti i viaggiatori diretti nelle zone epidemiche o endemiche dovrebbero assicurarsi di essere immunizzati. E' inoltre evidente la necessità di mantenere nel UK la protezione vaccinale a livello del 95%, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>17,28</sup>.

**Nota:** Per ulteriori informazioni sulle nuove linee guida sulla difterite, consultare la pubblicazione Public Health Control and Management of Diphtheria in England and Wales. Le linee guida sono

disponibili sul sito web HPA legacy website diphtheria guidelines page:

<https://www.gov.uk/government/collections/diphtheria-guidance-data-and-analysis>.

### **Criteri per lo screening dei tamponi faringei per *C. diphtheriae***

Se nel modulo di richiesta sono specificate alcune esposizioni tipiche, nei campioni dovrebbero essere consigliata la ricerca di *C. diphtheriae* o *C. ulcerans*. Questa strategia si avvale dei fattori di rischio noti e delle informazioni disponibili grazie alle migliorate condizioni di sorveglianza per la difterite. Per richiesta di informazioni più dettagliate consultare [ID 2 – Identification of \*Corynebacterium\* species](#).

Comunque, questa SMI raccomanda lo screening per le specie *Corynebacterium* su campioni di pazienti sintomatici per i quali sono state fornite le seguenti informazioni:

- Faringite/tonsillite membranosa o pseudo membranosa
- Contatto con caso confermato negli ultimi 10 giorni
- Viaggio in zone ad alto rischio negli ultimi dieci giorni
- Contatto con persone che hanno soggiornato in zone ad alto rischio negli ultimi 10 giorni
- Contatto con qualsiasi animale (compresi gli animali domestici, visitando una fattoria o allevamento di animali da compagnia ) negli ultimi 10 giorni
- Consumo recente di qualsiasi tipo di latte non pastorizzato o latticini
- Il paziente lavora in un laboratorio di microbiologia clinica o simile, ove possono essere manipolate specie *Corynebacterium*.

### **Altre cause di faringite**

#### **Angina di Vincent**

Le specie *Borrelia vincentii* e *Fusobacterium* sono associate all'infezione nota come angina di Vincent. Questa è caratterizzata da ulcerazioni faringee o delle gengive e insorge negli adulti con scarsa igiene o grave malattia sistemica <sup>29</sup>.

Sebbene esista qualche evidenza che le specie *Fusobacterium* possano essere rilevate frequentemente dai tamponi faringei, la loro prevalenza nei casi di tonsillite acuta non è stata ancora definita<sup>30,31</sup>.

#### ***Arcanobacterium haemolyticum* (in precedenza *Corynebacterium haemolyticum*)**

Sebbene *Arcanobacterium haemolyticum* sia noto come patogeno per l'uomo, questa SMI non raccomanda la sua ricerca di routine. E' stato associato a tonsillite, faringite e come causa di esantema in giovani adulti e occasionalmente nei bambini<sup>16,32</sup> E' stato consigliato di considerare l'isolamento di *A. haemolyticum* nei soggetti con ripetuti episodi di tonsillite associati a terapia inefficace.

Dopo 48 ore d'incubazione su agar sangue le colonie di *A. haemolyticum* presentano una limitata zona di  $\beta$ -emolisi e un diametro di circa 0.5 mm. Nei casi in cui si sospetta la presenza di *A. haemolyticum*, l'incubazione delle piastre di coltura può richiedere un prolungamento fino a 72 ore. La presenza del microrganismo può essere suggerita dalla formazione di una depressione dell'agar sotto la colonia; quando questa è spinta a lato si pone in evidenza una minuta depressione scura<sup>33</sup>.

#### **Infezioni fungine della gola e infezioni della faringe**

Queste infezioni sono frequenti nei pazienti immunodepressi, particolarmente in corso di episodi di neutropenia grave. Anche i pazienti trattati con antibiotici sono suscettibili alle infezioni fungine. Le

specie *Candida* causano raramente esofagite invasiva eosinofila che può manifestarsi con desquamazione ed espulsione di tessuto<sup>34</sup>. Il riscontro di candidosi orofaringea associata a disfagia suggerisce la possibilità di una candidosi esofagea e questa può essere una condizione patologica per definire l'evoluzione della malattia in AIDS<sup>35,36</sup>. L'isolamento di lieviti e funghi da pazienti immunodepressi richiede la loro identificazione e la prova di sensibilità.

### ***Fusobacterium necrophorum***

L'infezione da *Fusobacterium necrophorum* può essere caratterizzata da faringite acuta e febbre, talvolta associata a tonsillite membranosa<sup>29</sup>. In assenza di terapia, un ristretto numero questi pazienti può sviluppare batteriemia e infezione metastatica caratterizzanti il morbo di Lemierre, che può rappresentare un pericolo per la vita<sup>37</sup>.

Il *Fusobacterium necrophorum* è stato isolato in casi di mal di gola recidivo o di persistente, ed è una causa comune di ascesso peritonsillare<sup>38</sup>. Si ritiene che fino a mezzo milione di pazienti possa presentare ogni anno faringite causata da questo microrganismo<sup>39</sup>. La letteratura, tuttavia, suggerisce anche che in alcuni individui il microrganismo possa costituire una piccola parte della normale microflora delle vie aeree superiori, sebbene sia difficile ottenere un'evidenza certa<sup>37,39</sup>.

### ***Neisseria gonorrhoeae***

I campioni faringei contengono una varietà di microrganismi saprofiti comprese le specie *Neisseria*. L'identificazione di *Neisseria gonorrhoeae* da sedi extragenitali quali l'orofaringe deve essere accuratamente eseguita e controllata in quanto un risultato positivo può avere importanti implicazioni cliniche e medico-legali (consultare [ID 6 – Identification of \*Neisseria\* species](#)). La colonizzazione faringea può essere riscontrata in pazienti con gonorrea genitale, ma la faringe è raramente la sola sede infettata<sup>40</sup>.

### **Rare causa della faringite**

#### ***Francisella tularensis***

La tularemia orofaringea (tularemia tipo B) è contratta per ingestione di cibo o acqua contaminati e si presenta come stomatite e faringite. L'ulcera primaria è localizzata nella cavità orale, e i linfonodi del collo sono ingranditi. L'esame obiettivo pone in evidenza rossore e modificazioni pustolose orali e delle mucose faringee, associate ad ingrossamento dei linfonodi del collo. Se non si sospetta la tularemia per motivi epidemiologici, non sarà possibile fare la diagnosi e non sarà prescritta un'appropriata terapia. L'identificazione della *Francisella tularensis* da campioni orofaringei dovrebbe essere eseguita in una cabina di sicurezza di livello 2, mentre la manipolazioni delle colonie che possono comportare la formazione di aerosol richiedono una cabina di sicurezza biologica di livello di contenimento 3<sup>41</sup>.

La coltura per la diagnosi di tularemia di tipo B è più spesso eseguita nelle regioni in cui la malattia è endemica. Può essere coltivata dai lavaggi faringei, campioni di espettorato, e anche durante il digiuno da aspirato gastrico nella gran parte dei pazienti con tularemia da inalazione. L'isolamento dal sangue è solo occasionale. Quando si sospetta la crescita di *F. tularensis*, dovrebbe essere consultato un laboratorio di riferimento per una manipolazione sicura e successiva identificazione.

