



10

No. 10
Edito dalla
Società Italiana di
Medicina Tropicale
e Salute Globale
(SIMET)

**Quaderni della
Società Italiana di
Medicina Tropicale e
Salute Globale
Malattia di Chagas**



Prefazione

La malattia di Chagas, o tripanosomiasi americana, è stata sempre considerata una patologia esotica e molto rara nel nostro paese, e pochissimi professionisti del campo biomedico possono vantare un'esperienza nella sua gestione. Il fatto che la malattia tenda ad essere per lungo tempo asintomatica e nelle sue fasi avanzate caratterizzata da sintomi e reperti aspecifici l'ha resa negletta tra le patologie neglette. La sua rarità ed il fatto che sia una malattia caratteristica della povertà la rendono ulteriormente negletta sia per l'agenda politica, che per la ricerca, che per l'industria farmaceutica.

Tuttavia, la malattia è assai diffusa in Centro e Sud America (21 Paesi, tra cui Bolivia, Perù, Argentina, Brasile), e la crescente immigrazione dall'America Latina (l'Italia è il secondo paese europeo per numero di cittadini di origine latino-americana, dopo la Spagna, e già nel 2009 erano stimati tra 5000 e 12000 casi di infezione presenti nel nostro Paese) fa sì che l'incontrarla non sia più un evento così raro. Si può ipotizzare che si possa diffondere nel nostro Paese anche in assenza dello specifico vettore, tramite trasfusioni, trapianti d'organo e tramite la via verticale. Questo fatto, insieme alla sua storia naturale, permette di ipotizzare che diventi un significativo problema di sanità pubblica, con prevedibili alti costi sia in termini economici diretti (assistenza specialistica, terapia, trapianti d'organo) che indiretti (perdita di capacità produttiva, disabilità, mortalità).

A circa due anni di distanza dall'uscita dei primi due "QUADERNI SIMET" sulle Malattie Tropicali Neglette (Strongiloidosi e Schistosomiasi) ed a poche settimane dalla pubblicazione di un terzo quaderno sulla Leishmaniosi, la SIMET si accinge a completare l'opera programmata, pubblicando i frutti di un corposo lavoro, durato diversi anni, di raccolta delle indicazioni per la gestione della tripanosomiasi americana in area non endemica.

Il lavoro è frutto delle ricerche dei maggiori esperti italiani di questa patologia, e di una accurata discussione delle conclusioni e delle raccomandazioni all'interno del gruppo e con alcuni esperti esterni di particolare valore. Il documento e le sue raccomandazioni hanno ricevuto l'adesione di diverse Società Scientifiche Nazionali, quali la Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), la Società Italiana di Parassitologia (SOIPA), il Comitato di studio della parassitologia (CoSP) dell'Associazione dei Microbiologi clinici Italiani (AMCLI), la Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), la Società Italiana di Cardiologia (SIC), la Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), la Società Italiana di Ginecologia (SIGO). Questo è motivo di particolare soddisfazione e di orgoglio per me personalmente e per tutta la SIMET.

Le quattro patologie che sono state affrontate in questi anni rientrano nell'elenco delle Malattie tropicali Neglette, costituito da 21 malattie di origine parassitaria, batterica, virale, micotica o tossinica e ricono-

sciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Si tratta di patologie trascurate dalla scienza, dalla ricerca, dall'agenda politica internazionale e dal mondo produttivo specie farmaceutico, e che colpiscono in modo particolare strati poveri delle popolazioni residenti sia in area tropicale che temperata.

Le Malattie Tropicali Neglette sono uno degli argomenti su cui la nostra Società di è spesa maggiormente, partecipando a iniziative locali e nazionali (Giornata Mondiale delle Malattie tropicali neglette, illuminazione dei monumenti nazionali) e contribuendo alla nascita di reti collaborative su questo argomento, quali l'Italian Network on NTD (IN-NTD) e la Youth NTDs Initiative (Y-NTDS). La pubblicazione del presente quaderno è un ulteriore passo in questa direzione.

L'obiettivo finale è favorire un movimento di opinione, sia nella comunità scientifica che nella società Civile, che possa rendere queste patologie un po' meno dimenticate, ed anche smuovere i canali della politica e della burocrazia per facilitare la diagnosi e la terapia di queste patologie, e alla fine l'assistenza ai pazienti che ne sono o ne possono essere portatori.

Nonostante le molte iniziative che si stanno celebrando nel mondo per rendere queste malattie un po' meno dimenticate, ancora oggi anche in Italia vi sono grossi problemi nella loro gestione.

Pur trattandosi di patologie relativamente frequenti, gli accertamenti diagnostici sono eseguiti in pochi laboratori in centri specializzati facilmente accessibili solo da parte dei sanitari che si occupano di NTDs, ma più difficilmente accessibili ai medici di base, ai centri periferici, ai centri clinici del terzo settore e del privato. Molti di questi esami non sono neppure inclusi nel "tariffario delle prestazioni specialistiche" e quindi non sono richiedibili a carico del SSN.

Una volta fatta la diagnosi, anche l'accesso alla terapia risulta problematico: infatti la maggioranza delle NTDs è costituita da malattie parassitarie, per le quali in Italia non è in commercio un farmaco utile: gli stessi farmaci per la malattia di Chagas, benznidazolo e nifurtimox, non sono in commercio in Europa e possono essere ottenuti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, in modica quantità e non senza difficoltà burocratiche.

Naturalmente il peso di questi problemi grava sui pazienti che hanno difficoltà di accesso alla diagnosi, e spesso impossibilità di ricevere un trattamento. Questo fatto è aggravato dallo stato di debolezza sociale ed economica che caratterizza molti dei portatori di NTDs.

Il terzo problema è la necessità di formazione specifica del personale sanitario sia territoriale che ospedaliero, e di informazione della popolazione appartenente ai gruppi a rischio.

La Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale si propone dunque come portavoce di esigenze scientifiche che richiedono decisioni politiche quali:

- Inserire i test diagnostici per le NTDs nei tariffari regionali e promuovere campagne di screening in popolazioni a rischio
- Registrare e rendere commerciabili in Italia i farmaci "orfani"
- Realizzare iniziative formative e di ricerca in questo ambito, per rendere queste patologie meno sconosciute e dimenticate.

In questo ambito si inserisce il presente ed impegnativo lavoro, che costituirà uno strumento di lavoro pratico e facilmente accessibile a tutti i professionisti sanitari coinvolti riempiendo un pesante vuoto di indicazioni alla gestione della malattia di Chagas. A Michele Spinicci e Alessandro Bartoloni e al gruppo di lavoro va il ringraziamento di tutti coloro che hanno o avranno l'occasione di lavorare su questa patologia.

Prof. Guido Calleri
Presidente, Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)



10

Quaderni della
Società Italiana di
Medicina Tropicale
e Salute Globale
Malattia di Chagas

No. 10
Edito dalla
Società Italiana di
Medicina Tropicale
e Salute Globale
(SIMET)

Sommario

I. **Note metodologiche** 5

II. **Panel** 6

III. **Introduzione** 8

IV. **Definizioni** 10

V. **Area endemica** 11

1. **Screening** 12

Chi sottoporre a screening? 12

Quali strategie di screening della malattia di Chagas nelle comunità di migranti dell'America Latina? 15

2. **Diagnosi** 18

2.1 **Diagnostica clinica** 18

Quali sono i segni e sintomi clinici che possono far sospettare la malattia di Chagas in fase acuta? 18

Quali sono i segni e sintomi clinici che possono far sospettare la malattia di Chagas in fase cronica? 19

2.2 **Diagnostica laboratoristica** 21

Quali sono i test di laboratorio nella diagnosi di infezione acuta (recente, riacutizzata o congenita) da *T. cruzi*? 21

Quali sono i test di laboratorio nella diagnosi di infezione cronica (determinata o indeterminata) da *T. cruzi*? 22

Quali sono i test di laboratorio per lo screening di malattia di Chagas, nei donatori di sangue/emoderivati e nei donatori di organo solido e cellule staminali emopoietiche a rischio per infezione da *T. cruzi*? 23

Quali sono i test di laboratorio utili nel follow up del paziente sottoposto a trattamento per infezione da *T. cruzi*? 23

2.3 **Diagnostica strumentale** 24

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas acuta? 24

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas cronica indeterminata? 24

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas cronica sintomatica?	25
3. Terapia	28
Per chi è indicato il trattamento tripanocida?	28
Qual è il trattamento tripanocida della malattia di Chagas acuta e cronica?	29
3.1 Benznidazolo	30
3.2 Nifurtimox	31
4. Trattamento delle complicanze	34
4.1 Complicanze cardiache	34
Qual è il trattamento della disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagasica?	34
Qual è il trattamento delle aritmie cardiache nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagasica?	36
Come si previene il rischio tromboembolico nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagasica?	37
4.2 Complicanze gastrointestinali	37
Qual è la gestione del megaesofago e della acalasia secondaria?	38
Qual è la gestione del megacolon?	39
5. Follow Up	40
Qual è il follow up per il paziente in corso di terapia tripanocida?	40
Qual è il follow up per il paziente con malattia di Chagas al termine del trattamento?	41
Qual è il follow up per il paziente con malattia di Chagas non sottoposta a trattamento?	42
6. Popolazioni speciali	43
6.1 Donna in gravidanza	43
Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas in gravidanza e/o allattamento?	43
6.2 Malattia di Chagas congenita	47
Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas congenita?	47
6.3 Ospite immunocompromesso	49
Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas nel paziente immunodepresso?	49
7. Prevenzione, Sorveglianza E Controllo	54
I viaggiatori dovrebbero essere informati sugli strumenti di prevenzione dell'infezione?	54
Dovrebbe essere notificato ogni caso di malattia di Chagas?	54
8. Appendice	56
9. Bibliografia	66

Note metodologiche

La Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET) ha identificato tra i suoi membri un gruppo di redazione costituito da esperti nella diagnosi e nella gestione clinica della malattia di Chagas. A partire da settembre 2023 il gruppo di redazione si è riunito regolarmente in incontri virtuali per il coordinamento e la discussione delle fasi di avanzamento del documento. Durante il primo incontro sono stati formati dei sottogruppi, ciascuno responsabile della ricerca bibliografica e dello sviluppo di raccomandazioni in aree specifiche della malattia di Chagas: screening, diagnosi, trattamento (incluso popolazioni speciali come le donne in gravidanza, i neonati e gli immunodepressi), gestione delle complicanze, follow-up e prevenzione. Per ogni ambito, sono stati formulati dei quesiti clinici per orientare la ricerca bibliografica nella letteratura internazionale (motore di ricerca Medline, linee guida nazionali e internazionali e documenti di indirizzo già esistenti) e guidare la stesura delle raccomandazioni. Le raccomandazioni formulate dal gruppo di redazione sono state sottoposte ad un processo di validazione esterna secondo metodica Delphi da parte di un panel di 10 esperti, selezionati tra professionisti nazionali con esperienza nel campo della malattia di Chagas. I membri del panel hanno partecipato a 3 round di valutazione e commenti, esprimendo il proprio accordo al contenuto di ciascuna raccomandazione con un punteggio da 1 a 5 (1 =completamente in disaccordo; 2=parzialmente in disaccordo; 3=né in accordo né in disaccordo; 4=parzialmente d'accordo; 5=completamente d'accordo) e quando ritenuto necessario con commenti aperti. Due moderatori appartenenti al gruppo di redazione hanno gestito i giudizi ricevuti da parte del panel di esperti, mantenendosi in cieco rispetto agli autori dei commenti. Sono state accettate le raccomandazioni che abbiano raggiunto una percentuale $\geq 80\%$ di valutazioni positive (punteggio 4-5) da parte del panel di esperti. Il documento prodotto dal gruppo di lavoro è stato sottoposto alla revisione dei rappresentanti di 10 società scientifiche che hanno espresso il proprio endorsement al testo e alle raccomandazioni in esso contenute, quali:

- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)
- Società Italiana di Parassitologia (SOIPA)
- Comitato di studio della parassitologia (CoSP) dell'Associazione dei Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)
- Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP)
- Società Italiana di Pediatria (SIP)
- Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE)
- Società Italiana di Cardiologia (SIC)
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)
- Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG)
- Network Italiano per le Malattie Tropicali Neglette (IN-NTD)

Panel

Coordinatore

Dott. Michele Spinicci
*Università degli studi di Firenze; Azienda Ospedaliero
Universitaria Careggi, Firenze*

Gruppo di redazione SIMET

Dott.ssa Anna Barbiero
Università degli studi di Firenze

Dott.ssa Annarita Botta
*Azienda Ospedaliera “Dei Colli” - A.O.R.N. Monaldi,
Cotugno, Napoli*

Dott.ssa Agnese Comelli
Medici Senza Frontiere Belgio

Dott. Guido Calleri
Ospedale Amedeo Di Savoia, Torino

Dott.ssa Giuseppina De Iaco
*Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale
Policlinico di Bari*

Dott.ssa Maria Letizia Giancola
*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro
Spallanzani”, Roma*

Prof.ssa Valentina Mangano
Università di Pisa

Dott.ssa Rosalia Marrone
*Istituto Nazionale per la promozione della salute delle
popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie
della Povertà (INMP), Roma*

Dott. Marco Prato
Ospedale San Jacopo, Pistoia

Dott.ssa Paola Rodari
*IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar,
Verona*

Dott. Salvatore Scarso
*IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar,
Verona*

Dott.ssa Serena Venturelli
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Prof. Lorenzo Zammarchi
*Università degli studi di Firenze; Azienda Ospedaliero
Universitaria Careggi, Firenze*

Panel di esperti per la validazione delle raccomandazioni con metodo Delphi

Dott. Andrea Anghoben
*IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar,
Verona*

Dott.ssa Mariella Anselmi
*Centro de Epidemiología Comunitaria y Medicina
Tropical, Ecuador*

Prof. Spinello Antinori
*Università degli studi di Milano; ASST Fatebenefratelli-
Sacco, Milano*

Prof. Alessandro Bartoloni
*Università degli studi di Firenze; Azienda Ospedaliero
Universitaria Careggi, Firenze*

Prof. Fabrizio Bruschi
*Italian Network for Neglected Tropical Diseases
(IN-NTD)*

Prof. Antonio Cascio
*Università di Palermo; Azienda Ospedaliero
Universitaria Policlinico “P. Giaccone”, Palermo*

Dott.ssa Trentina Di Muccio
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Prof.ssa Simona Gabrielli
Università di Roma Sapienza

Dott. Emanuele Nicastrì
*Istituto Nazionale per le Malattie Infettive “Lazzaro
Spallanzani”, Roma*

Dott. Annibale Raglio
Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Con il contributo e la revisione

Società Scientifiche

Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT)

Dott. Roberto Parrella

*Comitato di studio della parassitologia (CoSP)
dell'Associazione dei Microbiologi clinici italiani
(AMCLI)*

Dott. Annibale Raglio

Società Italiana di Parassitologia (SoIPa)

Prof.ssa Valentina Mangano

Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP)

Dott. Andrea Lo Vecchio

Società Italiana di Pediatria (SIP)

Dott.ssa Leila Bianchi

*Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia
Digestiva (SIGE)*

Prof. Andrea Galli

*Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie
(SIMG)*

Dott. Ignazio Grattagliano

Società Italiana di Cardiologia (SIC)

Prof. Iacopo Olivotto

Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO)

Prof.ssa Antonella Vimercati, Dott. Claudio Crescini

Esperti

Prof. Paolo Antonio Grossi

*Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli
studi dell'Insubria*

Introduzione

La malattia di Chagas, nota anche come tripanosomiasi americana, è una zoonosi causata dal protozoo *Trypanosoma cruzi*. La malattia deve il nome al medico brasiliano Carlos Chagas che nei primi anni del XX secolo descrisse nell'arco di pochi mesi il quadro clinico dell'infezione, l'agente eziologico e il vettore responsabile della trasmissione.

La trasmissione vettoriale di *T. cruzi* avviene attraverso il contatto con le deiezioni di insetti ematofagi appartenenti alla sottofamiglia delle *Triatominae* (famiglia *Reduviidae*). Oltre alla via vettoriale, *T. cruzi* può essere trasmesso:

- per via verticale (da madre a figlio) durante la gravidanza o il parto,
- per via orale, in seguito al consumo di cibo o bevande contaminati,
- mediante trasfusione di sangue, trapianto di organo solido o cellule staminali emopoietiche (HSC) da donatori infetti,
- raramente come conseguenza di incidenti di laboratorio.

Ad oggi circa 75 milioni di persone vivono in aree a rischio di trasmissione, in 21 Paesi considerati endemici per malattia di Chagas nelle Americhe. Secondo le stime preliminari riportate nel *Global report on neglected tropical diseases 2024* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nell'anno 2019 nelle Americhe si sono verificati 25000 nuovi casi dovuti a trasmissione vettoriale e 8000 nuove infezioni congenite, che si aggiungono ai 4,5 milioni di persone con infezione cronica da *T. cruzi* (WHO, 2024; Cucunubá et al., 2024).

Grazie ai programmi di controllo intergovernativi regionali lanciati negli anni '90, tra cui l'Iniziativa del Cono Sud (1991), l'Iniziativa del Patto Andino e l'Iniziativa dell'America Centrale (1997), la trasmissione vettoriale dovuta al vettore principale, *Triatoma infestans*, è stata interrotta in Uruguay, Cile, Brasile, Paraguay orientale e in alcune province dell'Argentina. Oggi, il burden di nuove infezioni correlate alla presenza vettoriale si concentra prevalentemente in tre aree: la frontiera tra El Salvador e Guatemala, la regione del Gran Chaco (che copre parti di Brasile, Argentina, Stato Plurinazionale di Bolivia e Paraguay), e il bacino dell'Amazzonia, dove si registrano frequenti focolai di trasmissione orale di origine alimentare con tassi di mortalità elevati.

Tuttavia, date le sue caratteristiche di infezione cronica latente e il costante incremento delle popolazioni mobili a livello globale, la malattia di Chagas può essere considerata oggi una sfida di salute pubblica anche in molte aree non endemiche, tra cui Stati Uniti, Canada, molti Paesi europei e alcuni Paesi del Pacifico occidentale. Dati recenti basati sul numero di stranieri provenienti da Paesi endemici e sulle rispettive prevalenze di malattia di Chagas nei Paesi di origine, stimano che siano presenti sul territorio

italiano tra 3268 e 5015 soggetti con infezione cronica da *T. cruzi* (Campolmi et al., 2021). È stato inoltre stimato che la prevalenza di infezioni congenite tra i nati da madri provenienti da Paesi endemici sia di 1:1670, ben superiore a quella di alcune malattie metaboliche rare incluse per legge nello screening neonatale fin dall'inizio degli anni '90 (Zammarchi et al., 2021). In Italia, al pari degli altri Paesi non endemici, il tasso di sottodiagnosi sia per le infezioni croniche che per quelle congenite è tuttora altissimo, precludendo ai soggetti infetti la possibilità di ricevere un trattamento adeguato, particolarmente importante nel caso dei neonati, ed esponendoli pertanto al rischio di sviluppare le complicanze croniche della malattia. Inoltre, l'accesso sempre maggiore di soggetti migranti a terapie immunosoppressive e/o a procedure trapiantologiche incrementa il rischio di riattivazione di infezioni croniche, con conseguenze potenzialmente letali.

In questo contesto, anche in un Paese non endemico come l'Italia, un miglioramento di conoscenza e consapevolezza riguardo alla malattia di Chagas è necessario ed urgente. Questo documento propone raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche attualmente disponibili in letteratura, al fine di fornire un modello uniforme di gestione - incluso screening, diagnosi, trattamento, follow-up e prevenzione - dei soggetti a rischio di infezione da infezione da *T. cruzi* o con malattia di Chagas, con l'ambizione di contribuire alla *road map* dell'OMS che dovrebbe portare all'interruzione della trasmissione della malattia di Chagas a livello globale entro il 2030.

Definizioni

Malattia di Chagas, fase acuta

Periodo di circa 8 settimane successivo all'infezione da *T. cruzi*, caratterizzato da alti livelli di parassitemia circolante rilevabili mediante tecniche emoscopiche.

Malattia di Chagas, fase cronica

Periodo che inizia 60-90 giorni dopo l'infezione iniziale da *T. cruzi* e, in assenza di un trattamento efficace, dura per il resto della vita dell'individuo. Caratterizzato da livelli molto bassi di parassitemia circolante normalmente non rilevabili mediante tecniche emoscopiche.

Malattia di Chagas cronica indeterminata

Infezione cronica da *T. cruzi* senza segni e/o sintomi compatibili con una malattia chagastica cardiaca e/o digestiva.

Malattia di Chagas cronica determinata

Infezione cronica da *T. cruzi* con segni e/o sintomi compatibili con una malattia cardiaca o digestiva chagastica.

Malattia di Chagas riattivata

Quadro clinico acuto determinato dalla recrudescenza di parassitemia che si verifica quando un soggetto con infezione cronica da *T. cruzi* va incontro a immunosoppressione.

Malattia di Chagas congenita

Si considera un caso di malattia di Chagas congenita quello in cui un neonato nasce da una madre con infezione da *T. cruzi*, e 1) la presenza dei parassiti di *T. cruzi* è confermata alla nascita, o 2) quando è confermata la presenza di parassiti o anticorpi di origine non materna dopo la nascita, escludendo la possibilità di una precedente infezione per via vettoriale o trasfusionale.

Fonti:

CDC. Chagas Disease: What U.S. Clinicians Need to Know - Glossary. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/parasites/cme/chagas/glossary.html>

Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(10):e1250

Area Endemica



La malattia di Chagas è endemica in 21 paesi continentali dell'America Latina (<https://iris.who.int/handle/10665/338565>). La lista dei 21 paesi endemici con le rispettive prevalenze è riportata in **Tabella 1**

Tabella 1. Lista dei 21 paesi endemici con le rispettive prevalenze per 100 abitanti. *Fonte: WHO. Integrating neglected tropical diseases into global health and development: fourth WHO report on neglected tropical diseases. World Health Organization; Geneva: 2017.*

Paese	Prevalenza stimata di infezioni da <i>T. cruzi</i> (per 100 abitanti)
Argentina	3.640
Belize	0.330
Bolivia (Stato Plurinazionale)	6.104
Brasile	0.03
Cile	0.699
Colombia	0.956
Costa Rica	0.169
Ecuador	1.379
El Salvador	1.297
Guyana Francese	0.838
Guatemala	1.230
Guyana	0.838
Honduras	0.917
Messico	0.779
Nicaragua	0.552
Panama	0.515
Paraguay	2.130
Perù	0.439
Suriname	0.838
Uruguay	0.237
Venezuela (Repubblica Bolivariana)	0.710

Screening

Chi sottoporre a screening?

In Italia lo screening è raccomandato da linee guida nazionali o decreti ministeriali in tre contesti:

- donazione d'organo solido o HSC
- donazione di sangue ed emocomponenti
- trasmissione materno-infantile

In accordo con le linee guida del Centro Nazionale Trapianti, viene raccomandato lo screening sierologico per i potenziali donatori nati in / che abbiano vissuto per periodi prolungati in / che siano nati da madre originaria di uno dei Paesi dove la malattia di Chagas è endemica (“Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive”, www.trapianti.salute.gov.it).



Nel contesto della donazione di emocomponenti (comprese le cellule staminali emopoietiche) la normativa italiana riporta che (i) i soggetti nati (o con madre nata) in Paesi dove la malattia è endemica, (ii) che siano stati trasfusi in tali Paesi, o (iii) che hanno viaggiato in aree a rischio (rurali) e soggiornato in condizioni ambientali favorevoli all'infezione (camping, trekking) possono essere ammessi alla donazione solo in presenza di un test per anticorpi anti- *T. cruzi* negativo (“Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti”, www.gazzettaufficiale.it).



Le linee guida nazionali inerenti la gravidanza fisiologica aggiornate nel 2023 hanno introdotto la raccomandazione allo screening sierologico dell'infezione da *T. cruzi* per tutte le donne in gravidanza a rischio di infezione, nel primo trimestre o comunque alla prima visita prenatale nel caso sia effettuata successivamente, intendendo a rischio le donne nate in e/o con madre proveniente da e/o che abbiano risieduto (>6 mesi) o che abbiano ricevuto trasfusioni in uno dei 21 Paesi endemici (Istituto Superiore di Sanità, 2023).

A livello internazionale, i Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi raccomandano le stesse indicazioni allo screening: (i) nel contesto del trapianto d'organo, (ii) della donazione di sangue ed emoderivati e (iii) per interrompere la trasmissione materno-infantile.

Le raccomandazioni OMS per la prevenzione del Chagas congenito pubblicate nel 2019 ampliano la precedente indicazione, in cui veniva riportato di sottoporre a screening le donne in gravidanza, e propongono di estendere lo screening a tutte le ragazze in età pre-concezionale, le donne in età fertile, i neonati da madre infetta e tutti i loro fratelli/sorelle e familiari a rischio, allo scopo di raggiungere l'eliminazione della trasmissione congenita di *T. cruzi* (Carlier et al., 2019).

In merito alla popolazione migrante da area endemica al di fuori delle suddette categorie, le ultime linee guida nazionali ed europee non si esprimono in merito allo screening per la malattia di Chagas (Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà, 2017; ECDC, 2018). Solo poche raccomandazioni pubblicate da società scientifiche o gruppi di esperti suggeriscono lo screening sierologico dell'infezione da *T. cruzi* in soggetti al di fuori dei contesti sopra citati. Un articolo pubblicato dall'US Chagas Diagnostic Working Group nel 2022 raccomanda l'inclusione nello screening di tutti i soggetti nati o vissuti per almeno 6 mesi in area endemica e i familiari di soggetti con infezione nota (Forsyth et al., 2022). In Europa, le linee guida pubblicate dalla Società Spagnola di Malattie Infettive e Microbiologia Clinica nel 2020 indicano di offrire lo screening a soggetti immunodepressi e/o a rischio di immunodepressione che provengono da area endemica o le cui madri provengono da area endemica. Inoltre, suggeriscono la possibilità di includere nello screening sierologico i soggetti asintomatici provenienti da area endemica solo dopo consenso informato del paziente. Tale indicazione implica, secondo gli autori, la necessità di fornire al soggetto tutte le informazioni in merito alla malattia, ai benefici attesi dal trattamento (limitati in caso di infezione cronica) nonché gli effetti secondari (Velasco et al., 2020). Anche le raccomandazioni congiunte delle società italiane e spagnole di Medicina Tropicale (SIMET e SEMTSI) e Reumatologia (SIR e SER) indicano lo screening per malattia di Chagas in tutti i soggetti con criterio di rischio epidemiologico (nati in/ con madre originaria da /trasfusi in paesi endemici per malattia di Chagas) candidati a terapia immunosoppressiva con farmaci biologici (Bartalesi et al., 2017)

Al fine di discutere la possibilità di includere i migranti nelle raccomandazioni nazionali sullo screening per la malattia di Chagas è importante evidenziare alcuni elementi:

Rilevanza clinica ed epidemiologica della diagnosi e trattamento.

L'Italia è il secondo Paese europeo, dopo la Spagna, per numero di migranti latino-americani e per numero stimato di persone con malattia di Chagas. Inoltre, la migrazione dall'America Latina all'Italia è in aumento e coinvolge soprattutto migranti di sesso femminile (Dossier Statistico Immigrazione, 2021). È stimato che circa il 30% dei soggetti con infezione possa sviluppare una patologia cardiaca sintomatica con gravi conseguenze sullo stato di salute sia in termini di morbosità che di mortalità. Tale evoluzione può essere limitata tramite la somministrazione della terapia antiparassitaria nelle fasi precoci dell'infezione, in misura maggiore quanto più giovane è il soggetto che la riceve. In particolare, l'identificazione e il trattamento precoce dei bambini nati da madre infetta garantisce un elevato tasso di cura (vedi **paragrafo 6.2 Malattia di Chagas congenita**). Inoltre, lo screening e il trattamento conseguente riduce il rischio di riattivazione in caso di necessità di trattamenti immunosoppressivi, infezione da HIV e, nella donna in età fertile, consente di interrompere la trasmissione materno fetale. Da ricordare che l'interruzione della trasmissione dell'infezione da *T. cruzi* per via materno-fetale e donazione d'organi e di emocomponenti costituisce un obiettivo degli Sustainable Development Goals (SDG) 2030 (<https://www.who.int/activities/interrupting-transmission-of-chagas-disease-to-humans>).



Prevalenza nella popolazione migrante.

In letteratura sono presenti alcuni studi che hanno valutato la sieroprevalenza in popolazioni migranti presenti in grandi città italiane. Il range dei valori medi di sieroprevalenza osservato è tra lo 0.5-9.6% se considerata la popolazione proveniente dai Paesi endemici nella sua totalità (Antinori et al., 2018; Pane et al., 2018; Rodari et al., 2022). In realtà tale prevalenza è molto differente in base al paese di origi-

ne del migrante. Nei soggetti provenienti dalla Bolivia la sieroprevalenza è significativamente maggiore rispetto ai soggetti provenienti da altre aree dell'America Latina, essendo in media 23.5 - 25.4%. Lo studio di *Basile et al.* fornisce un esempio prezioso di come sia importante non solo considerare la sieroprevalenza nel paese di origine ma anche quanto la popolazione proveniente dal dato Paese endemico sia presente in termini assoluti rispetto alla totalità della popolazione straniera nello specifico Paese di destinazione (*Basile et al., 2011*).

Accettabilità screening e consapevolezza popolazione target.

Lo screening per la malattia di Chagas è complicato dal fatto che tale malattia è strettamente connessa allo stigma della povertà e questo produce un'ulteriore barriera socio-culturale che rende più difficile raggiungere alcune popolazioni, in particolare in soggetti provenienti dalla Bolivia (*Castaldo et al., 2020*).

Disponibilità di test di screening.