La tularemia si manifesta endemicamente in molti paesi dell'emisfero Nord, nei territori compresi fra 30-71° di latitudine. Le nazioni in cui è stata segnalata la malattia sono Canada, Stati Uniti e Giappone. La tularemia è ampiamente distribuita nel continente eurasiatico. Si riscontra un'alta

prevalenza nell' ex Unione Sovietica e nei paesi nordici, mentre le Isole Britanniche non sembrano coinvolte<sup>42</sup>.

### ***Yersinia enterocolitica***

La *Y. enterocolitica* causa comunemente infezioni enteriche, ma può infettare anche altre sedi del corpo, come polmoni, articolazioni, etc. Anche se raro, questo microorganismo è stato considerato responsabile di alcuni casi sporadici di faringite<sup>43</sup>. E' stato isolato dalla faringe di pazienti con enterite da un'epidemia provocata dalla contaminazione di latte pastorizzato<sup>44,45</sup>. I segni ed i sintomi sono caratterizzati da faringodinia e febbre, in assenza di enterite.

Per ricercare i portatori di *Yersinia enterocolitica* fra i pazienti possono essere utilizzati i tamponi faringei<sup>44</sup>.

### **Altri organismi non frequenti**

Anche agenti patogeni come *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* sono una rara causa di faringite acuta<sup>3,31</sup>.

### **Screening dei contatti con portatori**

#### ***Neisseria meningitidis***

*Neisseria meningitidis* può essere trasmessa da portatore a portatore, probabilmente per via orale-respiratoria. Un soggetto suscettibile è a rischio se esposto a contatti di tipo ravvicinato, quali quelli intercorrenti fra familiari identificati come portatori<sup>46</sup>.

*N. meningitidis* è presente sulla parete posteriore della faringe e può essere rilevata con i tamponi orofaringei o nasofaringei<sup>47</sup>. Tuttavia, per la rilevazione di *N. meningitidis*, negli ampi studi epidemiologici sui portatori, i tamponi faringei posteriori sono sembrati essere migliori rispetto ai tamponi nasofaringei perché identificano un numero significativamente superiore di portatori e recuperano una quantità significativamente maggiore di DNA batterico<sup>48</sup>. Tamponi faringei possono essere di aiuto per la diagnosi di meningite meningococcica<sup>49</sup>. *N. meningitidis* può essere isolata nei tamponi faringei di circa la metà dei casi di malattia meningococcica invasiva (consultare [B 51 - Screening for \*Neisseria meningitidis\*](#)). Il ceppo isolato dalla faringe è plausibilmente dello stesso gruppo e tipo di quello isolato dal liquido cerebrospinale e dall'emocoltura<sup>46</sup>. Tuttavia, altre segnalazioni hanno descritto che i tamponi faringei da contatti non rappresentano alcun valore diagnostico in quanto i ceppi isolati dai contatti sono spesso diversi da quelli dei casi indice<sup>50-52</sup>.

#### ***Staphylococcus aureus***

I tamponi faringei sono inoltre utilizzati per gli screening dei portatori di *Staphylococcus aureus* Meticillino Resistente (MRSA) consultare [B 29 - Investigation of specimens for screening for MRSA](#).<sup>53</sup>

*S. aureus* talvolta è causa di ascessi peri-tonsillari. Il pus può essere aspirato e inviato per la coltura (consultare [B 14 - Investigation of abscesses and post-operative wound and deep-seated wound infections](#)).

## **Epiglottite**

L'epiglottite è un'infezione dell'epiglottide. Solitamente colpisce i bambini ed è associata a febbre, raucedine, stridore e difficoltà di deglutizione. La maggior parte dei casi di epiglottite nei bambini con meno di cinque anni era causata da *Haemophilus influenzae* di tipo B, ma dopo l'introduzione del vaccino per *H. influenzae* di tipo b (Hib) nell'ottobre 1992, si è verificata una

diminuzione del numero di casi di epiglottite acuta nei bambini, sebbene nella prima parte del 21° secolo sia stato registrato un aumento dei casi di scarsa entità<sup>54</sup>. Negli adulti l'epiglottite è insolita e il numero dei casi non è stato influenzato dal programma di vaccinazione, in accordo con la diversa tipologia dei microrganismi causali<sup>55</sup>.

*H. influenzae* capsulato così come altri tipi deve essere comunque considerato ai fini terapeutici, quando si tratta l'epiglottite, anche nei bambini immunizzati. L'epiglottite acuta nei bambini è un'inflammatione rapidamente progressiva della epiglottide e dei tessuti circostanti e può portare a completa ostruzione delle vie aeree. Il trauma nel campionamento con tampone può portare a complicare l'ostruzione pertanto i tamponi faringei sono controindicati nei casi sospetti di epiglottite acuta. In tutti i casi di sospetta epiglottite devono essere prelevate emocolture.

Il trattamento della malattia invasiva da *H. influenzae* tipo b può non eradicare completamente il microrganismo. La mancata di eradicazione della colonizzazione delle vie aeree superiori può generare un rischio per il paziente e i contatti familiari dei soggetti suscettibili.

I tamponi faringei per determinare la colonizzazione delle vie aeree superiori da *H. influenzae* tipo b sono di solito prelevati solo per studi epidemiologici.

Altre cause batteriche di epiglottite includono streptococchi beta-emolitici di gruppo A, *Pseudomonas* species, e *Mycobacterium tuberculosis*. Le specie di *Candida* e quelle di *Aspergillus* sono riscontrate nei pazienti immunocompromessi.

## Tonsillite

La tonsillite è un'inflammatione delle tonsille, di solito dovuta a un'infezione virale o, meno frequentemente, batterica. Si tratta di un'infezione frequente nei bambini, sebbene può talvolta manifestarsi negli adulti. I sintomi della tonsillite includono faringodinia, che può esacerbarsi durante la deglutizione, febbre, tosse e cefalea. Questi sintomi di solito si risolvono entro 3-4 giorni.

Quinsy (ascesso peritonsillare) è una infezione acuta che ha luogo tra la capsula della tonsilla palatina e il muscolo costrittore superiore della faringe<sup>56</sup>. L'ascesso peritonsillare è una patologia rara, di solito è presente su un solo lato della faringe, con gonfiore retrotonsillare in prossimità del tetto orale. I sintomi sono simili a quella della tonsillite, compresi salivazione, malessere generale e gonfiore del collo a causa dell'ascesso. Questa malattia può manifestarsi in tutte le età, ma è più frequente negli adolescenti e giovani adulti<sup>1</sup>. Di solito è causata da specie *Streptococcus* species come complicazione della tonsillite. Il Gruppo *Streptococcus anginosus* (noto anche come gruppo *Streptococcus milleri* group) e Streptococchi di gruppo A sono stati considerati come microrganismi principali dell'ascesso peritonsillare<sup>57</sup>.

*Fusobacterium necrophorum* e *Fusobacterium nucleatum* sono pure cause relativamente frequenti di ascesso peritonsillare<sup>38,57</sup>. I microrganismi anaerobi prevalentemente isolati negli ascessi peritonsillari includono *Prevotella*, *Porphyromonas* e specie *Peptostreptococcus*<sup>58,59</sup>.

*S. aureus* è stato sporadicamente segnalato come causa di ascesso peritonsillare. Il pus può essere aspirato dall'ascesso e inviato per la coltura (consultare [B 14 - Investigation of Abscesses and Deep-Seated Wound Infections](#)).