Ogni programma di screening si basa sulla disponibilità di un test sufficientemente sensibile ma, dal punto di vista pratico, rimane fondamentale che tale esame sia accessibile in modo esteso sul territorio nazionale. Il Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI), in collaborazione con la SIMET e con la Società Italiana di Parassitologia (SoIPa) ha condotto una survey nazionale per censire la distribuzione dei test di screening per NTDs sul territorio nazionale. Per quanto riguarda la sierologia per Chagas, solo 19 su 96 laboratori rispondenti (19.8%) riportano di poter eseguire tale accertamento. Su 19 laboratori, 13 diversi test sono utilizzati. Inoltre, su 19, 10 laboratori sono in nord Italia, 5 in Italia centrale e solo 4 in Italia meridionale (*Comelli et al., 2025*).

Disponibilità trattamento.

I farmaci specifici per la malattia di Chagas, benznidazolo e nifurtimox, non sono registrati in Italia e devono essere importati dall'estero. Non è nota in modo preciso la distribuzione delle scorte di tali farmaci sul territorio nazionale ma, date le difficoltà dell'importazione, solo i centri di riferimento sono in grado di approvvigionarsi.

Effetti desiderati e indesiderati.

Il trattamento, come verrà approfondito nel paragrafo dedicato (vedi **paragrafo 4 Terapia**), è efficace nel ridurre il rischio di trasmissione verticale in caso di gravidanze successive al trattamento, e di quella tramite trasfusione/trapianto. Nel contesto della popolazione migrante il trattamento è sicuramente efficace, soprattutto nella popolazione femminile per prevenire la trasmissione verticale e nei bambini/giovani adulti. L'efficacia del trattamento sembra essere superiore se viene proposta in età giovanile anche se tale osservazione si basa su studi che hanno considerato la sieroconversione come surrogato dell'efficacia clinica (*Crespillo-Andújar et al., 2022*). L'evidenza rispetto all'efficacia nel prevenire l'evoluzione a forme clinicamente avanzate rimane dubbia (*Perez-Molina, 2009; Crespillo-Andújar et al., 2022*). La terapia è prolungata e caratterizzata da effetti indesiderati che possono incidere grandemente sulla compliance con tassi di interruzione intorno al 32-37% (*Morillo et al., 2017; Torrico et al., 2021*).

Recentemente è stato pubblicato uno studio costo-efficacia rispetto a due strategie di gestione della malattia di Chagas in cui si confrontava l'impatto dello screening sistematico per tutti i soggetti asintomatici provenienti dall'America Latina (in una popolazione modello in cui la proporzione di soggetti infetti è del

4.2%) che accedono a un servizio sanitario di primo livello, e un approccio mirato alla diagnosi in soggetti sintomatici. Gli autori di tale studio concludono che lo screening sistematico al momento dell'accesso ad un servizio sanitario di primo livello rimane costo-efficace anche in contesti con prevalenza molto bassa (0.05%). Secondo gli stessi autori, una strategia alternativa potrebbe essere quella di identificare i soggetti a rischio maggiore in base al paese di provenienza, per esempio per i soggetti provenienti da Argentina, Bolivia, El Salvador, Honduras, Messico, Nicaragua e Paraguay (Requena-Méndez et al., 2017).

Raccomandazioni

R1.1 È raccomandato lo screening per i soggetti con criterio di rischio epidemiologico, appartenenti a popolazioni target (Tabella 2)

Tabella 2. Definizione del criterio di rischio epidemiologico e delle popolazioni target per lo screening dell'infezione da *T. cruzi*.

Criterio di rischio epidemiologico	Popolazione target
<ul style="list-style-type: none"> ● nascita in un Paese endemico ● madre nata in un Paese endemico ● residenza per > 6 mesi in un Paese endemico ● trasfusione in un Paese endemico ● viaggi in aree a rischio (rurali) e soggiorno in condizioni ambientali favorevoli l'infezione (es. camping, trekking) 	<ul style="list-style-type: none"> ● donne e giovani adulte in età riproduttiva, in gravidanza nel primo trimestre o comunque alla prima visita prenatale nel caso sia effettuata successivamente ● potenziali donatori d'organo o di emoderivati ● soggetti immunodepressi o con programma di terapia immunosoppressiva ● soggetti che vivono con HIV

R1.2 Al di fuori delle popolazioni target, è consigliato proporre lo screening per malattia di Chagas a tutte le donne in età fertile ed a tutti i soggetti asintomatici con criterio di rischio epidemiologico, dando la priorità a soggetti di giovane età e/o provenienti da Paesi ad alta prevalenza.

In particolare, mentre la letteratura è concorde nel sottoporre a screening per malattia di Chagas gli individui provenienti dalla Bolivia in ogni setting di incontro, per i migranti provenienti da altri paesi dell'America Latina, dove la prevalenza è più bassa, è consigliato dare la priorità a popolazioni chiave come donne in età fertile, in gravidanza e soggetti di giovane età. In un contesto di limitato accesso ai test di screening e alla terapia è opportuno privilegiare le seguenti categorie e i seguenti contesti:

- screening di comunità
- soggetti di età < 19 anni
- soggetti provenienti da Paesi in cui la prevalenza sia >1%, quali Bolivia, Ecuador, Paraguay, Argentina, El Salvador, Honduras, Guatemala (Basile et al., 2011; Requena-Méndez et al., 2015)

R1.3 Il soggetto a cui viene proposto lo screening deve essere adeguatamente edotto rispetto alle caratteristiche della malattia e del trattamento e devono essere promosse attività di prevenzione secondaria.

Quali strategie di screening di malattia di Chagas nelle comunità di migranti dell'America Latina?

Lo screening della malattia di Chagas in aree non endemiche ha il fine di interrompere la trasmissione

e ridurre la morbilità dell'infezione da *T. cruzi*. La migliore strategia non è ad oggi nota e potrebbe non essere la stessa per i diversi setting.

Lo sviluppo di una strategia di screening efficiente richiede di considerare la prevalenza della malattia tra i migranti provenienti dai diversi paesi dell'America Latina e i fattori predittivi per la malattia di Chagas, al fine di focalizzare al meglio la popolazione target e il tipo di test diagnostico da usare (Da Costa-Demaurex et al., 2019).

Uno studio pubblicato nel 2020 durante un'attività di screening per la malattia di Chagas rivolta alla comunità boliviana residente a Roma, ha evidenziato i limiti di un approccio convenzionale, ritenendo che la lotta alla malattia di Chagas non possa limitarsi solo ad un atto biomedico (Castaldo et al., 2020). La ricerca ha mostrato infatti come, per poter raggiungere la diagnosi e prendere in carico i soggetti affetti da malattia di Chagas, sia importante considerare le difficoltà che la popolazione migrante incontra nell'accedere ai servizi sanitari, a causa delle barriere linguistiche, socio economiche, legali, della condizione di irregolarità o per le precarie condizioni di lavoro i cui orari sono spesso incompatibili con quelli del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) o non permettono ripetuti accessi in ospedale e/o lunghe ospedalizzazioni. Lo studio ha anche posto l'attenzione sulle barriere socioculturali e di come i diversi "modelli esplicativi" di malattia, ben rappresentati in lingua anglofona dai vocaboli *illness* (percezione della sofferenza da parte del paziente, strettamente connesso allo stigma della povertà) e *disease* (l'interpretazione della sofferenza secondo la biomedicina) possano interferire in modo significativo sulla diagnosi e sulla cura (Kleinman, 1981). Pertanto, così come evidenziato anche da altri studi condotti in Spagna e in Svizzera, interventi sanitari realizzati direttamente all'interno delle comunità di popolazioni difficili da raggiungere e da trattare, con offerta di screening per malattia di Chagas sul territorio, sono essenziali per facilitare l'accesso alla diagnosi (Kleinman, 1981; Egüez et al., 2017; Silgado et al., 2022) e per portare alla luce un problema di salute pubblica spesso sommerso (Marrone et al., 2025). Tali approcci mirano a colmare il profondo divario tra i servizi sanitari e le comunità, ossia tra le istituzioni e il contesto sociale dei migranti.

Lo screening nelle comunità può prevedere diversi scenari in base ai mezzi disponibili e alla possibilità/volontà delle persone migranti di accedere ai servizi (Gómez I Prat et al., 2020). Quindi, è essenziale comprendere l'accettabilità e le barriere allo screening per potere attuare una strategia che sia fattibile e durevole (Da Costa-Demaurex et al., 2019).

Una figura cardine della comunità e/o un mediatore culturale sono persone chiave nel permettere l'approccio alle comunità e per rendere consapevoli i leader sull'importanza dello screening per la malattia di Chagas (Da Costa-Demaurex et al., 2019; Silgado et al., 2022).

Se il migrante, dopo essere stato edotto sulla malattia di Chagas, è disposto a recarsi presso un laboratorio o una struttura sanitaria per effettuare il prelievo necessario per la diagnosi sierologica, può essere indirizzato direttamente verso l'iter diagnostico standard (vedi **paragrafo 2.2 Diagnostica laboratoristica**).

Tuttavia, molti studi hanno mostrato una performance eccellente (Chappuis et al., 2010; Otani et al., 2009) di test sierologici rapidi per la diagnosi di infezione da *T. cruzi* e il vantaggio logistico in un contesto di popolazioni mobili, poiché permettono di avere una risposta immediata.

Pertanto, una possibile strategia, applicabile in caso si disponga di un test rapido e il migrante risulti disposto a proseguire l'eventuale iter diagnostico presso una struttura sanitaria, prevede in prima battuta

l'esecuzione del test rapido, seguita dal test di conferma presso un laboratorio o struttura sanitaria per i soggetti con risultato positivo (Silgado et al., 2022). Tale approccio permetterebbe inoltre di rafforzare il momento del counselling sulla malattia, fondamentale per l'aderenza al percorso diagnostico-terapeutico in coloro che risulteranno positivi all'infezione da *T. cruzi*.

Lo screening della malattia di Chagas nel contesto comunitario è particolarmente indicato per le popolazioni di migranti con elevata prevalenza dell'infezione ed importanti barriere di accesso al SSN, come quella boliviana (Basile et al., 2011; Egüez et al., 2017). Considerando il fatto che la necessità di multipli accessi ospedalieri potrebbe ridurre la probabilità di aderenza al percorso di screening, in casi selezionati può essere considerata la possibilità di effettuare una combinazione di test rapidi, basati su differenti antigeni del parassita, così da confermare la diagnosi sul momento (Egüez K.E. et al., 2017). In tal modo, in caso di positività, ci si potrà concentrare sul counseling motivazionale per ridurre al minimo le barriere di accesso al SSN e favorire l'aderenza alla terapia (López et al., 2024).

Un'esperienza recentemente pubblicata riporta l'organizzazione di un intervento di prevenzione della malattia di Chagas congenita e dello screening dei fratelli e di altri parenti con fattori di rischio in provincia di Bergamo, dove risiede la seconda comunità in Europa per numero di boliviani (Raglio et al., 2023). La realizzazione del progetto ha richiesto vari incontri organizzativi con il Console e i rappresentanti della comunità Boliviana; sono stati formati ostetrici, i reparti di ginecologie e ostetricia e di neonatologia della provincia di Bergamo ed è stato creato un percorso per centralizzare i campioni presso il Laboratorio di Microbiologia e i pazienti adulti presso l'ambulatorio di Malattie Infettive dell'ASST Papa Giovanni XXIII.

Pertanto, in attesa di evidenze che possano identificare la migliore strategia di screening, risulta importante considerare approcci innovativi e contestualizzati nelle varie realtà, anche in considerazione del fatto che il profilo della popolazione migrante può cambiare rapidamente e le politiche sanitarie dovrebbero adattarsi di conseguenza.

Raccomandazioni

R1.4 In popolazioni a rischio per infezione da *T. cruzi*, soprattutto se difficili da raggiungere e da trattare, devono essere privilegiate campagne informative e/o di screening nelle comunità avvalendosi, laddove possibile, di una figura cardine della comunità e/o del mediatore culturale e/o del supporto di ambasciate e/o consolati

R1.5 La strategia di screening per le persone a rischio di infezione da *T. cruzi* dovrebbe essere modulata sulla base del setting di contatto, dell'epidemiologia del paese di provenienza e delle barriere di accesso al sistema sanitario:

- 1)** se il migrante è propenso a recarsi presso un laboratorio o struttura sanitaria per effettuare un prelievo ematico, indirizzare la persona in apposita struttura.
- 2)** se si dispone di un test rapido immunocromatografico e il migrante risulta disposto a proseguire un percorso diagnostico completo, effettuare il test subito e avviare presso un laboratorio o struttura sanitaria per l'eventuale conferma.
- 3)** in caso di migranti nati o vissuti in aree ad alta prevalenza e con barriere di accesso al SSN significative, è invece auspicabile usare due test rapidi che usano differenti set antigenici.

Diagnosi

2.1 Diagnosi clinica

Quali sono i segni e sintomi clinici che possono far sospettare la malattia di Chagas in fase acuta?

La diagnosi clinica della malattia di Chagas, sia in fase acuta che cronica, non può prescindere dal criterio epidemiologico, che circoscrive il sospetto ai soggetti con fattori di rischio di esposizione noti (**Tabella 2**), tenendo conto della modalità di tutte le possibili vie di trasmissione (vettoriale, orale, verticale, mediante trasfusione o trapianto d'organo o HSC o incidente di laboratorio).

Nella fase acuta, che inizia generalmente dopo 1-2 settimane dalla trasmissione di *T. cruzi* attraverso il vettore ed in cui il parassita è rilevabile nel sangue, i sintomi sono spesso assenti o lievi ed aspecifici, come febbre, che può essere prolungata per più di 7 giorni, malessere generale, linfadenopatia ed epatosplenomegalia (Bern et al., 2011-2015). In rari casi si osserva nel sito di inoculazione un nodulo cutaneo (chagoma) o un edema palpebrale monolaterale, indolore e persistente (segno di Romana), dovuti all'infiammazione causata dalla penetrazione del parassita. Tuttavia, proprio a causa del quadro clinico paucisintomatico e aspecifico, nella maggioranza dei casi l'infezione acuta non viene rilevata. In meno dell'1% delle infezioni, la fase acuta è grave e potenzialmente letale, poiché può verificarsi un coinvolgimento neurologico, con quadri di meningoencefalite, o cardiovascolare, con miocardite (Bern et al., 2011). Manifestazioni meno comuni sono le lesioni cutanee e l'invasione parassitaria di peritoneo, stomaco o intestino.

Nei casi in cui l'infezione da *T. cruzi* è trasmessa per via orale, con cibo o bevande contaminati con le feci infette del vettore, sembra essere più elevata l'incidenza di miocardite e di complicanze potenzialmente fatali (Shikanai-Yasuda et al., 2012; Franco-Paredes et al., 2020).

Le principali anomalie di laboratorio sono aspecifiche e sono, in ordine di frequenza, anemia, leucopenia, linfocitosi relativa, aumento lieve-moderato delle aminotransferasi.

L'infezione acuta nei riceventi organi infetti presenta caratteristiche distintive, tra cui un periodo di incubazione prolungato e uno spettro clinico più grave che può includere miocardite acuta e insufficienza cardiaca (Kransdorf et al., 2013).

Nei bambini nati da madre originaria da zone endemiche, vanno ricercati segni e sintomi dell'infezione

congenita (febbre, epatosplenomegalia, miocardite, basso peso alla nascita) per effettuare rapidamente la diagnosi ed avviare prontamente il bambino al trattamento (vedi **paragrafo 6.2 Malattia di Chagas congenita**). Nei pazienti trapiantati, in particolare con trapianto di cuore, la riattivazione di *T. cruzi* deve essere considerata nella diagnosi differenziale degli episodi febbrili e nelle situazioni di sospetto rigetto (vedi **paragrafo 6.3 Ospite immunocompromesso**).

Raccomandazioni

R2.1 Si raccomanda di considerare la diagnosi di malattia di Chagas acuta in soggetti che presentino un rischio potenziale di esposizione recente E che presentino una o più condizioni tra (i) segno di Romãña o chagoma; (ii) linfadenopatia e/o epatosplenomegalia (iii) febbre/febbricola prolungata (>7gg); (iv) miocardite; (v) meningoencefalite; (vi) subedema diffuso; in assenza di diagnosi alternativa.

Si raccomanda di considerare la diagnosi di malattia di Chagas riacutizzata in soggetti con criterio epidemiologico (Tabella 2), una condizione di immunodepressione E che presentino una o più manifestazioni tra (i) panniculite; (ii) febbre prolungata (>7gg); (iii) miocardite; (iv) meningoencefalite; in assenza di diagnosi alternativa

Quali sono i segni e sintomi clinici che possono far sospettare la malattia di Chagas in fase cronica?

La maggior parte delle persone infette rimane asintomatica per tutta la vita (malattia di Chagas cronica in fase indeterminata). Solamente nel 20-30% dei casi, si ha una progressione nei decenni successivi verso manifestazioni cliniche di danno d'organo con complicanze principalmente cardiache e gastrointestinali e, più raramente, neurologiche (malattia di Chagas cronica in fase determinata) (Bern, 2015; Perez-Molina et al., 2018). Prima degli esami strumentali, l'anamnesi e l'esame obiettivo possono rivelare elementi diagnostici suggestivi di malattia di Chagas cronica.

Le manifestazioni cliniche della cardiomiopatia chagastica cronica possono essere raggruppate in tre sindromi: aritmica, da insufficienza cardiaca e tromboembolica. Queste sindromi possono verificarsi da sole o in combinazione e possono essere associate a interessamento gastroenterico (megaesofago e/o megacolon) (vedi **paragrafo 4 Trattamento delle complicanze**). Non è infrequente che nell'anamnesi familiare il paziente riferisca uno o più casi di morte improvvisa o ictus tra i congiunti. In soggetti con rischio epidemiologico, la cardiomiopatia dovuta alla malattia di Chagas deve essere sempre sospettata in presenza di coinvolgimento del sistema di conduzione, soprattutto se associato a manifestazioni quali cardiopalmo, pre-sincopi, sincopi, e/o ad aritmie. Le manifestazioni tachiaritmiche rappresentano in genere le manifestazioni più precoci, mentre le bradiaritmie e i blocchi sono in genere più tardivi. Ambedue sono potenziali cause di morte improvvisa. Le anomalie dell'ECG tipiche nei soggetti con cardiopatia di Chagas sono il blocco di branca destro completo e il blocco fascicolare anteriore sinistro. Le manifestazioni aritmiche sono l'extrasistolia ventricolare polimorfa ad elevata incidenza (anche in brevi run di tachicardia ventricolare non sostenuta) e più raramente la tachicardia sostenuta. Si possono osservare tachiaritmie sopraventricolari (fibrillazione atriale, flutter atriale e tachicardia atriale), così come bradiaritmie che possono variare dalla semplice bradicardia sinusale a blocchi atrio-ventricolari di secondo grado di tipo II o

completi; i blocchi avanzati richiedono l’impianto di un pacemaker permanente (Rassi et al., 2010). L’interessamento cardiaco può progredire fino a forme di cardiomiopatia dilatativa ed allo scompenso cardiaco sinistro (con dispnea e edemi polmonari) o congestizio (in cui compaiono anche edemi declivi). Gli aneurismi del ventricolo sinistro sono comuni nella cardiomiopatia di Chagas avanzata (Acquatella, 2007). In conseguenza della presenza di fibrillazione atriale, aneurismi e dilatazione del ventricolo sinistro, i pazienti possono presentare ictus o altri eventi cardioembolici (Rassi et al. 2001-2010-2017; Acquatella, 2007).

Sebbene sia meno frequente della cardiopatia, la malattia di Chagas con coinvolgimento gastrointestinale può interessare l’esofago, il colon o entrambi, causando disturbi della motilità. Inizialmente il coinvolgimento esofageo può essere asintomatico, ma la presenza di alterazioni anatomico-funzionali dell’esofago, dalla lieve acalasia fino al megaesofago grave, e sintomi quali disfagia, odinofagia, singhiozzo, reflusso esofageo, rigurgito, perdita di peso e tosse devono far sospettare la forma cronica gastrointestinale della malattia di Chagas (Ministério da Saúde [BR], 2005). Dolore addominale prolungato, costipazione prolungata e fecalomi, volvolo ed ischemia intestinale impongono l’esecuzione di indagini per valutare la presenza di megacolon (De Oliveira et al., 1998; Matsuda et al., 2009). Il riscontro di dolicocolon nel tratto distale va considerato come possibile coinvolgimento d’organo, mentre il dolicocolon trasverso, specialmente se isolato, è frequente anche nella popolazione generale non affetta da malattia di Chagas.

L’associazione tra megaesofago, megacolon e malattie cardiache è del 65%.

Nei pazienti immunodepressi, ed in particolare, nei pazienti con infezione da HIV, possono presentarsi meningoencefalite ed ascessi cerebrali, e meno frequentemente miocardite acuta in caso di riacutizzazione della malattia (vedi **paragrafo 6.3 Ospite immunocompromesso**).

Raccomandazioni

R2.2 Si raccomanda di sospettare la malattia di Chagas in fase cronica in presenza del criterio epidemiologico (Tabella 2) e di sintomi e segni di danno d’organo a livello cardiaco o gastrointestinale (Tabella 3)

Tabella 3. Possibili segni di coinvolgimento cardiaco e gastrointestinale in corso di malattia di Chagas in fase cronica.

Possibili segni di coinvolgimento cardiaco in corso di malattia di Chagas in fase cronica	<ul style="list-style-type: none"> ● Alterazioni del sistema di conduzione (blocco di branca destro completo e blocco fascicolare anteriore sinistro) fino al blocco AV ● Tachiaritmia sopraventricolare (fibrillazione atriale, flutter atriale, tachicardia atriale), tachicardia sostenuta, aritmie ventricolari frequenti e polimorfe, bradiaritmie ● Cardiomiopatia dilatativa con o senza insufficienza cardiaca congestizia ● Aneurismi del ventricolo sinistro ● Episodi sincopali, manifestazioni cardioemboliche, ictus, morte improvvisa
Possibili segni di coinvolgimento gastrointestinale in corso di malattia di Chagas in fase cronica	<ul style="list-style-type: none"> ● Disfagia, odinofagia, reflusso esofageo, tosse ● Acalasia esofagea, megaesofago ● Perdita di peso ● Stipsi e fecalomi ● Volvolo ed ischemia intestinale ● Megacolon

2.2 Diagnostica laboratoristica

In questo capitolo sono riportate le raccomandazioni circa le indagini di laboratorio più appropriate per la diagnosi e lo screening della malattia di Chagas, in differenti condizioni. Le indagini dirette includono gli esami parassitologici e i saggi molecolari volti a rilevare la presenza di *T. cruzi* o del suo genoma, rispettivamente, in campioni biologici del paziente. Le indagini indirette includono saggi sierologici volti a rilevare la presenza di anticorpi specifici per il parassita in campioni di plasma o siero. Per la descrizione nel dettaglio delle diverse metodologie si rimanda al Box 1.

Quali sono i test di laboratorio nella diagnosi di infezione acuta (recente, riacutizzata o congenita) da *T. cruzi*?

Si raccomanda di utilizzare almeno un test diretto per la ricerca dei tripomastigoti circolanti o del DNA, il cui rilevamento consente una diagnosi certa di infezione. In fase acuta l'osservazione microscopica a fresco risulta più sensibile delle tecniche che prevedono colorazione (Gomes et al., 2009; Luquetti & Rassi, 2000). In caso di esito negativo non è possibile escludere l'infezione, pertanto si suggerisce di ripetere la ricerca su più campioni prelevati in momenti differenti e di procedere con uno o più test di emoconcentrazione (MHT, metodo di Strout, QBC, Buffy Coat, Tripla centrifugazione, metodo di Hoff, vedi Box 1) che in questa fase raggiungono l'80-95% di sensibilità. In caso di pazienti con esordio dei sintomi da più di 30 giorni e con esito negativo dei test diretti, è fortemente raccomandata l'esecuzione di esami di emoconcentrazione, visto il possibile declino della parassitemia (Gomes et al., 2009; Dias et al., 2015). Nei pazienti con infezione recente, indipendentemente dalla via di trasmissione, la real-time PCR (rtPCR) è altamente consigliata per la sua sensibilità superiore al 95%. La rtPCR è raccomandata per l'infezione congenita e durante focolai di trasmissione orale, permettendo diagnosi rapide e monitoraggio della risposta terapeutica (Bisio et al., 2021). Per quanto alcuni autori raccomandino di confermare la positività dell'esame molecolare con un secondo test che utilizzi una diversa sequenza target, questo approccio risulta di difficile applicazione in Italia, poiché è improbabile che siano disponibili più di un kit commerciale in laboratorio.

In tutti i bambini nati da madre con malattia di Chagas, è indicata l'esecuzione alla nascita degli esami parassitologici diretti e indiretti (Tziella et al., 2022; AMCLI-CoSP, 2022). Nel caso non sia noto lo stato sierologico di una madre con criteri di rischio epidemiologico (Tabella 2), è indicata l'esecuzione al più presto di un'indagine sierologica al fine di determinare il rischio nel neonato (Forsyth et al., 2022). Come nella popolazione adulta e nel caso di infezione acuta, la diagnosi diretta si basa sulle tecniche emoscopiche dopo concentrazione e sulla PCR per *T. cruzi* su sangue periferico. In caso di positività dell'esame emoscopico, è possibile confermare la diagnosi di infezione congenita (Tziella et al., 2022). Inoltre, in caso di negatività della PCR, è indicata una ripetizione del test a 4-6 settimane di vita, poiché in caso di infezione congenita la parassitemia aumenta e raggiunge un picco nei primi due mesi di vita (Bern et al., 2011). Poiché i test diretti possono essere scarsamente disponibili al di fuori di alcuni centri di riferimento, è stata proposta la possibilità di eseguire questi esami, nel caso in cui il bambino non presenti sintomi alla nascita, a un mese di età, presso un centro di riferimento. Secondo i dati riportati nella Regione Catalana, infatti, è stato osservato che il 79% dei neonati affetti da malattia di Chagas congenita risultano asintomatici alla

nascita, per cui è stato possibile posticipare l'esecuzione del test a un mese di vita in assenza di alcuna implicazione clinica per il neonato (Bern et al., 2011; Regione Toscana, 2015). Per quanto riguarda i test sierologici per la ricerca di IgG anti-*T. cruzi*, è indicata l'esecuzione della sierologia alla nascita in tutti i bambini nati da madre con malattia di Chagas. Con elevata probabilità questa risulterà positiva a causa del passaggio transplacentare degli anticorpi materni; tuttavia, è importante ottenere un campione sierologico alla nascita per permettere la comparazione dei risultati con i test sierologici che verranno eseguiti a 9 e 12 mesi di vita (Tzialla et al., 2022). Infatti, in assenza di altri test diretti positivi, la negativizzazione delle IgG anti-*T. cruzi* entro i primi 9-12 mesi di vita permette di escludere l'infezione congenita. Al contrario, una positività sierologica a 12 mesi di vita, confermata con almeno due test sierologici diversi, supporta la diagnosi di malattia di Chagas congenita e costituisce un'indicazione ad intraprendere un trattamento adeguato. In alcuni casi, è possibile che non si verifichi una completa negativizzazione anticorpale, ma che il livello delle IgG specifiche diminuisca nel tempo raggiungendo livelli ai limiti inferiori della rilevabilità a circa 12 mesi dalla nascita, andando incontro a successiva negativizzazione. In questi casi, risulta particolarmente importante il confronto con l'intensità della risposta anticorpale alla nascita, poiché una netta riduzione della risposta anticorpale e una sua tendenza alla negativizzazione permettono di escludere la malattia di Chagas congenita nel neonato (Carlier et al., 2019; Regione Toscana, 2015; Raglio et al., 2023).

Raccomandazioni

R2.3 Nella diagnosi di sospetta infezione acuta (recente/riacutizzata o congenita) da *T. cruzi* si raccomanda di utilizzare un test diretto per la ricerca dei tripomastigoti circolanti e/o del DNA. Per aumentare la sensibilità si suggerisce di ripetere la ricerca su più campioni prelevati in momenti differenti e/o di procedere con la metodica di emoconcentrazione.

R2.4 Nella diagnosi di sospetta infezione congenita, si raccomanda l'esecuzione di test diretti alla nascita (<1 mese) e all'età di 4-6 settimane. Se i risultati dei test diretti sono negativi si raccomanda di utilizzare test sierologici per la ricerca di IgG anti-*T. cruzi*, la cui negativizzazione entro i 12 mesi di età permette di escludere l'infezione.

Quali sono i test di laboratorio nella diagnosi di infezione cronica (determinata o indeterminata) da *T. cruzi*?

Data la bassa parassitemia, gli esami parassitologici diretti mostrano una scarsa sensibilità (20-50%) (WHO, 1991; Gomes, 1997; Luquetti & Rassi, 2000) in soggetti con infezione cronica (determinata o indeterminata) da *T. cruzi*, pertanto in questa fase è necessario eseguire saggi sierologici di diagnosi indiretta. In accordo con le indicazioni dell'OMS (WHO, 2007; WHO, 2010; WHO, 2019) si raccomanda di eseguire due diversi test sierologici, uno basato su antigene lisato (Chagatest ELISA lisato) e uno basato su antigene ricombinante (CLIA), e di eseguire un terzo test (Chagas Western Blot IgG) in caso di discordanza dei risultati (Moure et al., 2016). In associazione alla sierologia, è possibile eseguire l'esame colturale (non disponibile in Italia) o saggi molecolari. In alcuni casi, come le riattivazioni, i test di emoconcentrazione (MHT, metodo di Strout, QBC, Buffy Coat, Tripla centrifugazione, metodo di Hoff, vedi Box 1) possono risultare dirimenti anche con livelli di scarsa parassitemia. Nella riattivazione dell'infezione cronica, la rtPCR è utile per quantificare la carica parassitaria e il monitoraggio del trattamento (Bisio et al., 2021).