*Arcanobacterium haemolyticum* è stato associato a tonsillite, faringite e può causare un'eruzione cutanea in giovani adulti e occasionalmente nei bambini<sup>16,32</sup>. Si suggerisce, in caso di fallimento terapeutico e di tonsillite ricorrente, di considerare la ricerca di *A. haemolyticum*.

## Laringite

La laringite è un'infezione della laringe (cassa di risonanza). Nella maggior parte dei casi, la laringite è causata da un'infezione virale (come un raffreddore), o affaticamento vocale o da batteri come *Corynebacterium diphtheriae*, sebbene questo sia un agente eziologico raro<sup>3</sup>. Una segnalazione recente suggerisce il coinvolgimento degli MRSA nella laringite<sup>60</sup>. Questa si risolve senza trattamento entro una settimana. La condizione è nota come laringite acuta. I sintomi di laringite includono raucedine, perdita della voce e faringodinia.

La laringite può talvolta avere altre cause, quali fumo, abuso di alcol, uso eccessivo della voce, reflusso acido dallo stomaco (detta anche malattia da reflusso gastroesofageo (GERD - gastroesophageal reflux disease), infezioni rare, allergie, o inalazione di sostanze irritanti o composti chimici<sup>61</sup>. I sintomi durano molto più a lungo. Questa è noto come laringite cronica.

Altre cause meno frequenti di laringite cronica sono infezioni di tipo batterico (streptococchi di gruppo A, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Mycobacterium tuberculosis*), fungino (specie *Candida*, specie *Blastomyces*) o infezioni parassitarie.

Per i virus che possono essere isolati da tamponi faringei, fare riferimento a [G 8 – Respiratory Viruses](#).

### Screening neonatale

Lo screening di sorveglianza neonatale può includere il tampone faringeo

## Informazione Tecnica/Limitazioni

### Limitazioni delle SMI del Regno Unito

Le raccomandazioni formulate nelle SMI del RU sono basate su prove (ad esempio sensibilità e specificità), se disponibili, opinioni degli esperti e pragmatismo, tenendo in considerazione anche le risorse disponibili. I laboratori dovranno tenere in considerazione le esigenze locali e intraprendere ricerche addizionali, se appropriato. Prima del loro uso, i laboratori devono assicurare che tutti i saggi commerciali e in-house sono stati validati e sono idonei allo scopo.

### Terreni Selettivi nelle Procedure di Screening

Possono essere consigliati terreni selettivi che non consentono la crescita di tutti i ceppi di microrganismi circolanti in funzione delle prove disponibili. Una valutazione deve pertanto essere ricercata tra le prove e le risorse disponibili, e le risorse necessarie richieste se si utilizza più di una piastra d' terreno.

### Contenitori per Campioni<sup>62,63</sup>

Le SMI usano il termine " marchiatura CE del contenitore impermeabile" per descrivere quelli contrassegnati con il marchiatura CE per la raccolta e il trasporto dei campioni clinici. I requisiti per i contenitori dei campioni sono riportati nella Direttiva UE per i Dispositivi Sanitari Diagnostici in vitro (98/79/CE allegato 1 B 2.1) in cui si stabilisce: " La progettazione deve consentire un'agevole manipolazione e, se necessario, ridurre per quanto possibile la contaminazione dei, e perdite dal dispositivo durante l'uso e, nel caso di recipienti per campioni, il rischio di contaminazione degli stessi. Le procedure di fabbricazione devono essere adatte a questi scopi".

## Incubazione

Il durata d'incubazione può influenzare il risultato della coltura faringea. Una volta seminata, questa deve essere incubata a 35 ° - 37° per 18-24 ore prima della lettura. Un'ulteriore incubazione per una notte a temperatura ambiente può consentire il rilevamento di un numero maggiore di colture positive. Tuttavia, sebbene le decisioni terapeutiche iniziali possano essere intraprese sulla base dei risultati della coltura di una notte, è consigliabile riesaminare le colture negative a 24 ore anche dopo 48 ore d'incubazione <sup>64</sup>.

# 1 Considerazioni sulla Sicurezza<sup>62,63,65-79</sup>

## 1.1 Prelievo del Campione, Trasporto e Conservazione<sup>62,63,65-68</sup>

Usare tecnica asettica

Prelevare i campioni in appropriati contenitori con marchiatura CE e trasportarli in sacchetti di plastica sigillati.

Raccogliere i tamponi in appropriati terreni di trasporto e inserirli in sacchetti di plastica sigillati.

E' essenziale la conformità alle normative postali e di trasporto.

## 1.2 Procedura sul Campione<sup>62,63,65-79</sup>

*C. diphtheriae* e *C. ulcerans* appartengono al Gruppo di Rischio 2; gli isolati sospetti e noti di *C. diphtheriae/C. ulcerans* devono sempre essere manipolati in una cabina di sicurezza microbiologica. Talvolta la natura del lavoro può imporre il Livello di contenimento 3, che devono essere poste in atto ad esempio per la propagazione di *C. diphtheriae/C. ulcerans*, al fine di rispettare le disposizioni del COSHH 2004 Schedule 3 (4e). Il test per l'ureasi su becco di clarino è considerato più sicuro del test in terreno liquido.

Anche *N. gonorrhoeae* e *N. meningitidis* appartengono ai microrganismi del Gruppo di Rischio 2. Sebbene per *N. meningitidis*, il trattamento dei campioni diagnostici possa essere eseguito in cabina di sicurezza microbiologica a Livello di contenimento 2, a causa della gravità della malattia e dei rischi associati alla formazione di aerosol, qualsiasi manipolazione di isolati sospetti di *N. meningitidis* dovrebbe sempre essere effettuata in una cabina microbiologica di sicurezza in ambiente di Contenimento di Livello 3, fino a quando *N. meningitidis* sia stata esclusa (come si dovrebbe per qualsiasi procedura di laboratorio che produce aerosol infettivi)<sup>71</sup>.

*Haemophilus influenzae* appartiene al Gruppo dei microrganismi di Rischio 2, e, in alcuni casi, la natura del lavoro può richiedere un Livello di Contenimento di tipo 3<sup>80</sup>.

### Gruppo di Microrganismi di rischio 3

*F. tularensis* appartiene al Gruppo di Rischio 3, è uno dei più potenti agenti patogeni noti nella medicina umana e suscita grande preoccupazione come agente di bioterrorismo<sup>81</sup>.

Procedure di laboratorio che generano aerosol infettivi devono essere condotte in una cabina sicurezza microbiologica<sup>71</sup>.

Fare riferimento alle linee guida sulla sicurezza nella manipolazione di tutti i microrganismi presentati in questa SMI.

Le seguenti linee guida devono essere integrate con le valutazioni del COSHH locale e la valutazione del rischio.

## 2 Prelievo del Campione

### 2.1 Tipo di Campione

Tampone faringeo, tampone faringeo posteriore, tampone nasofaringeo, lavaggi faringei, pus da aspirato, tampone orofaringeo, gargarismi gola

### 2.2 Tempo Ottimale e Metodo di Prelievo<sup>82</sup>

Per le condizioni di sicurezza fare riferimento alla Sezione 1.1



Prelevare i campioni prima della terapia antimicrobica se possibile<sup>82</sup>.

Se non altrimenti specificato, i tamponi per l'esame colturale per batteri e funghi dovrebbe essere inserito in un appropriato terreno di trasporto<sup>83-87</sup>.

I Tamponi faringei dovrebbero essere eseguiti nella zona tonsillare e/o nella faringe posteriore, evitando la lingua e ugola.

Il tampone faringeo non va eseguito se l'epiglottide è infiammata in quanto il campionamento può causare grave ostruzione respiratoria.

Raccogliere campioni diversi dai tamponi in appositi contenitori impermeabili con marchiatura CE inseriti in sacchetti di plastica sigillati.

## 2.3 Quantità Adeguato e Numero Appropriato di campioni<sup>82</sup>

Numero e frequenza di prelievo dei campioni dipendono dalle condizioni cliniche del paziente.

## 3 Trasporto e Conservazione del Campione<sup>62,63</sup>

---

Per considerazioni sulla sicurezza fare riferimento alla Sezione 1.1

I campioni devono essere trasportati e processati il più presto possibile<sup>82</sup>.

Se la procedura è ritardata, la refrigerazione è preferibile alla conservazione a temperatura ambiente<sup>82</sup>.

In teoria, la semina dei campioni per *N. gonorrhoeae* dovrebbe essere eseguita direttamente sul terreno di coltura al momento del prelievo e questo dovrebbero essere incubato senza indugio. Il tempo di trasporto dovrebbe essere il più breve possibile<sup>47</sup>.

## 4 Procedura/Processo sul Campione<sup>62,63</sup>

---

### 4.1 Selezione della Prova

N/D

### 4.2 Aspetto

N/D

### 4.3 Preparazione del Campione

Per considerazioni sulla sicurezza fare riferimento alla Sezione 1.2.

### 4.4 Microscopia

#### 4.4.1 Standard

Colorazione per microrganismo di Vincent se indicato clinicamente (fare riferimento a [TP 39 - Staining procedures](#)).

#### 4.4.2 Prove supplementari / Preparazione degli strisci

N/D

## 4.5 Coltura e Ricerca

Seminare ogni piastra con il tampone (fare riferimento a [Q 5 – Inoculation of Culture Media in Bacteriology](#)).

### 4.5.1 Terreni di coltura, condizioni e microrganismi

Aspetti clinici/ condizioni	Campione	Terreni standard	Incubazione			Letture colture	Microrganismo(i) ricercati <sup>‡</sup>
			Temp C°	Atmos	Tempo		
Faringite (Faringodinia) Epiglottidite Tonsillite Laringite	Tampone faringeo	Agar <sup>7*</sup> sangue*  <b>O</b> Agar selettivo Staph/Strep** 88,89	35 -37  35 - 37	Anaerobica  Aerobica	40-48 ore  ≥24 ore	≥48 ore	Streptococchi di gruppo A, C e G di Lancefield
Per queste situazioni aggiungere:							
Aspetti clinici/ condizioni	Campione	Terreni supplementari	Incubazione			Letture colture	Microrganismo(i) ricercati <sup>‡</sup>
			Temp C°	Atmos	Tempo		
Formazione di membrane o tonsilliti/faringiti membranose Viaggio all'estero in area ad alto rischio	Tampone faringeo  <b>O</b> Tampone nasofaringeo	Agar tellurito di Hoyle	35 -37	Aria	18-48 ore	giornaliera	<i>C. diphtheriae</i> e <i>C. ulcerans</i>
<i>S. aureus</i> portatore (MSSA)	Tampone faringeo	Agar sangue** Agar cromogeno <sup>90</sup>	35 -37	5 – 10% CO <sub>2</sub>	18-24 ore	≥18 ore	<i>S. aureus</i>
Accertamento per Clinica malattie genito urinarie (MGU), gonorrea, <i>N. meningitidis</i> caso o contatto	Tampone faringe posteriore  <b>O</b> Tampone nasofaringeo	Agar selettivo GC	35 -37	5 – 10% CO <sub>2</sub>	40 – 48 ore	≥ 40 ore	<i>N. gonorrhoeae</i> <i>N. meningitidis</i>
Fallimento terapeutico, e tonsillite ricorrente	Tampone faringeo	Agar sangue	35 -37	5 – 10% CO <sub>2</sub>	40-48 ore***	≥48 ore	<i>A. haemolyticum</i>
Epiglottite	Tampone faringeo	Agar cioccolato	35 -37	5 – 10% CO <sub>2</sub>	24 – 48 ore	giornaliera	<i>H. influenzae</i>
Diabete Immunosoppressi candidosi orale	Tampone faringeo <b>O</b> Tampone oro faringeo	Agar Sabouraud <b>O</b> Chromogen agar# <sup>91-93</sup>	35 -37	aria	40 – 48 ore	≥ 40 ore	Lieviti Muffe

Condizioni cliniche/condizioni	Terreni	opzionali	Incubazione			Lettura colture	Microorganismo(i) Ricercati
			Temp C°	Atmos	Tempo		
Faringodinia persistente o ascesso peritonsillare	Pus aspirato O Tampone faringeo	Agar anaerobi esigenti (AAE) con acido nalidixico e vancomicina	35 -37	Anaerobia	5-7 giorni	≥ 48 ore	<i>F. necrophorum</i> <sup>38</sup>
<p>Altri microrganismi per considerazioni – MRSA (<a href="#">B 29 - Investigation of Specimens for Screening for MRSA</a>),                      Possono essere considerate, anche se cause non frequenti di infezione faringee correlate, <i>Francisella tularensis</i> e <i>Yersinia enterocolitica</i>. <i>F. tularensis</i> è stata isolata da campioni orofaringei, lavaggi faringei, campioni di espettorato. e anche da aspirato gastrico a digiuno. E' stata solo occasionalmente isolata dal sangue<sup>42</sup>.                      Altri organismi anaerobi predominanti isolati in accessi peritonsillari sono <i>Prevotella</i>, <i>Porphyromonas</i> e specie <i>Peptostreptococcus</i><sup>58,59</sup>.</p> <p>* In alternativa, il sangue potrebbe anche essere incubato in 5-10% CO<sub>2</sub> a 35-37 per 18 – 24ore<sup>6,64</sup>                      ** Agar selettivo <i>Staphylococcus/Streptococcus</i> può essere utilizzato per streptococchi del gruppo di Lancefield e stafilococchi. Il periodo d'incubazione può influenzare il risultato della coltura faringea e quindi per una maggiore percentuale d'isolamento degli streptococchi del gruppo A di Lancefield, viene protratta l'incubazione delle piastre di coltura per 40-48 ore, che poi sono riesaminate<sup>64</sup>.                      *** Può essere estesa a 72 ore.                      # Vi è un'ampia gamma di terreni di coltura cromogeni commercialmente disponibile per l'isolamento di lieviti. Devono essere seguite le istruzioni del produttore<sup>91,92</sup>.                      ‡ Per la morfologia dei principali microrganismi bersaglio consultare le singole SMI per l'identificazione del microrganismo.</p>							

## 4.6 Identificazione

Per l'identificazione fare riferimento alle singole SMI.