Raccomandazioni

R2.5 In soggetti con sospetta infezione cronica (determinata o indeterminata) da *T. cruzi*, si raccomanda di eseguire due diversi test sierologici, uno basato su antigene da lisato parassitario e uno basato su antigene ricombinante, e di eseguire un terzo test (Western Blot) in caso di discordanza dei risultati

Quali sono i test di laboratorio per lo screening di malattia di Chagas, nei donatori di sangue/emoderivati e nei donatori di organo solido o cellule staminali emopoietiche (HSC) a rischio per infezione da *T. cruzi*?

Anche in questo caso è sconsigliato l'impiego di test parassitologici diretti, data la scarsa probabilità di individuare tripomastigoti circolanti e quindi la bassa sensibilità dei test. In accordo con la normativa vigente (D.M. 02/11/2015, L.219/2005) e le indicazioni OMS (WHO, 2019) si raccomanda pertanto di eseguire lo screening dei donatori a rischio tramite un test sierologico semiquantitativo (CLIA o ELISA); in caso di sieropositività del candidato donatore, se nota prima del prelievo degli organi, verrà esclusa la possibilità di donazione di cuore e intestino (Pati et al., 2022).

Raccomandazione

R2.6 Si raccomanda di eseguire lo screening nei donatori di sangue/emoderivati e di organo solido o cellule staminali emopoietiche a rischio d'infezione da *T. cruzi* con un test sierologico ad elevata sensibilità

Quali sono i test di laboratorio utili nel follow up del paziente sottoposto a trattamento per infezione da *T. cruzi*?

Il progressivo declino e la possibile negativizzazione del titolo anticorpale è considerato essere l'unico parametro per determinare l'efficacia terapeutica. Le tempistiche richieste perché questo accada sono estremamente variabili e dipendono dallo stadio e dalla durata della malattia (fino a oltre 25 anni nelle infezioni croniche). I test parassitologici diretti, come la xenodiagnosi e la coltura, non sono indicati per il monitoraggio del post-trattamento, sebbene il rilevamento di tripomastigoti circolanti e vitali di *T. cruzi* sia fortemente indicativo di fallimento terapeutico (Dias et al., 2015). Nei pazienti neonati, la rtPCR consente di evitare lunghi periodi di follow-up, mostrando un'adeguata sensibilità come bersaglio di risposta terapeutica e permettendo l'osservazione della negativizzazione intra-trattamento nella malattia di Chagas acuta (De Rissio et al., 2010). Per raccomandazioni specifiche sul follow up dei pazienti sottoposti a trattamento si rimanda al **paragrafo 5 Follow up**.

2.3 Diagnostica strumentale

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas acuta?

La necessità di eseguire indagini strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas acuta deve essere guidata dalla presenza dei sintomi, che possono essere prevalentemente di pertinenza cardiaca e/o neurologica. Considerato che la miocardite è la principale e più temibile complicanza, anche se rara, è raccomandato che venga indagata utilizzando come esami di I livello ECG, ecocardiogramma e radiografia del torace (Dias et al., 2015). La risonanza magnetica nucleare (RMN) del cuore ha grande rilievo e può rappresentare l'esame diagnostico elettivo in caso gli esami di I livello supportino il sospetto di miocardite. Nel sospetto di meningoencefalite, tomografia computerizzata (TC) del cranio, RMN encefalo e rachicentesi sono gli esami diagnostici da effettuare (Ministerio da Saude [BR], 2018).

La conferma della riattivazione della malattia di Chagas in pazienti con immunosoppressione viene effettuata con metodiche di laboratorio su sangue o dopo aver prelevato fluidi corporei idonei (liquido cerebrospinale, versamenti cavitari, ecc.) (Almeida et al., 2010).

Raccomandazione

R2.7 Radiografia del torace, ECG ed ecocardiogramma sono esami strumentali raccomandati per l'inquadramento di pazienti con diagnosi di malattia di Chagas acuta. La necessità di eseguire ulteriori indagini strumentali deve essere guidata dalla presenza dei sintomi e/o dall'esito degli esami di inquadramento. Lo stesso approccio è raccomandato in pazienti con malattia di Chagas riattivata in corso di immunodepressione.

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas cronica indeterminata?

Una volta che la diagnosi di malattia di Chagas è stata confermata dai test di laboratorio (vedi **paragrafo 2.2 Diagnostica laboratoristica**), è necessario indagare la presenza di segni e sintomi di coinvolgimento d'organo, in particolare a carico di cuore, apparato gastrointestinale e, talora, sistema nervoso. Tuttavia, anche in assenza di sintomi, le indagini strumentali possono essere utili per identificare alterazioni in fase pre-clinica correlate alla malattia di Chagas oppure escluderle e definire i quadri di malattia cronica indeterminata.

Per indagare i segni di un coinvolgimento cardiaco è indispensabile eseguire l'ECG con 12 derivazioni (30 secondi) per individuare eventuali difetti di conduzione (Dias et al., 2015). Spesso, soprattutto nei Paesi non endemici, i pazienti asintomatici vengono sottoposti anche ad ecocardiogramma, come suggerito anche dall'American Heart Association (AHA) (Nunes et al., 2018; Gascon et al., 2007).

Nei Paesi endemici, un individuo asintomatico può essere classificato in fase indeterminata sulla base del solo ECG privo di alterazioni. Tuttavia, è auspicabile che almeno la radiografia del torace venga

eseguita in tutti i pazienti con diagnosi di infezione cronica da *T. cruzi* (Nunes et al., 2018; Gascon et al., 2007; Marin-Neto et al., 2023). La radiografia del torace (in proiezione postero-anteriore e laterale) consente la valutazione dell'indice cardio-mediastinico per escludere una cardiomegalia o, eventualmente, stimarne l'entità (Dias et al., 2015). L'indice cardio-mediastinico o rapporto cardio-toracico (CTR) è ottenuto dividendo il diametro cardiaco trasversale per il diametro toracico interno massimo. Un indice <0.5 esclude cardiomegalia. Esso, tuttavia, pur presentando una elevata specificità nelle forme con interessamento cardiaco avanzato, presenta una bassa sensibilità per forme iniziali o in caso di rimodellamento cardiaco regionale. In Italia, la vasta diffusione e il basso costo dell'ecocardiografia permette un approccio rapido e costo-efficace per l'identificazione di alterazioni strutturali regionali e un'accurata valutazione delle volumetrie.

Per inquadrare il paziente e ricercare segni di coinvolgimento dell'apparato gastroenterico, la radiografia esofagea con mezzo di contrasto ed il clisma opaco sono gli esami di riferimento (Dias et al., 2015; Ministero da Saude [BR], 2018). L'utilità degli accertamenti per indagare la patologia esofagea in soggetti asintomatici è dibattuta. In uno studio condotto nel 2013-14 sulla popolazione migrante a rischio di malattia di Chagas residente a Milano, un quadro di megacolon è stato diagnosticato nel 10% dei pazienti, quasi tutti asintomatici, mentre nessun caso di megaesofago è emerso in assenza di sintomi (Antinori et al., 2018).

Per quanto non ci sia accordo sulla necessità di effettuare radiografia del torace, dell'esofago e clisma opaco in pazienti asintomatici con ECG normale (Bern et al., 2007), nella pratica clinica, soprattutto nei paesi non endemici, tali accertamenti vengono eseguiti di routine grazie alla scarsa invasività, al basso costo ed all'utilità in assenza di sovrastima che questi esami presentano.

Nel caso in cui questi esami non mettano in luce alterazioni, la malattia viene classificata come infezione cronica in fase indeterminata (Ministério da Saúde [BR], 2018; Bern et al., 2007).

Raccomandazione

R2.8 In caso di diagnosi di infezione da *T. cruzi* in un paziente asintomatico, gli esami strumentali di primo livello raccomandati per la stadiazione sono: (i) ECG con 12 derivazioni (30 secondi) ed ecocardiogramma; (ii) radiografia del torace; (iii) clisma opaco; (iv) radiografia dell'esofago con mezzo di contrasto.

Quali sono gli esami strumentali per l'inquadramento del paziente con malattia di Chagas cronica sintomatica?

Nella malattia di Chagas, la presenza di cardiomiopatia cronica viene definita attraverso l'identificazione di alterazioni ECG suggestive di coinvolgimento cardiaco tipiche della malattia di Chagas in soggetti sintomatici e asintomatici (Dias et al., 2015). L'ECG con 12 derivazioni (30 secondi) è pertanto l'esame diagnostico cardine. È un esame facilmente accessibile e ha un'elevata sensibilità e specificità. La comparsa di nuove anomalie dell'ECG durante il follow-up clinico sono i segni a cui prestare maggiore attenzione, perché la variazione nel tempo aiuta a discernere anomalie correlate alla malattia di Chagas cronica da comuni alterazioni presenti nella popolazione sieronegativa della stessa fascia di età (Viotti et al., 1994).

L'ecocardiografia è considerato un esame indispensabile per valutare la funzione cardiaca totale e segmentale e permette di classificare i pazienti in base alla gravità dell'insufficienza cardiaca in accordo con la Brazilian Consensus Classification (Dias et al., 2015) (**Tabella 4**). L'ecocardiogramma permette, inoltre, di evidenziare la presenza di trombi o aneurismi.

In presenza di alterazioni elettrocardiografiche o strutturali o sintomi suggestivi per interessamento cardiaco, soprattutto in caso di sincope, è indicato approfondimento attraverso monitoraggio Holter delle 24 ore.

Gli esami di radiologia "tradizionale" sono il metodo standard per la stadiazione del paziente e per indagare l'eventuale presenza di danno d'organo. Anche in questo caso la radiografia del torace (proiezione postero-anteriore e laterale) dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti per valutare la silhouette cardiaca, fornire indicazioni sull'indice cardio-mediastinico ed evidenziare la presenza di cardiomegalia o dilatazione dell'esofago.

Tabella 4. Classificazione della miocardiopatia di Chagas secondo la 2nd Brazilian Consensus (Dias et al., 2015).

Grado	Reperti
A	Reperti ECG anomali. Ecocardiogramma normale. Assenza di segni di insufficienza cardiaca.
B1	Reperti ECG anomali. Ecocardiogramma alterato (FE>45%). Assenza di segni di insufficienza cardiaca.
B2	Reperti ECG anomali. Ecocardiogramma alterato (FE<45%). Assenza di segni di insufficienza cardiaca.
C	Reperti ECG anomali. Ecocardiogramma alterato. Insufficienza cardiaca compensata.
D	Reperti ECG anomali. Ecocardiogramma alterato. Insufficienza cardiaca refrattaria.

Per la valutazione del paziente con scompenso cardiaco può essere utilizzata la classificazione NYHA (New York Heart Association) adottata a livello internazionale, che individua quattro classi funzionali di gravità crescente (Classe I, II, III o IV) basate su segni e sintomi della patologia, in particolare la dispnea.

Considerando i dati ottenuti dalla sierologia, dall'ECG, dalla radiografia del torace e dall'ecocardiografia, è possibile applicare la classificazione di Kuschmir (Kuschmir et al., 1985), la più utilizzata per l'inquadramento della compromissione cardiaca, che prende in considerazione, tra l'altro, l'aumento del rapporto cardiotoracico o del diametro diastolico sinistro ed i segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca. Il test da sforzo, lo studio elettrofisiologico, la scintigrafia miocardica, la PET e l'angiografia possono essere utili in casi selezionati. Sempre in casi selezionati l'ecocardiogramma transesofageo può fornire informazioni complementari all'esame transtoracico, ad esempio, per la visualizzazione di trombosi intracardiache. La risonanza magnetica cardiaca sta assumendo un ruolo sempre più rilevante, ad integrazione dell'esame ecocardiografico, in particolare nella rilevazione di apposizioni trombotiche, aneurismi, infiammazione cardiaca e fibrosi. La biopsia cardiaca non è considerata un esame raccomandato, ad eccezione dei casi in cui possa contribuire alla diagnosi differenziale di malattie infiammatorie del miocardio refrattarie alla terapia (Dias et al., 2015; Nunes et al., 2018; Gascon et al., 2007; Marin-Neto et al., 2023).

La radiografia dell'esofago con contrasto ed il clisma opaco sono utilizzati per indagare il danno gastrointestinale, che può essere di grado variabile, fino alla dilatazione dell'esofago, del colon o di en-

trambi. Nei pazienti con sospetta malattia digestiva chagastica, le tecniche di Rezende e Ximenes per lo studio bario-contrastografico sono di riferimento (Rezende et al., 1960; Ximenes et al., 1984). L'uso del mezzo di contrasto consente la visualizzazione della forma dell'esofago, del suo diametro, dei contorni della parete e dell'attività cinetica. La radiografia con contrasto dell'esofago consente di classificare radiologicamente la patologia esofagea, andando da situazioni di normalità a quadri in cui si evidenzia calibro normale, ma con aumento del tempo di transito del cibo dalla bocca allo stomaco, in cui, quindi, predominano i disturbi motori funzionali senza una corrispondente dilatazione (gruppo I), a quadri di moderata dilatazione dell'esofago con perdita del controllo motorio (gruppo II), alla dilatazione più accentuata rispetto al gruppo precedente con tempo di transito più prolungato e attività motoria ridotta (gruppo III), alla forma avanzata con dilatazione massiva e distensione dell'esofago (gruppo IV) (Rezende et al., 1960). La manometria esofagea può aiutare la diagnosi ed aggiungere dati funzionali ed è un metodo utile per la diagnosi differenziale con altre malattie. È un esame non routinario, da riservare a casi selezionati. Il clisma opaco è il *gold standard* per la diagnosi di megacolon. Viene eseguito con la tecnica di Ximenes (Ximenes et al., 1984). Lo studio deve essere effettuato senza preparazione preliminare, con radiografia addominale iniziale e successiva somministrazione del contrasto (bario). Mostra la dilatazione e/o lo stiramento del colon, la presenza di un fecaloma e le anomalie anatomiche del sigma. Anche la radiografia diretta dell'addome può mostrare megacolon, specialmente se sono presenti fecalomi. L'ecografia dell'addome può essere un esame aggiuntivo.

TC e RMN possono avere un ruolo nella valutazione dei pazienti con malattia di Chagas. Entrambe le metodiche sono più sensibili nella valutazione dei tessuti pericolici e/o periesofagei; possono rilevare l'infiltrazione, non solo le masse visibili, e i fecalomi rilevabili con la radiografia convenzionale. Sebbene l'endoscopia non sia essenziale per confermare la diagnosi di megaesofago, può essere eseguita per valutare il grado di infiammazione della mucosa e per escludere la presenza di lesioni neoplastiche nei pazienti con disfagia, varici ed ulcere. Questo esame è utile nei casi che richiedono la dilatazione forzata con palloncino del cardias e nei casi che richiedono l'iniezione di tossina botulinica.

Nei casi di megacolon, l'endoscopia è utile per valutare il grado di infiammazione della mucosa, individuare ulcere, necrosi della parete, perforazione o emorragia ed escludere la presenza di lesioni associate, in particolare neoplasie. È particolarmente importante nei casi di sospetto volvolo sigmoideo, nei quali può avere un ruolo terapeutico, in quanto può consentire di evitare la laparotomia.

Raccomandazione

R2.9 L'inquadramento del paziente con malattia di Chagas cronica sintomatica prevede l'esecuzione dei test strumentali raccomandati per la stadiazione delle forme asintomatiche; ulteriori indagini di II livello devono essere stabilite in ambito specialistico, in base alla presenza di sintomi e segni caratteristici.

Terapia

Per chi è indicato il trattamento tripanocida?

La terapia tripanocida per la malattia di Chagas è raccomandata in tutti i casi di infezione acuta, di malattia riattivata (vedi **paragrafo 6.3 Ospite immunocompromesso**) o congenita (vedi **paragrafo 6.2 Malattia di Chagas congenita**). Il trattamento tripanocida in corso di infezione acuta, sia con benznidazolo che con nifurtimox è stato associato in numerosi studi osservazionali realizzati fin dagli anni '60 ad una elevata efficacia clinica, parassitologica (tassi di negativizzazione fino all'89%) e sierologica (negativizzazione nel 50-60% dei trattati a distanza di 2-3 anni).

A partire dagli anni '90, studi clinici randomizzati hanno mostrato un'efficacia (misurata come negativizzazione sierologica a 5-6 anni dopo il trattamento) del 60% del trattamento con benznidazolo in bambini dai 6 ai 12 anni con infezione cronica indeterminata. Un altro trial ha successivamente dimostrato una riduzione significativa di xenodiagnosi in bambini trattati, in confronto ad un gruppo ricevente placebo. Questi dati, insieme all'esperienza maturata negli anni nei Paesi endemici, ha condotto ad una forte raccomandazione per il trattamento nel caso di infezione cronica nell'età pediatrica. L'efficacia è considerata superiore al 90% se somministrato entro il primo anno di vita, mentre tende a ridursi con il passare del tempo dall'acquisizione dell'infezione e raggiunge il 10-20% in caso di somministrazione dopo oltre 10 anni dall'infezione (De Andrade et al., 1996; Sosa Estani et al., 1998; Andrade et al., 2004).

La terapia tripanocida è inoltre raccomandata nelle donne in età fertile al fine di prevenire la trasmissione materno-fetale. In base alle attuali evidenze derivate da 4 studi osservazionali (Murcia et al., 2013; Murcia et al., 2017; Fabbro et al., 2014; Álvarez et al., 2017), il trattamento di donne in età fertile prima del concepimento riduce a valori prossimi a zero il rischio di trasmissione dell'infezione al feto.

In giovani adulti con infezione cronica in assenza di danno d'organo specifico, il trattamento può essere consigliato sulla base di dati derivati da studi osservazionali che mostrano una riduzione del rischio di sviluppo di complicanze cardiache (Fabbro de Suasnábar et al., 2000; Gallerano & Sosa, 2000; Viotti et al., 2006), coerente con un maggior tasso di negativizzazione della sierologia. Per i pazienti in età geriatrica, l'indicazione alla terapia tripanocida va considerata con più cautela, potendo esserci in questo sottogruppo di pazienti un maggior tasso di comorbilità e una minore tollerabilità ai farmaci. Il tasso di interruzione di terapia in riceventi terapia tripanocida dovuta ad effetti collaterali, quali rash cutaneo, sintomi gastrointestinali, e alterazioni neurologiche nei trial disponibili in letteratura è di circa 16% (vs 3% nei riceventi placebo) (Coura et al., 1997; Riarte et al., 2012; Morillo et al., 2015; Morillo et al., 2017). Inoltre, va consi-

derato che nei soggetti con più di 60 anni (quindi con l'aumento dell'età) il rischio di morte associato alla malattia di Chagas è minore rispetto alla popolazione più giovane (De Menezes, 1989).

Nei pazienti con malattia di Chagas e danno d'organo specifico, indipendentemente dall'età, la scelta di offrire la terapia andrebbe valutata caso per caso. Lo studio BENEFIT è il primo trial randomizzato che ha valutato l'impatto di un trattamento con benznidazolo *versus* placebo in termini di mortalità e sviluppo di eventi cardiaci maggiori in una coorte di 2854 pazienti con cardiopatia chagastica seguiti per una media di 5.4 anni. Lo studio non ha mostrato differenze significative di eventi nei gruppi di soggetti trattati con benznidazolo o placebo, nonostante nel primo gruppo si sia assistito ad una riduzione significativa della parassitemia (Morillo et al., 2015). Nello stesso studio, il 23.9% dei pazienti che ricevevano benznidazolo ha interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali (vs. 9.5% nel gruppo placebo). È possibile, pertanto, che in questo gruppo di pazienti i rischi legati agli effetti avversi del trattamento superino i benefici attesi in termini di prevenzione della progressione del danno cardiaco e della mortalità; in ogni caso è auspicabile che sia messo in atto un processo decisionale congiunto medico-paziente per discutere potenziali rischi e benefici dell'intervento.

La terapia per la malattia di Chagas con benznidazolo o nifurtimox è stata dimostrata teratogena in studi condotti su animali, mentre non sono disponibili evidenze sulla teratogenicità negli esseri umani. Pertanto, la terapia tripanocida è controindicata in gravidanza.

Raccomandazione

R3.1 L'offerta del trattamento tripanocida è

Raccomandata: in pazienti (i) con infezione acuta, (ii) con infezione congenita, (iii) immunodepressi con riattivazione di malattia, (iv) donne in età fertile con malattia cronica, (v) con malattia cronica senza danno d'organo

Da valutare caso per caso: in pazienti (i) in età geriatrica con malattia cronica senza danno d'organo; (ii) con malattia cronica e danno d'organo diverso da malattia cardiaca medio-severa

Non consigliata: in pazienti con malattia cardiaca medio-severa

Controindicata: (i) in donne in gravidanza e durante l'allattamento; (ii) in pazienti con grave esofagopatia chagastica.

Qual è il trattamento tripanocida della malattia di Chagas acuta e cronica?

Allo stato attuale, gli unici due farmaci con provata efficacia nel trattamento della malattia di Chagas acuta e cronica sono benznidazolo e nifurtimox. Nessuno dei due è commercializzato in Italia, ma entrambi i farmaci possono essere ottenuti gratuitamente attraverso richiesta all'OMS.

Non sono disponibili trial randomizzati che confrontino in modo diretto l'efficacia dei due farmaci. Tradizionalmente, benznidazolo ha dimostrato migliore tollerabilità rispetto a nifurtimox e quindi è considerato di prima scelta nella terapia della malattia di Chagas (Kann et al., 2024; Jackson et al., 2020). Tuttavia, i dati di letteratura sono scarsi per esprimere una raccomandazione a supporto di un farmaco rispetto all'altro. In caso di intolleranza ad uno dei farmaci, è possibile utilizzare l'altro come alternativa.

3.1 Benznidazolo

Si tratta di un derivato nitroimidazolico, disponibile fin dal 1971, con attività sui tripomastigoti e sugli amastigoti di *T. cruzi*.

È un farmaco a formulazione orale; la dose per gli adulti che pesano >40 kg è di 5 mg/kg al giorno suddivisi in 2-3 somministrazioni. In accordo alle raccomandazioni PAHO, il dosaggio nei soggetti con peso <40 kg è di 7.5 mg/kg (WHO, 2019). Dopo l'assunzione orale, il farmaco è rapidamente assorbito e la biodisponibilità è maggiore del 90%. L'emivita è di circa 12 ore; il farmaco è ampiamente metabolizzato e solo una quota minima viene escreta immodificata nelle urine.

Ad oggi la durata standard del trattamento è di 60 giorni. Studi più recenti suggeriscono che una durata inferiore possa essere ugualmente efficace, aprendo alla concreta possibilità di trovare schemi terapeutici ridotti a 30 giorni all'interno di linee guida internazionali in un futuro prossimo (vedi Box 2).

Il trattamento è controindicato in gravidanza per possibile effetto teratogeno; non è nota l'escrezione di benznidazolo nel latte materno, per cui il farmaco non è consigliato durante l'allattamento.

Nei pazienti con grave insufficienza renale o epatica, non sono previste modifiche della posologia di benznidazolo, ma il trattamento va attentamente monitorato.

Durante il periodo del trattamento, è controindicata la concomitante assunzione di alcol per possibile effetto disulfiram-like (dolore addominale, nausea, vomito, cefalea).

Per un riepilogo delle principali caratteristiche del benznidazolo, si rimanda alla **Tabella 5**.

Effetti avversi e gestione.

Gli effetti avversi sono piuttosto comuni (fino al 30%) e includono:

- **Effetti dermatologici:** molto comune il prurito, possibile la comparsa di rash cutaneo. Raramente vi è evoluzione verso quadri gravi, come la dermatite esfoliativa. In genere, gli effetti dermatologici compaiono entro le prime 2-3 settimane di trattamento. I casi lievi di prurito possono essere gestiti con la co-somministrazione di antistaminici; in caso di rash cutaneo può essere utile l'aggiunta di basse dosi di steroide. Nei casi più gravi, è indispensabile la sospensione immediata del trattamento.
- **Effetti neurologici:** lo sviluppo di neuropatia periferica è un effetto più raro. L'esordio è più frequente nelle fasi avanzate di trattamento. La risoluzione è completa nella quasi totalità dei casi dopo la sospensione della terapia, anche se il tempo di recupero è molto variabile.
- **Effetti gastroenterici:** nausea e dolore addominale possono comparire nella prima settimana di trattamento. Generalmente presentano risoluzione spontanea, senza che sia necessario sospendere la terapia.
- **Effetti ematologici:** possibile ma raro un effetto di mielosoppressione, con leucopenia e/o trombocitopenia, reversibile dopo la sospensione della terapia.

Tabella 5. Principali caratteristiche di benznidazolo

Disponibilità	Non disponibile in Italia
Classe	Derivato nitroimidazolico ad attività tripanocida
Meccanismo d'azione	Danno molecolare al DNA mitocondriale del cinetoplasto
Spettro d'azione	Tutti i ceppi di <i>T. cruzi</i> (anche se studi sugli animali potrebbero suggerire una variabilità nella suscettibilità ai farmaci dei diversi ceppi)
Formulazione	Compresse da 12.5, 50 e 100 mg (divisibili, frantumabili, idrosolubili)
Conservazione	Conservare nella confezione originale, a temperatura inferiore a 30°C
Caratteristiche farmacocinetiche	<ul style="list-style-type: none"> ● Molto lipofilo e facilmente assorbito dopo assunzione orale ● Picco a 3-4 ore dall'assunzione ● Biodisponibilità del 92% ● Emivita di circa 12 ore ● Ampiamente metabolizzato attraverso glucuronidazione epatica, solo una dose minima viene escreta immodificata con le urine
Reazioni avverse frequenti	<p>Molto comuni: prurito cutaneo, rash cutaneo, nausea e dolore addominale</p> <p>Non comuni: dermatite grave fino alla dermatite esfoliativa, neuropatia periferica, mielosoppressione</p>
Interazioni farmacologiche	<p>Non note interazioni farmacologiche</p> <p>Attenzione alla somministrazione concomitante di farmaci con formulazione alcolica</p>
Controindicazioni	<p>Ipersensibilità</p> <p>Gravidanza e allattamento</p>
Posologia	<p>Bambino:</p> <p>- 7.5 mg/kg/die suddiviso in 2-3 dosi (dose massima giornaliera 300mg)</p> <p>Adulto o peso >40kg:</p> <p>- 5 mg/kg/die (dose massima giornaliera 300mg)</p> <p>La dose totale va suddivisa in 2-3 somministrazioni giornaliere per 60 giorni</p>
Trattamento di popolazioni speciali	Si rimanda a documento esteso
Dose se insufficienza renale o epatica	Non ci sono dati chiari per suggerire un aggiustamento posologico in caso di grave insufficienza epatica e renale. È possibile, a discrezione del clinico, somministrare il trattamento sotto stretta sorveglianza clinica.

3.2 Nifurtimox

Si tratta di un composto appartenente alla classe dei nitrofurani, introdotto nel 1965, con attività sui tripomastigoti e sugli amastigoti di *T. cruzi*.

È disponibile in formulazione orale, da assumere al dosaggio di 8-10 mg/kg al giorno suddivisi in 3 somministrazioni. Nei bambini di peso inferiore a 40 kg è necessario un incremento della posologia a 10-15 mg/kg/die (Ministerio de salud y deportes (Bolivia), 2007; Bern et al., 2007; Wagner et al., 2016; Lascano, 2022; WHO, 2019). Dopo l'assorbimento dal tratto gastrointestinale, il farmaco è metabolizzato nel fegato, dove subisce una nitroriduzione ad opera del citocromo P450 reduttasi. L'emivita è di circa 3 ore, con eliminazione prevalentemente renale.

La durata del trattamento è storicamente di 60-90 giorni; anche in questo caso sono stati valutati trattamenti più brevi (vedi Box 2).

Il farmaco è controindicato in gravidanza. Vi sono pochi dati disponibili per quanto riguarda l'escrezione di nifurtimox nel latte materno, principalmente derivanti da osservazioni sul trattamento della tripanosomiasi africana: per quanto non siano stati evidenziati effetti collaterali su un limitato numero di lattanti esposti, il trattamento è sconsigliato durante l'allattamento.

Il trattamento è controindicato in caso di grave insufficienza epatica o renale.

L'assunzione di bevande alcoliche può aumentare il rischio di effetti avversi e deve essere evitata nel corso del trattamento.

Per un riepilogo delle principali caratteristiche del nifurtimox, si rimanda alla **Tabella 6**.

Tabella 6. Principali caratteristiche di nifurtimox.

Disponibilità	Non disponibile in Italia
Classe	Derivato della classe dei nitrofurani
Meccanismo d'azione	Stress ossidativo con danno al DNA del parassita
Spettro d'azione	Attività su amastigoti e tripomastigoti di <i>T. cruzi</i>
Formulazione	Compresse da 30 e 120 mg (divisibili, frantumabili)
Conservazione	Conservare nella confezione originale, a temperatura inferiore a 30°C
Caratteristiche farmacocinetiche	<ul style="list-style-type: none"> • Rapidamente assorbito dopo assunzione orale • Picco a 1 ora dall'assunzione • Emivita di circa 3 ore • Principalmente eliminato per via renale
Reazioni avverse frequenti	<p>Molto comuni: gastrointestinali con nausea, vomito, dolore addominale, calo ponderale</p> <p>Comuni: tossicità a livello del sistema nervoso centrale, con irritabilità, disorientamento, insonnia, neuropatia periferica</p>
Interazioni farmacologiche	<p>Non note interazioni farmacologiche</p> <p>Attenzione alla somministrazione concomitante di farmaci con formulazione alcolica</p>
Controindicazioni	<p>Ipersensibilità</p> <p>Gravidanza e allattamento</p> <p>Grave insufficienza epatica e renale</p>
Posologia	<p>Bambino: 8-10 mg/kg/die, fino a 15 mg/kg/die per peso <40 kg</p> <p>Adulto: 8-10 mg/kg/die</p> <p>La dose totale va suddivisa in 3 somministrazioni giornaliere per 60-90 giorni</p>
Trattamento di popolazioni speciali (congenito, immunodepresso)	Si rimanda a documento esteso

RACCOMANDAZIONI

R3.2 Gli unici farmaci con provata efficacia nel trattamento della malattia di Chagas acuta e cronica sono benznidazolo e nifurtimox; i due farmaci presentano un profilo di efficacia e sicurezza simile, con differente tollerabilità a favore del benznidazolo. In caso di intolleranza ad uno dei farmaci, è possibile utilizzare l'altro come alternativa.