### 4.6.1 Livello minimo di identificazione in laboratorio

<a href="#">C. diphtheriae</a>	livello specie; saggio /invio urgente al Lab di Riferimento
<a href="#">C. ulcerans</a>	livello specie; saggio/invio urgente al Lab Riferimento
<a href="#">H. influenzae</a>	livello specie; tipo b o no se epiglottide, invio al Lab di Rif
<a href="#">β haemolytic streptococci</a>	livello gruppo Lancefield
<a href="#">A. haemolyticum</a>	livello specie
<a href="#">N. gonorrhoeae</a>	livello specie
<a href="#">N. meningitidis</a>	livello specie
<a href="#">S. aureus</a>	livello specie
Lieviti	livello "lieviti"
<a href="#">Anaerobes</a>	livello specie
* Lieviti e funghi isolati da pazienti immunocompromessi di solito richiedono l'identificazione e il test di sensibilità.	

I microrganismi possono in seguito essere identificati se opportuno su indicazione clinica o epidemiologica.

**Nota:** Tutte le manipolazioni su isolati sospetti di *C. diphtheriae* che si ritiene possano generare aerosol devono essere eseguite in cabina di sicurezza.

Un medico microbiologo deve essere informato il più presto possibile di tutti gli isolati sospetti di *C. diphtheriae*, in modo che possa essere effettuata la valutazione dei rischi per un rapido invio per il test della tossina. Il test di tossigenicità è disponibile ed eseguito solo dal Respiratory and Vaccine Preventable Bacteria Reference Unit (RVPBRU) PHE Colindale.

#### 4.7 Prove di Densibilità agli Antimicrobici

Fare riferimento alle linee guida della [British Society for Antimicrobial Chemotherapy \(BSAC\)](#) e/o al [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing \(EUCAST\)](#).

#### 4.8 Invio per Ricerche per Epidemia

##### Difterite

Dal momento che in UK la difterite è una malattia soggetta a denuncia a causa della gestione della salute pubblica dei casi, dei contatti e delle epidemie, tutti i casi clinici sospetti devono essere comunicati immediatamente ai locali Public Health England Centres.

Gli isolati di *C. diphtheriae* per i quali le informazioni disponibili suggeriscono la diagnosi clinica di difterite dovrebbero essere notificati dai laboratori diagnostici per assicurare l'avvio urgente di procedure corrette e tutte questi isolati devono essere inviati al laboratorio nazionale di riferimento per le prove tossigenicità.

##### Infezione da Streptococco Gruppo A (GAS - Group A Streptococci)<sup>94</sup>

I clinici, i microbiologi e i Gruppi per tutela della salute (HPTS - health protection teams) dovrebbero essere consapevoli dei possibili aumenti della malattia invasiva e mantenere un alto indice di attenzione nei pazienti, come il riconoscimento precoce e il tempestivo inizio della terapia di supporto specifica che può essere salvavita. Gli isolati da malattia invasiva e quelli da cluster sospetti o epidemie dovrebbero essere inviati immediatamente al Respiratory and Vaccine Preventable Bacteria Reference Unit at Public Health England, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ. Per ulteriori informazioni, fare riferimento a <https://www.gov.uk/streptococcal-infections>.

#### 4.9 Invio ai Laboratori di Riferimento

Per informazioni sulle prove disponibili, tempi di risposta, procedure per il trasporto e altre richieste del laboratorio di riferimento, [click here for user manuals and request forms](#).

Microrganismi con resistenze insolite o inattese, o qualora sussista un problema clinico o di laboratorio, o anomalie che richiedano approfondimenti devono essere inviati agli appropriati laboratori di riferimento.

Contattare l'appropriato laboratorio nazionale di riferimento per informazioni sulle prove disponibili, tempi di consegna, procedure di trasporto ed eventuali altri richieste per l'invio del campione:

Inghilterra e Galles

<https://www.gov.uk/specialist-and-reference-microbiology-laboratory-tests-and-services>

Scozia

<http://www.hps.scot.nhs.uk/reflab/index.aspx>

Irlanda del Nord

<http://www.publichealth.hscni.net/directorate-public-health/health-protection>

## 5 Procedura di Refertazione

### 5.1 Microscopia

Colorazione per microrganismo di Vincent: refertare su riscontro del microrganismo di Vincent.

#### 5.1.1 Tempo referto di microscopia

Refertare i risultati dei microrganismi di Vincent il più presto possibile entro 24 ore dal ricevimento

### 5.2 Colture

#### Negative

“Streptococchi  $\beta$ -emolitici di gruppo A, C e G di Lancefield non isolati”.

“*Corynebacterium diphtheriae* non isolato”.

Riportare anche i risultati delle indagini supplementari.

#### Positive

Refertare i microrganismi isolati clinicamente significativi.

#### 5.2.1 Tempo di refertazione della coltura

Risultati clinicamente urgenti possono essere trasmessi per via telefonica o informatica precisando, se appropriato, che sarà emesso un successivo referto.

Referto scritto, 16 – 72 ore.

Ricerche supplementari, es. la prova di tossigenicità di *C. diphtheriae* deve essere emessa quando disponibile.

### 5.3 Prove di Sensibilità Antimicrobica

Refertare le sensibilità come clinicamente suggerito. Usare in modo prudente gli antibiotici secondo i protocolli locali e nazionali raccomandati

## 6 Notifica a PHE<sup>95,96</sup> o Equivalente<sup>18,97-100</sup>

Le Norme di Denuncia del 2010 rendono obbligatorio ai laboratori diagnostici di denunciare alla Public Health England (PHE) tutti i casi nei quali s'identificano gli agenti causali elencati nella Scheda 2 della Direttiva, Le denunce devono pervenire per scritto, su carta o per via elettronica, entro sette giorni. I casi urgenti devono essere notificati il più presto possibile verbalmente: si raccomanda entro le 24 ore. Questi stessi devono essere in seguito denunciati in forma scritta entro sette giorni.

Secondo la Notification Regulations il laboratorio ricevente la notifica è l'ufficio locale della PHE. Se il caso è già stato notificato da un professionista medico abilitato, al laboratorio diagnostico è ancora richiesta la denuncia del caso qualora si riscontrino evidenze d'infezione imputabili ad agenti causali soggetti a tale disposizione.

La denuncia secondo la Direttiva dell'Health Protection (Notification) Regulations 2010 non sostituisce l'informazione volontaria alla PHE. La maggior parte dei laboratori del NHS segnala spontaneamente al PHE gran parte delle diagnosi di laboratorio sostenute da vari agenti eziologici

e molte sezioni della PHE hanno definito accordi con i laboratori locali per segnalazioni urgenti di alcuni tipi d'infezione. Queste iniziative devono continuare.

**Nota:** La linea guida dell'Health Protection Legislation Guidance (2010) include la segnalazione per Human Immunodeficiency Virus HIV & Sexually Transmitted Infections STIs, Healthcare Associated Infections e HCAIs e Creutzfeldt–Jakob disease CJD da includere nel 'Notification Duties of Registered Medical Practitioners', e non al 'Notification Duties of Diagnostic Laboratories'.