Trattamento delle complicanze

4.1 Complicanze cardiache

Qual è il trattamento della disfunzione ventricolare e scompenso cardiaco nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagastica?

Lo scompenso cardiaco secondario alla cardiomiopatia chagastica è gestito con gli stessi trattamenti farmacologici dei pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (<40%) o lievemente ridotta (41-54%). Tutte le terapie impiegate nei pazienti con cardiomiopatia chagastica sono empiricamente derivate da studi condotti in pazienti con scompenso cardiaco di altre eziologie, pertanto il beneficio in termini di morbilità e mortalità derivante da ciascuna classe di farmaci è incerto. I farmaci impiegati per il rimodellamento inverso cardiaco sono: ACE inibitori (ACEI), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB), beta bloccanti (BB), sacubitril/valsartan, vericiguat, diuretici risparmiatori di potassio, ivabradina, e inibitori di SGLT2 in pazienti con controindicazione ad ACEI/ARB. Recenti linee guida brasiliane (Marin-Neto et al., 2023) per i pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$) o lievemente ridotta (41-54%) raccomandano l'utilizzo di diuretici per controllare la congestione sistemica e polmonare. La classe degli ACEI o ARB (per pazienti intolleranti agli ACEI), BB (carvedilolo, metoprololo o bisoprololo), inibitori di SGLT2 in pazienti emodinamicamente stabili e spironolattone associato a ACEI e BB costituiscono le iniziali strategie terapeutiche per ridurre morbilità e mortalità. Ogni 3-6 mesi è necessaria una revisione clinico-funzionale ed eventuale aggiunta di strategie terapeutiche addizionali sulla base di eventuali nuove problematiche (eventi avversi, aritmie). È da considerare il monitoraggio dell'eventuale comparsa di aritmie anche tramite *loop recorder*.

Trapianto cardiaco - Il trapianto cardiaco può essere considerato per i pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria causata dalla malattia di Chagas, nonostante sia associato al rischio di riattivazione dell'infezione da *T. cruzi* (Bocchi et al., 1996; Bestetti & Theodoropoulos, 2009). Come raccomandato nei criteri di inclusione del documento del 2017 elaborato dal (Centro nazionale trapianti), i candidati al trapianto di cuore provenienti da aree endemiche devono essere sottoposti a screening per l'infezione da *T. cruzi* ed è necessario proseguire la sorveglianza di una possibile riattivazione anche dopo il trapianto (Campos et al., 2008; Rossi Neto et al., 2020) (vedi **paragrafo 6.3 Ospite immunocompromesso**).

In uno studio di coorte comprendente 117 pazienti con malattia di Chagas sottoposti a trapianto cardiaco, la sopravvivenza dei pazienti a 1, 4, 8 e 12 anni dopo il trapianto è risultata superiore rispetto a quella

dei pazienti con cardiopatia ischemica o cardiomiopatia idiopatica (71, 57, 55 e 46% per la malattia di Chagas, contro 69, 57, 40 e 32% per la cardiomiopatia dilatativa idiopatica (DCM) e 59, 44, 34 e 22% per la cardiopatia ischemica) (Bocchi et al., 2001). Le cause di morte dopo il trapianto includono infezioni, rigetto e neoplasie (10, 10 e 4%, rispettivamente); la riattivazione di *T. cruzi* è stata solo raramente una causa di morte.

Tra i pazienti sottoposti a trapianto cardiaco per la gestione della cardiomiopatia da Chagas, alcuni esperti sono favorevoli alla somministrazione di una terapia tripanocida prima dell'induzione dell'immunosoppressione, anche se tale trattamento di solito non raggiunge la guarigione nei pazienti con infezione di lunga data (Campos et al., 2008). Non esiste un consenso né un'indicazione definitiva per la profilassi prima dell'induzione dell'immunosoppressione (Rossi Neto et al., 2020).

Il rischio cumulativo di riattivazione tra i pazienti sottoposti a trapianto di cuore varia dal 29 al 50% (Bocchi et al., 2001; Campos et al., 2008; Bestetti et al., 2009; Andrade et al., 2011). L'intervallo di tempo per la riattivazione varia da 38 giorni a più di sette anni dopo il trapianto (Campos et al., 2008). I fattori di rischio associati a un aumento del rischio di riattivazione includono l'uso di ciclosporina A o micofenolato mofetile ad alte dosi, frequenti episodi di rigetto e neoplasie (Bocchi et al., 1996; Campos et al., 2008).

Come indicato nelle linee guida della Società Brasileira di cardiologia del 2011 per la diagnosi e il trattamento della cardiopatia di Chagas, nei pazienti con infezione da *T. cruzi*, l'immunosoppressione dovrebbe essere regolata all'intensità più bassa che garantisca l'assenza di segni di rigetto (Andrade et al., 2011).

I pazienti con malattia di Chagas che ricevono un trapianto cardiaco devono essere monitorati per la riattivazione dell'infezione da *T. cruzi* (vedi **paragrafo 6.3 Ospite immunocompromesso**). In generale, il programma di monitoraggio della riattivazione è lo stesso del monitoraggio del rigetto (ad esempio, 1, 3, 6, 9 e 12 mesi dopo il trapianto, un mese dopo il trattamento steroideo per il rigetto e ogni volta che si verifica febbre o miocardite acuta evidente) (Campos et al., 2008). La riattivazione può essere diagnosticata in base al riscontro di parassiti su striscio di sangue periferico, all'aumento della carica di parassiti nel sangue mediante rtPCR e/o al riscontro di un quadro di miocardite acuta all'esame istologico su biopsia endomiocardica. I reperti biotipici caratteristici consistono in amastigoti di *T. cruzi* con o senza infiltrato infiammatorio circostante. Questi risultati possono verificarsi in assenza di parasitemia periferica rilevabile al microscopio e possono precedere lo sviluppo di segni clinici di miocardite.

Raccomandazioni

R4.1 Lo scompenso cardiaco secondario alla cardiomiopatia chagastica è trattato con gli stessi trattamenti farmacologici dei pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.

R4.2 Il trapianto cardiaco è una terapia che può essere considerata per i pazienti con insufficienza cardiaca refrattaria causata dalla malattia di Chagas, nonostante il conseguente trattamento immunosoppressivo sia associato al rischio di riattivazione dell'infezione da *T. cruzi*.

Qual è il trattamento delle aritmie cardiache nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagastica?

La letteratura inerente al trattamento delle aritmie cardiache e la prevenzione della morte improvvisa nella cardiomiopatia cronica chagastica è scarsa e insufficiente per la formulazione di raccomandazioni forti. Alcune caratteristiche proprie della cardiomiopatia chagastica (scompenso cardiaco, formazione di trombi, disautonomia cardiaca) causano una più alta prevalenza di aritmie ventricolari, maggiore rischio di morte cardiaca improvvisa e minore sopravvivenza rispetto a cardiomiopatie di altra natura.

Extrasistoli ventricolari. In presenza di extrasistoli sintomatiche e in assenza di disfunzione ventricolare o iniziale substrato aritmogenico fibrotico alla RMN è raccomandato il trattamento con BB. Non è raccomandato alcun trattamento se le extrasistoli sono asintomatiche, ad eccezione dei casi in cui la frequenza delle stesse sia molto elevata (>16-20% all'HolterECG delle 24h).

Aritmie ventricolari sostenute e fibrillazione ventricolare. In presenza di instabilità emodinamica vengono seguiti i protocolli dell'Advanced Cardiovascular Life Support (ACLS) e l'utilizzo dei farmaci antiaritmici (in particolare amiodarone). Per la prevenzione di recidive e morte cardiaca improvvisa, non vi sono trials clinici randomizzati che chiariscano la migliore gestione nei pazienti affetti da cardiomiopatia chagastica. Le opzioni si limitano all'utilizzo di BB e all'impianto di defibrillatori cardiaci impiantabili (ICD) in prevenzione secondaria. L'uso di amiodarone è sostenuto da alcuni studi osservazionali che hanno prodotto dati positivi a lungo termine relativamente a recidive e tassi di mortalità in pazienti con cardiopatia chagastica cronica e pregressa aritmia ventricolare. I pazienti con cardiopatia chagastica cronica trattati in prevenzione secondaria con ICD tendono ad avere maggiore rischio di aritmie ventricolari, storms elettrici, shocks appropriati/non appropriati e scompenso sinistro. In questi casi, l'associazione dell'amiodarone con i BB (preferibilmente nadololo o atenololo, in caso di funzione ventricolare soddisfacente e metoprololo o carvedilolo, in caso di ridotta funzionalità ventricolare) è considerata avere il più alto potenziale di riduzione delle aritmie fatali e del numero di shock appropriati e inappropriati erogati dall'ICD.

Fibrillazione atriale. In presenza di instabilità emodinamica con elevata risposta ventricolare è raccomandata la cardioversione elettrica. In pazienti con stabilità emodinamica e sintomatici con insorgenza di fibrillazione atriale < 48h in assenza di trombi intramurali è raccomandata la cardioversione farmacologica con propafenone (pazienti senza evidenza di anomalie strutturali o funzionali cardiache) o amiodarone (pazienti con evidenza di anomalie strutturali o funzionali cardiache). In pazienti sintomatici con stabilità emodinamica e insorgenza di fibrillazione atriale > 48h o sconosciuta sono raccomandati terapia anticoagulante e controllo del ritmo. I BB sono raccomandati nel controllo della frequenza cardiaca in pazienti con o senza scompenso cardiaco. La digossina e l'amiodarone sono raccomandati nel controllo della frequenza cardiaca (e anche del ritmo per quanto riguarda l'amiodarone) in pazienti sintomatici con alta risposta ventricolare che non possono subire l'ablazione e in cui i beta bloccanti e i bloccanti dei canali del calcio sono controindicati.

Impianto pacemaker nelle disfunzioni del nodo senoatriale. Il processo infiammatorio che coinvolge le fibre autonome nervose può determinare vari livelli di patologia del nodo senoatriale. L'impianto del pacemaker è raccomandato nelle disfunzioni del nodo senoatriale spontanee e irreversibili che causano sintomatologia emodinamica (ad es. sincopi associate a bradicardia rilevante o pause del seno > 3s durante la veglia).

Impianto pacemaker per blocchi atrioventricolari. L'impianto del pacemaker è raccomandato nei casi di blocchi atrioventricolari avanzati di causa irreversibile, permanente o intermittente.

Impianto pacemaker per blocchi intraventricolari. L'impianto del pacemaker è raccomandato in caso di blocco di branca alternante dx e sx a prescindere dalla presenza di sintomi e nei blocchi intraventricolari con intervallo HV > 70 ms o dopo studio elettrofisiologico in pazienti con sincope, presincope, vertigini riconducibili ad eziologia cardiaca o con intervallo HV >100ms in pazienti asintomatici.

Impianto ICD in prevenzione secondaria della morte cardiaca improvvisa. Sono disponibili dati osservazionali limitati relativi a pazienti con malattia di Chagas trattati con ICD. Per quanto siano disponibili molti studi che descrivono l'appropriatezza del trattamento con ICD nei pazienti con malattia di Chagas, i primi lavori hanno fornito risultati contrastanti (Cardinalli-Neto et al., 2007; Duffy et al., 2009; Rassi et al., 2019) e non è stato accertato un impatto sull'*outcome* clinico.

I dati limitati sulla terapia con ICD nei pazienti con malattia di Chagas contrastano con l'evidenza di alta qualità del beneficio in termini di mortalità derivante dalla terapia con ICD per la prevenzione secondaria in pazienti con altre cause di cardiomiopatia con precedenti sindromi coronariche acute o tachicardie ventricolari sostenute e per la prevenzione primaria in pazienti selezionati con cardiomiopatia non ischemica.

Come si previene il rischio tromboembolico nei pazienti affetti da cardiomiopatia cronica chagastica?

In considerazione di una combinazione di fattori quali grave disfunzione ventricolare, dilatazione delle camere cardiache, anomalie della cinetica regionale (soprattutto apicale) e presenza di aritmie come fibrillazione atriale, i pazienti con cardiomiopatia chagastica presentano un rischio maggiore di formazione di trombi murali ed eventi embolici, soprattutto sistemici (circolo encefalico e polmonare). Mentre le linee guida della Società Brasiliana di cardiologia del 2011 (Andrade et al., 2011) suggerivano l'utilizzo di uno score per determinare il rischio di tromboembolismo e la necessità di profilassi, le più recenti pubblicazioni promuovono un approccio più cauto sul suo utilizzo. L'anticoagulazione orale è raccomandata in prevenzione primaria e secondaria nei pazienti con fibrillazione atriale e CHA₂DS₂-VASc ≥2 (donne) e ≥1 (uomini), evidenza di trombo murale e pregresso ictus ischemico di natura cardioembolica. È inoltre raccomandato l'intervento sui fattori modificabili nello stile di vita per ridurre il rischio di fibrillazione atriale e il monitoraggio attivo della funzionalità cardiaca (ecocardiografia) e ricerca di aritmie (Holter ECG delle 24h, *loop recorder*, monitoraggi ECG prolungati).

4.2 Complicanze gastrointestinali

Le complicanze gastrointestinali della malattia di Chagas rappresentano una delle manifestazioni classiche della fase cronica determinata. L'interessamento del tratto gastrointestinale può riguardare l'esofago, il colon o entrambi, configurando i quadri clinici di megaesofago e megacolon. Questi sono il risultato della distruzione del plesso mioenterico di Auerbach da parte del processo infiammatorio cronico sostenuto dal *T. cruzi*.

I dati attualmente disponibili mostrano che la terapia tripanocida non ha impatto sulla progressione delle complicanze gastrointestinali (Roure et al., 2016; Antinori et al., 2017; Pereira et al., 2020). Pertanto, la gestione si concentra principalmente sul miglioramento dei sintomi (disfagia nel caso del megaesofago e costipazione nel caso del megacolon) e sulle strategie chirurgiche quando necessarie (Borges Migliavaca et al., 2018).

Qual è la gestione del megaesofago e della acalasia secondaria?

La gestione del megaesofago chagastico dipende dal grado di malattia esofagea, dalle condizioni nutrizionali del paziente e dalle comorbidità esistenti. Il management in sé è simile a quello dei pazienti con acalasia idiopatica, con l'obiettivo principale di ridurre la pressione a riposo dello sfintere esofageo inferiore e facilitare il transito del bolo alimentare. Gli approcci terapeutici comprendono misure dietetiche, trattamento farmacologico e interventi endoscopici/chirurgici, nonché misure di dilatazione con tubo rigido e/o pneumatica con palloncino. Non esistono trattamenti specifici in grado di ripristinare la funzione esofagea, anche se si può osservare un recupero parziale della peristalsi esofagea a seguito di una gestione clinica, endoscopica o chirurgica adeguata. Le misure dietetiche per tutti i pazienti affetti da acalasia includono mangiare lentamente in posizione eretta, masticare bene il cibo, evitare cibi duri e secchi, bere acqua durante o dopo i pasti (in quanto ciò può facilitare la progressione del cibo) ed evitare di sdraiarsi subito dopo aver mangiato.