<https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/about/our-governance#health-protection-regulations-2010>

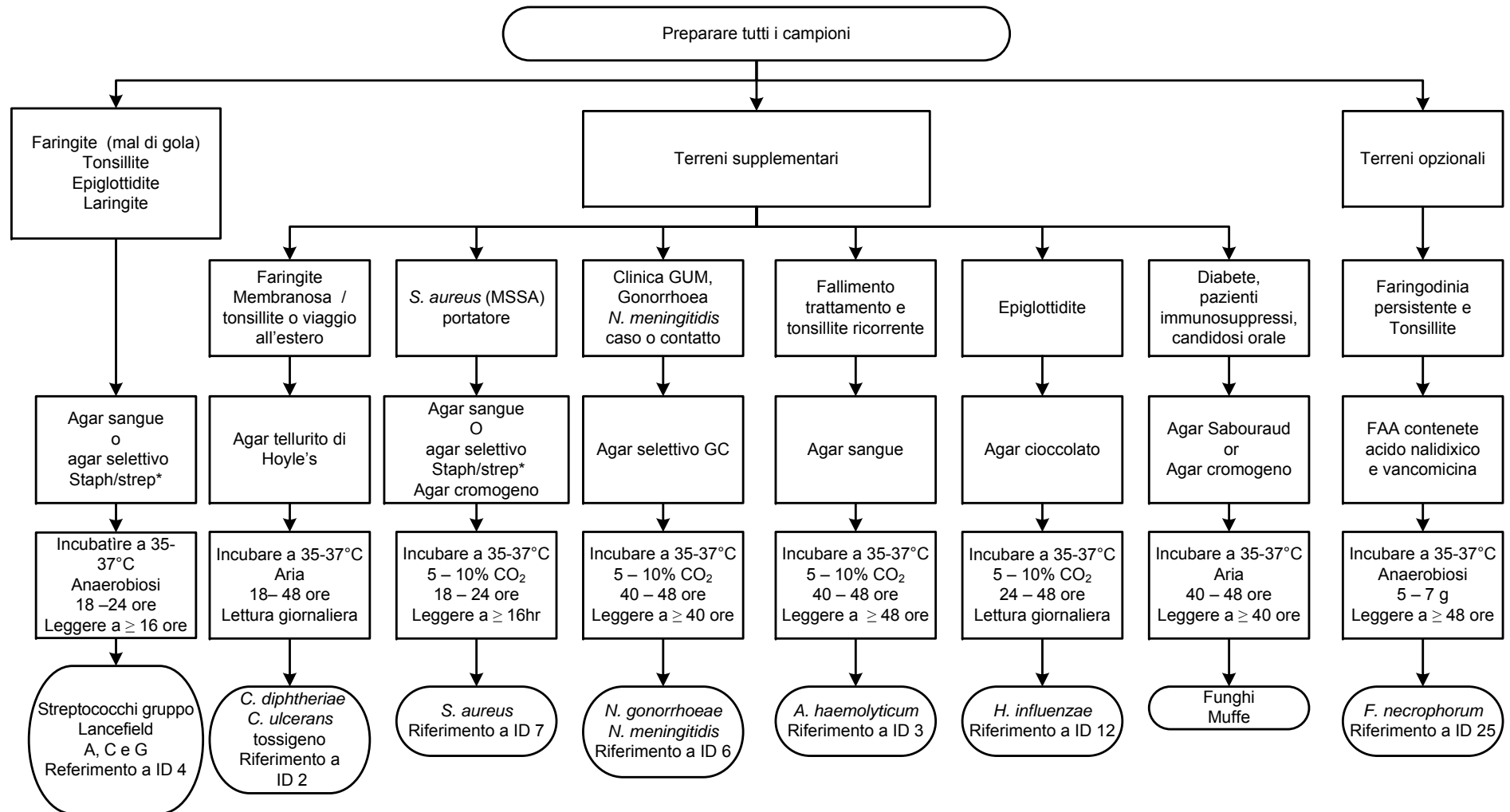
Esistono accordi diversi in [Scotland](#)<sup>97,98</sup>, [Wales](#)<sup>99</sup> e [Northern Ireland](#)<sup>100</sup>

Traduzione a cura di Roberto Rescaldani, già primario del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori – Monza.

Collaboratori: Roberto Rossetti, già Primario del Laboratorio di Microbiologia, Ospedale Civile di Pistoia ASL 3  
Monica Raggi, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza.

I testi originali e le traduzioni sono disponibili sul Web APSI – [www.apsi.it](http://www.apsi.it) - Webmaster Sergio Malandrin, Dirigente di primo livello del Laboratorio di Microbiologia e Virologia A.O. San Gerardo dei Tintori di Monza

## Appendice: Ricerca Correlata a Campioni Faringei



Gli agar selettivi Staphylococcus/Streptococcus possono essere usati per gli streptococchi del Gruppo di Lancefield

## Bibliografia

1. Rafei K, Lichenstein R. Airway infectious disease emergencies. *Pediatr Clin North Am* 2006;53:215-42.
2. Grief SN. Upper respiratory infections. *Prim Care* 2013;40:757-70.
3. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2012;55:1279-82.
4. Kujala GA, Doshi H, Brick JE. Rheumatic fever and poststreptococcal glomerulonephritis: a case report. *Arthritis Rheum* 1989;32:236-9.
5. Johnson DR, Stevens DL, Kaplan EL. Epidemiologic analysis of group A streptococcal serotypes associated with severe systemic infections, rheumatic fever, or uncomplicated pharyngitis. *J Infect Dis* 1992;166:374-82.
6. Turner JC, Hayden FG, Lobo MC, Ramirez CE, Murren D. Epidemiologic evidence for Lancefield group C beta-hemolytic streptococci as a cause of exudative pharyngitis in college students. *J Clin Microbiol* 1997;35:1-4.
7. Cimolai N, Elford RW, Bryan L, Anand C, Berger P. Do the beta-hemolytic non-group A streptococci cause pharyngitis?[comment]. [Review] [145 refs]. *Rev Infect Dis* 1988;10:587-601.
8. Fox K, Turner J, Fox A. Role of beta-hemolytic group C streptococci in pharyngitis: incidence and biochemical characteristics of *Streptococcus equisimilis* and *Streptococcus anginosus* in patients and healthy controls. *J Clin Microbiol* 1993;31:804-7.
9. Turner JC, Fox A, Fox K, Addy C, Garrison CZ, Herron B, et al. Role of group C beta-hemolytic streptococci in pharyngitis: epidemiologic study of clinical features associated with isolation of group C streptococci. *J Clin Microbiol* 1993;31:808-11.
10. Martin NJ, Kaplan EL, Gerber MA, Menegus MA, Randolph M, Bell K, et al. Comparison of epidemic and endemic group G streptococci by restriction enzyme analysis. *Journal of Clinical Microbiology* 1990;28:1881-6.
11. Efstratiou A. Pyogenic streptococci of Lancefield groups C and G as pathogens in man. *Soc Appl Bacteriol Symp Ser* 1997;26:72S-9S.
12. Efstratiou A, George RC. Laboratory guidelines for the diagnosis of infections caused by *Corynebacterium diphtheriae* and *C. ulcerans*. World Health Organization. *Commun Dis Public Health* 1999;2:250-7.
13. Efstratiou A, George RC, Begg NT. Non-toxigenic *Corynebacterium diphtheriae* var *gravis* in England.[comment]. *Lancet* 1993;341:1592-3.
14. Efstratiou A, Tiley SM, Sangrador A, Greenacre E, Cookson BD, Chen SC, et al. Invasive disease caused by multiple clones of *Corynebacterium diphtheriae*. *Clin Infect Dis* 1993;17:136.
15. De Zoysa A, Efstratiou A. Eighth International Meeting of the European Laboratory Working Group on Diphtheria and the Diphtheria Surveillance Network - June 2004: Progress is needed to sustain control of diphtheria in European Region. *Euro Surveill* 2004;9.
16. Karpathios T, Drakonaki S, Zervoudaki A, Coupari G, Fretzayas A, Kremastinos J, et al. *Arcanobacterium haemolyticum* in children with presumed streptococcal pharyngotonsillitis or scarlet fever. *J Pediatr* 1992;121:735-7.



17. Salisbury D, Ramsay M, Noakes K, editors. Immunisation against infectious disease 2006 - The Green Book. Updated 04 November 2013. 3rd ed. Great Britain: The Stationery Office; 2013. p. 1-514
18. Diphtheria Guidelines Working Group. *Public Health Control and Management of Diphtheria in England and Wales - Interim Guidelines*. Public Health England. 1-4-2014. p. 1-43
19. Bostock AD, Gilbert FR, Lewis D, Smith DC. *Corynebacterium ulcerans* infection associated with untreated milk. *J Infect* 1984;9:286-8.
20. Bernard K. The genus *Corynebacterium* and other medically relevant coryneform-like bacteria. *J Clin Microbiol* 2012;50:3152-8.
21. Hogg RA, Wessels J, Hart J, Efstratiou A, De ZA, Mann G, et al. Possible zoonotic transmission of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* from companion animals in a human case of fatal diphtheria. *Vet Rec* 2009;165:691-2.
22. De Zoysa A, Hawkey PM, Engler K, George R, Mann G, Reilly W, et al. Characterization of toxigenic *Corynebacterium ulcerans* strains isolated from humans and domestic cats in the United Kingdom. *J Clin Microbiol* 2005;43:4377-81.
23. Cerdeno-Tarraga AM, Efstratiou A, Dover LG, Holden MT, Pallen M, Bentley SD, et al. The complete genome sequence and analysis of *Corynebacterium diphtheriae* NCTC13129. *Nucleic Acids Res* 2003;31:6516-23.
24. Pappenheimer AM, Jr., Murphy JR. Studies on the molecular epidemiology of diphtheria. *Lancet* 1983;2:923-6.
25. Markina SS, Maksimova NM, Vitek CR, Bogatyreva EY, Monisov AA. Diphtheria in the Russian Federation in the 1990s. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 1:S27-S34.
26. Nekrassova LS, Chudnaya LM, Marievski VF, Oksiuk VG, Gladkaya E, Bortnitska II, et al. Epidemic diphtheria in Ukraine, 1991-1997. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 1:S35-S40.
27. Wagner KS, White JM, Neal S, Crowcroft NS, Kupreviciene N, Paberza R, et al. Screening for *Corynebacterium diphtheriae* and *Corynebacterium ulcerans* in patients with upper respiratory tract infections 2007-2008: a multicentre European study. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:519-25.
28. Wagner KS, White JM, Crowcroft NS, De MS, Mann G, Efstratiou A. Diphtheria in the United Kingdom, 1986-2008: the increasing role of *Corynebacterium ulcerans*. *Epidemiol Infect* 2010;138:1519-30.
29. Finegold S. Anaerobic Gram-Negative Rods: *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Bilophila*, *Sutterella*. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editors. *Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p. 1904-15.
30. Centor RM, Geiger P, Waites KB. *Fusobacterium necrophorum* bacteremic tonsillitis: 2 Cases and a review of the literature. *Anaerobe* 2010;16:626-8.
31. Wren M. Throat swabs: what are we missing? *The Biomedical Scientist* 2008;221-3.
32. Gaston DA, Zurowski SM. *Arcanobacterium haemolyticum* pharyngitis and exanthem. Three case reports and literature review. *Archiv Dermatol* 1996;132:61-4.
33. Cummings LA, Wu WK, Larson AM, Gavin SE, Fine JS, Coyle MB. Effects of media, atmosphere, and incubation time on colonial morphology of *Arcanobacterium haemolyticum*. *J Clin Microbiol* 1993;31:3223-6.

34. Abildgaard N, Haugaard L, Bendix K. Nonfatal total expulsion of the distal oesophagus due to invasive candida oesophagitis. *Scand J Infect Dis* 1993;25:153-6.
35. Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:54-5.
36. Andersen LI, Frederiksen HJ, Appleyard M. Prevalence of esophageal *Candida* colonization in a Danish population: special reference to esophageal symptoms, benign esophageal disorders, and pulmonary disease. *J Infect Dis* 1992;165:389-92.
37. Riordan T. Human Infection with *Fusobacterium necrophorum* (Necrobacillosis), with a focus on Lemierre's syndrome. *Clin Microbiol Rev* 2007;622-59.
38. Batty A, Wren MW, Gal M. *Fusobacterium necrophorum* as the cause of recurrent sore throat: comparison of isolates from persistent sore throat syndrome and Lemière's disease. *J Infect* 2005;51:299-306.
39. Aliyu SH, Marriott RK, Curran MD, Parmar S, Bentley N, Brown NM, et al. Real-time PCR investigation into the importance of *Fusobacterium necrophorum* as a cause of acute pharyngitis in general practice. *J Med Microbiol* 2004;53:1029-35.
40. Brown RT, Lossick JG, Mosure DJ, Smeltzer MP, Cromer BA. Pharyngeal gonorrhoea screening in adolescents: is it necessary? *Pediatrics* 1989;84:623-5.
41. Jones RM, Nicas M, Hubbard A, Sylvester MD, Reingold A. The Infectious Dose of *Francisella tularensis* (Tularemia). *Applied Biosafety* 2005;10:227-39.
42. Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003;21:361-73.
43. Rose FB, Camp CJ, Antes EJ. Family outbreak of fatal *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Am J Med* 1987;82:636-7.
44. Tacket CO, Davis BR, Carter GP, Randolph JF, Cohen ML. *Yersinia enterocolitica* pharyngitis. *Ann Intern Med* 1983;99:40-2.
45. Fenwick SG. Pharyngitis and infections with *Yersinia enterocolitica*. *N Z Med J* 1992;105:112.
46. Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control. PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1995;5:R189-R195.
47. Roberts J, Greenwood B, Stuart J. Sampling methods to detect carriage of *Neisseria meningitidis*; literature review. *Journal of Infection* 2009;58:103-7.
48. Esposito S, Zampiero A, Terranova L, Montinaro V, Peves RW, Scala A, et al. Comparison of posterior pharyngeal wall and nasopharyngeal swabbing as a means of detecting the carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:1129-33.
49. Kaczmarek EB, Cartwright KA. Control of meningococcal disease: guidance for microbiologists: CCDC. Consultant in Communicable Disease Control, England. *Communicable Disease Report CDR Review* 1995;5:R196-R198.
50. Cartwright KA, Jones DM. Value of throat swabs from index cases of meningococcal meningitis.[comment]. *J Clin Pathol* 1990;43:438.
51. Jewes L, Norman P, McKendrick MW. Value of throat swabs in meningococcal meningitis.[comment]. *J Clin Pathol* 1989;42:1229.

52. Sippel JE, Girgis NI. Throat culture from patients with meningococcal meningitis. *J Clin Pathol* 1990;43:610-1.
53. Marshall C, Spelman D. Is throat screening necessary to detect meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in patients upon admission to an intensive care unit? *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:3855.
54. Wagle A, Jones RM. Acute epiglottitis despite vaccination with haemophilus influenzae type b vaccine. *Paediatric Anaesthesia* 1999;9:549-50.
55. McVernon J, Slack MP, Ramsay ME. Changes in the epidemiology of epiglottitis following introduction of Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccines in England: a comparison of two data sources. *Epidemiol Infect* 2006;134:570-2.
56. Hsiao HJ, Huang YC, Hsia SH, Wu CT, Lin JJ. Clinical features of peritonsillar abscess in children. *Pediatr Neonatol* 2012;53:366-70.
57. Wang SM. Peritonsillar abscess: cool "hot potato". *Pediatr Neonatol* 2012;53:325-6.
58. Brook I. Anaerobic bacteria in upper respiratory tract and head and neck infections: microbiology and treatment. *Anaerobe* 2012;18:214-20.
59. Brook I. Microbiology and management of peritonsillar, retropharyngeal, and parapharyngeal abscesses. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:1545-50.
60. Liakos T, Kaye K, Rubin AD. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* laryngitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010;119:590-3.
61. Ahmed TF, Khandwala F, Abelson TI, Hicks DM, Richter JE, Milstein C, et al. Chronic laryngitis associated with gastroesophageal reflux: prospective assessment of differences in practice patterns between gastroenterologists and ENT physicians. *Am J Gastroenterol* 2006;101:470-8.
62. European Parliament. UK Standards for Microbiology Investigations (SMIs) use the term "CE marked leak proof container" to describe containers bearing the CE marking used for the collection and transport of clinical specimens. The requirements for specimen containers are given in the EU *in vitro* Diagnostic Medical Devices Directive (98/79/EC Annex 1 B 2.1) which states: "The design must allow easy handling and, where necessary, reduce as far as possible contamination of, and leakage from, the device during use and, in the case of specimen receptacles, the risk of contamination of the specimen. The manufacturing processes must be appropriate for these purposes".
63. Official Journal of the European Communities. Directive 98/79/EC of the European Parliament and of the Council of 27 October 1998 on *in vitro* diagnostic medical devices. 7-12-1998. p. 1-37.
64. Kellogg JA. Suitability of throat culture procedures for detection of group A streptococci and as reference standards for evaluation of streptococcal antigen detection kits. *J Clin Microbiol* 1990;28:165-9.
65. Health and Safety Executive. Safe use of pneumatic air tube transport systems for pathology specimens. 9/99.
66. Department for transport. Transport of Infectious Substances, 2011 Revision 5. 2011.
67. World Health Organization. Guidance on regulations for the Transport of Infectious Substances 2013-2014. 2012.
68. Home Office. Anti-terrorism, Crime and Security Act. 2001 (as amended).

69. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. The Approved List of Biological Agents. Health and Safety Executive. 2013. p. 1-32
70. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Infections at work: Controlling the risks. Her Majesty's Stationery Office. 2003.
71. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological agents: Managing the risks in laboratories and healthcare premises. Health and Safety Executive. 2005.
72. Advisory Committee on Dangerous Pathogens. Biological Agents: Managing the Risks in Laboratories and Healthcare Premises. Appendix 1.2 Transport of Infectious Substances - Revision. Health and Safety Executive. 2008.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Safe Work Practices in Human and Animal Medical Diagnostic Laboratories. MMWR Surveill Summ 2012;61:1-102.
74. Health and Safety Executive. Control of Substances Hazardous to Health Regulations. The Control of Substances Hazardous to Health Regulations 2002. 5th ed. HSE Books; 2002.
75. Health and Safety Executive. Five Steps to Risk Assessment: A Step by Step Guide to a Safer and Healthier Workplace. HSE Books. 2002.
76. Health and Safety Executive. A Guide to Risk Assessment Requirements: Common Provisions in Health and Safety Law. HSE Books. 2002.
77. Health Services Advisory Committee. Safe Working and the Prevention of Infection in Clinical Laboratories and Similar Facilities. HSE Books. 2003.
78. British Standards Institution (BSI). BS EN12469 - Biotechnology - performance criteria for microbiological safety cabinets. 2000.
79. British Standards Institution (BSI). BS 5726:2005 - Microbiological safety cabinets. Information to be supplied by the purchaser and to the vendor and to the installer, and siting and use of cabinets. Recommendations and guidance. 24-3-2005. p. 1-14
80. Jacobson JT, Orlob RB, Clayton JL. Infections acquired in clinical laboratories in Utah. Journal of Clinical Microbiology 1985;21:486-9.
81. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001;285:2763-73.
82. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, Richter SS, Gilligan PH, Thomson RB, Jr., et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clin Infect Dis 2013;57:e22-e121.
83. Rishmawi N, Ghneim R, Kattan R, Ghneim R, Zoughbi M, Abu-Diab A, et al. Survival of fastidious and nonfastidious aerobic bacteria in three bacterial transport swab systems. J Clin Microbiol 2007;45:1278-83.
84. Barber S, Lawson PJ, Grove DI. Evaluation of bacteriological transport swabs. Pathology 1998;30:179-82.
85. Van Horn KG, Audette CD, Sebeck D, Tucker KA. Comparison of the Copan ESwab system with two Amies agar swab transport systems for maintenance of microorganism viability. J Clin Microbiol 2008;46:1655-8.

86. Nys S, Vijgen S, Magerman K, Cartuyvels R. Comparison of Copan eSwab with the Copan Venturi Transystem for the quantitative survival of *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae* and *Candida albicans*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010;29:453-6.
87. Tano E, Melhus A. Evaluation of three swab transport systems for the maintenance of clinically important bacteria in simulated mono- and polymicrobial samples. APMIS 2011;119:198-203.
88. Petts DN. Colistin-oxolinic acid-blood agar: a new selective medium for streptococci. J Clin Microbiol 1984;19:4-7.
89. Dierksen KP, Tagg JR. Haemolysin-deficient variants of *Streptococcus pyogenes* and *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* may be overlooked as aetiological agents of pharyngitis. J Med Microbiol 2000;49:811-6.
90. Diederer BM, van Leest CM, van D, I, Willemse P, van Keulen PH, Kluytmans JA. Evaluation of *S. aureus* ID, a chromogenic agar medium for the detection of *Staphylococcus aureus*. Infection 2006;34:95-7.
91. Murray CK, Beckius ML, Green JA, Hospenthal DR. Use of chromogenic medium in the isolation of yeasts from clinical specimens. J Med Microbiol 2005;54:981-5.
92. Perry JD, Freydiere AM. The application of chromogenic media in clinical microbiology. J Appl Microbiol 2007;103:2046-55.
93. Willinger B, Hillowoth C, Selitsch B, Manafi M. Performance of *Candida* ID, a New Chromogenic Medium for Presumptive Identification of *Candida* Species, in Comparison to CHROMagar *Candida*. Journal of Clinical Microbiology 2001;39:3793-5.
94. Group A streptococcal infections: seasonal activity, 2013/14. Health Protection Report 2014;8.
95. Public Health England. Laboratory Reporting to Public Health England: A Guide for Diagnostic Laboratories. 2013. p. 1-37.
96. Department of Health. Health Protection Legislation (England) Guidance. 2010. p. 1-112.
97. Scottish Government. Public Health (Scotland) Act. 2008 (as amended).
98. Scottish Government. Public Health etc. (Scotland) Act 2008. Implementation of Part 2: Notifiable Diseases, Organisms and Health Risk States. 2009.
99. The Welsh Assembly Government. Health Protection Legislation (Wales) Guidance. 2010.
100. Home Office. Public Health Act (Northern Ireland) 1967 Chapter 36. 1967 (as amended).