I pazienti con stadio I e II possono avere una buona risposta con modifiche della dieta e trattamento farmacologico. La terapia farmacologica con isosorbide e nifedipina è efficace nel ridurre i sintomi esofagei abbassando la pressione dello sfintere esofageo; l'isosorbide sembra essere più efficace, tuttavia la nifedipina sembra essere meglio tollerata (Borges Migliavaca et al., 2018). Tuttavia, questi trattamenti hanno spesso un'efficacia limitata e sono preferibilmente riservati a pazienti che non sono candidabili a procedure endoscopiche o chirurgiche, rappresentando un'opzione palliativa.

I pazienti con stadio III e IV, e quelli con stadio I e II che non rispondono alle modifiche della dieta e/o al trattamento farmacologico, di solito richiedono un ulteriore intervento.

Per i pazienti con megaesofago in stadio avanzato (stadio IV) che presentano un rischio chirurgico medio, le opzioni di trattamento preferite includono la miotomia di Heller laparoscopica con *funduplicatio* parziale e la miotomia endoscopica perorale (POEM). Nei pazienti con Chagas e acalasia, la POEM può essere anche più efficace della miotomia chirurgica (Kahaleh et al., 2020; Pinazo et al., 2010).

L'iniezione endoscopica di tossina botulinica nella regione dello sfintere esofageo inferiore è in grado di ridurre i sintomi nei pazienti con acalasia idiopatica e megaesofago di Chagas (Brant et al., 2003). L'inconveniente principale di questo trattamento è la durata limitata dell'effetto ottenuto (alcuni mesi). Inoltre, trattamenti ripetuti possono aumentare il rischio di complicanze durante eventuali interventi chirurgici futuri. Di conseguenza, sarebbe indicato in pazienti con coinvolgimento esofageo e un alto rischio chirurgico o gravi malattie concomitanti.

RACCOMANDAZIONE

R4.3 La gestione del megaesofago dipende dal grado di malattia esofagea, dalle condizioni nutrizionali del paziente e dalle comorbidità esistenti. Il management in sé è simile a quello dei pazienti con acalasia idiopatica.

Qual è la gestione del megacolon?

Il megacolon chagastico si caratterizza per dilatazione colica variabile, rallentato transito intestinale, stipsi grave e, nei casi avanzati, rischio di fecalomi, volvolo e perforazione.

La gestione del megacolon dipende fundamentalmente dal grado di stipsi, dal grado di dilatazione/allungamento del colon, dalle condizioni nutrizionali del paziente e dalle comorbidità esistenti. È importante ricordare che i pazienti con megacolon possono presentarsi senza stitichezza e che la prima manifestazione della malattia può essere una complicanza (ad esempio, volvolo). La letteratura non offre una classificazione stabilita dei gradi di coinvolgimento del colon. Un sigma o un diametro del colon discendente superiore a 6,5 cm è considerato patologico dal punto di vista radiologico e definisce il megacolon.

In pazienti con dilatazione lieve e sintomi non severi, può essere proposto un approccio conservativo, con dieta ricca di fibre, lassativi osmotici, fino ad arrivare a clisteri evacuativi nei casi di stipsi importante.

La letteratura non offre alcun consenso neanche per quanto riguarda la gestione chirurgica di scelta per il megacolon di Chagas, che deve essere proposta in pazienti con megacolon avanzato, complicanze o scarso controllo sintomatologico. Attualmente, alcuni centri specializzati suggeriscono varianti tecniche della procedura classica di Duhamel-Haddad (rettosigmoidectomia con interposizione retrocecale) o rettosigmoidectomia con anastomosi coloretale bassa *end-to-side* (Pinazo et al., 2009; WHO, 2019; Costa et al., 2020; Teza et al., 2020).

Enteropatia di Chagas. Sebbene meno frequente, recenti evidenze riportano la possibilità di dismotilità del piccolo intestino, inclusi quadri di megaduodeno nei pazienti con malattia di Chagas (de Oliveira et al., 2021). Anche se di rado risulta clinicamente rilevante, questo quadro dovrebbe essere tenuto in considerazione in pazienti con sintomi compatibili. Nel megaduodeno, l'intervento chirurgico è indicato solo se il paziente mostra un'evidenza inequivocabile di stasi duodenale. La procedura più comune è l'anastomosi duodeno-digiunale in prossimità della flessura duodeno-digiunale. Nei casi di megadigiuno o megaileo, l'enterectomia parziale è indicata solo se le sezioni interessate non sono molto estese. In situazioni di ampio coinvolgimento, la gestione clinica è indicata con l'aspirazione gastrica continua, la correzione della disidratazione e degli squilibri elettrolitici e la fornitura di nutrizione parenterale. La tecnica diagnostica di scelta per stabilire la crescita eccessiva batteriologica è il *breath test* al lattulosio. Se il test risulta positivo, può essere considerato l'uso di antibiotici non assorbibili (ad esempio rifaximina) per periodi di tempo limitati o diete specifiche come per altre cause da *small intestine bacterial overgrowth* (SIBO).

R4.4 In pazienti con dilatazione colica lieve e sintomi non severi, può essere proposto un approccio conservativo, mentre l'approccio chirurgico deve essere considerato in pazienti con megacolon avanzato, complicanze o scarso controllo sintomatologico.

Follow up

Qual è il follow up per il paziente in corso di terapia tripanocida?

I pazienti che iniziano la terapia tripanocida devono essere monitorati in corso di trattamento per valutare l'eventuale comparsa di eventi avversi farmaco-relati. Il numero e la frequenza delle visite non sono universalmente definiti e variano nei diversi documenti nazionali.

In generale è atteso che il paziente in corso di terapia antiparassitaria effettui un minimo di 3 visite: visita di baseline, giorno +30 da inizio terapia, giorno + 60 da inizio terapia (Mendes et al., 2022).

Alcuni documenti nazionali, come nel caso della Colombia, suggeriscono l'esecuzione di una visita extra tra il giorno +10 e +14 dall'inizio del trattamento (in persona o telefonica) in considerazione del rischio elevato di comparsa di eventi avversi in quel periodo (Mendes et al., 2022).

In altri casi (es. Argentina), viene suggerita una visita al giorno +7 e poi quindicinale fino a fine trattamento per i pazienti in trattamento con benznidazolo, e settimanale il primo mese e quindicinale il secondo mese per i pazienti in trattamento con nifurtimox (Sociedad Argentina de Cardiología, 2020).

In Brasile il controllo dei parametri bioumorali (crasi ematica e funzione epatorenale) è richiesto prima della visita di baseline, a 3 settimane dall'inizio della terapia ed a fine terapia (Dias et al., 2015).

Nei casi di malattia acuta parassitemica alla diagnosi si raccomanda il controllo della parassitemia a 3 settimane dall'inizio della terapia a conferma della risposta al trattamento. In caso di parassitemia ancora rilevabile a 3 settimane si deve valutare la corretta aderenza alla terapia e solo in caso del persistere di parassitemia rilevabile a fine terapia considerare il fallimento terapeutico (Sociedad Argentina de Cardiología, 2020).

In caso di comparsa di reazioni avverse si suggerisce la prescrizione di terapia sintomatica e, in base alla gravità, la contestuale riduzione della posologia del trattamento o la sua sospensione temporanea. Al controllo della sintomatologia si potrà reintrodurre la terapia gradualmente (3 giorni) e proseguirla in associazione al trattamento sintomatico. Qualora recidivassero gli effetti collaterali o si presentasse un evento avverso grave, la terapia antiparassitaria va sospesa.

Nel caso di comparsa di dermatite si suggerisce l'introduzione di terapia antistaminica o di terapia steroidea a basso dosaggio per os.

Va raccomandata durante la durata del trattamento antiparassitario l'astensione assoluta dal consumo di bevande alcoliche e per le donne in età fertile l'utilizzo di adeguato metodo anticoncezionale.

Raccomandazione

R5.1 In corso di terapia tripanocida il paziente deve effettuare un minimo di 4 visite (baseline, giorno +15, giorno +30, giorno +60 da inizio terapia), che includano valutazione clinica ed esami ematochimici comprensivi di esame emocromocitometrico, transaminasi, e funzionalità renale.

Qual è il follow up per il paziente con malattia di Chagas al termine del trattamento?

Il paziente che ha completato il trattamento deve essere sottoposto a follow up annuale per escludere progressione di malattia e per confermare nel tempo l'avvenuta guarigione.

La dimostrazione della negativizzazione della sierologia per *T. cruzi* è considerato l'unico metodo per confermare il successo di cura in seguito al trattamento. Tuttavia, il tempo necessario alla negativizzazione della sierologia varia in base all'età del paziente, al momento di acquisizione della malattia e al tempo intercorso tra l'acquisizione e il trattamento e può impiegare da anni a decenni (Marin-Neto et al., 2023; Sguassero et al. 2018; Sociedad Argentina de Cardiología, 2020).

La negativizzazione della sierologia dopo il trattamento si verifica normalmente in:

- 1 anno nei casi di malattia di Chagas congenita
- 3-5 anni nei casi di malattia acuta
- 5-10 anni nei casi di malattia cronica recente
- > 10 anni (solitamente almeno 20-25 anni) nei casi di malattia cronica tardiva.

Bambini e adolescenti hanno normalmente un tempo di negativizzazione della sierologia più rapido rispetto agli adulti.

La riduzione dell'indice sierologico si verifica gradualmente. Il declino progressivo e persistente dell'indice (ELISA, CLIA) o del titolo (IFAT, IHA) sierologico è prognostico di futura negativizzazione.

Per quanto riguarda il monitoraggio post trattamento di caso di malattia acuta si raccomanda esecuzione della sierologia per *T. cruzi* a 6 mesi, 12 mesi, e poi annualmente fino alla negativizzazione (in considerazione dei tempi più brevi di negativizzazione) (Sociedad Argentina de Cardiología, 2020).

Nel paziente affetto da malattia cronica, in considerazione dei lunghi tempi di negativizzazione si raccomanda l'esecuzione della sierologia per *T. cruzi* ogni 2-3 anni.

Sebbene alcuni studi abbiano suggerito di utilizzare la PCR per *T. cruzi* per il controllo della risposta terapeutica (Sulleiro et al., 2019; Sánchez Martínet al., 2023), la sensibilità della PCR è variabile e pertanto non è considerata attendibile per fornire indicazioni in merito al successo terapeutico (Sguassero et al., 2015; Marin-Neto et al., 2023); inoltre il test non è ubiquitariamente disponibile. Tuttavia, un esito positivo di PCR per *T. cruzi* nei 24 mesi successivi al completamento del trattamento è diagnostico per fallimento terapeutico (Russomando et al., 1998; Molina et al., 2014; Sguassero et al., 2015; Marin-Neto et al., 2023).

Diversi studi sono stati effettuati per valutare potenziali biomarkers utili per il monitoraggio del trattamento della malattia cronica (Linfociti T CD8+, ELISA F2/3, ELISA -F29, IgG1) e per predire la malattia cardiologica (miR-34a, Evs, MMP-2 e MMP-9) ma ulteriori studi di approfondimento sono necessari prima di poter raccomandarne l'utilizzo nella pratica clinica (Morales-Velásquez et al., 2023).

Per escludere la possibile progressione di malattia cardiologica si raccomanda ECG annuale e ecocardiogramma ogni 2-3 anni.

Il follow up della patologia gastrointestinale si basa principalmente sul monitoraggio clinico, ed in caso di comparsa di sintomatologia specifica, sull'esecuzione di esami strumentali come clisma opaco e radiografia del tubo digerente.

Raccomandazioni

R5.2 Nei pazienti con malattia di Chagas acuta trattata si raccomanda esecuzione della sierologia per *T. cruzi* a 6 mesi, 12 mesi e successivamente annualmente fino a negativizzazione. Nei pazienti con malattia di Chagas cronica sottoposti a trattamento si raccomanda sierologia per *T. cruzi* ogni 2 anni.

R5.3 Nei pazienti con malattia di Chagas cronica sottoposti a trattamento si raccomanda follow up con controllo clinico ed ECG annuale, ed ecocardiogramma ogni 2-3 anni. L'esecuzione di ecocardiogramma dovrebbe essere annuale per i pazienti con segni di cardiopatia e deve essere anticipata in caso di modificazioni cliniche o elettrocardiografiche.

Qual è il follow up per il paziente con malattia di Chagas non sottoposta a trattamento?

Il paziente non sottoposto a trattamento deve essere monitorato con follow up annuale per permettere una diagnosi precoce di progressione di malattia (Mendes et al., 2022).

Si consiglia esecuzione di ECG annuale, ecocardiogramma ogni 2 anni. La ripetizione di clisma opaco e radiografia tubo digerente può essere limitata ai casi in cui si manifestino sintomi specifici di danno d'organo.

Qualora gli accertamenti confermino la localizzazione d'organo di malattia, il paziente andrà riferito agli specialisti di competenza e sottoposto ad approfondimenti diagnostici mirati, secondo quanto descritto in precedenza (vedi paragrafo **2.3 Diagnostica strumentale**).

Raccomandazioni

R5.4 Si raccomanda che il paziente non sottoposto a trattamento si sottoponga a follow up che includa valutazione clinica ed esecuzione di ECG annuale, ecocardiogramma ogni 2 anni; clisma opaco e radiografia del tubo digerente prime vie devono essere ripetuti solo in caso di comparsa di sintomi gastrointestinali.

Popolazioni speciali

6.1 Donna in gravidanza

Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas in gravidanza e/o allattamento?

Ad oggi, grazie allo screening sistematico effettuato nei donatori di sangue e di organi, la trasmissione verticale rappresenta la principale via di trasmissione nei Paesi non endemici, contribuendo al 22% delle nuove diagnosi a livello globale (Generalitat de Catalunya, 2018; Carlier et al., 2019). In Italia la malattia di Chagas in gravidanza ha una prevalenza media che va dallo 0.5% al 15.5% nelle donne provenienti dai Paesi endemici, con una frequenza variabile e proporzionale ai livelli di diffusione nei Paesi di provenienza (Colombo et al., 2021). Sulla base dei dati demografici e della sieroprevalenza riportata nei paesi endemici per la malattia di Chagas, è stato stimato che, tra il 2014 ed il 2018, 463 donne (95% CI 267–792) con infezione da *T. cruzi* abbiano partorito sul nostro territorio. Considerata la probabilità di trasmissione verticale in caso di infezione materna, è stato inoltre stimato che nello stesso periodo si siano verificati 16 casi di trasmissione congenita (95% CI 12–21) (Zammarchi et al., 2021). Tuttavia, nello stesso periodo di studio sono stati riportati solamente tre casi di trasmissione congenita, di cui due corrispondenti allo stesso nucleo familiare. Analogamente, è stato stimato che negli USA 43000 donne in età fertile siano affette da malattia di Chagas cronica, con una stima tra i 22 ed i 305 lattanti nati ogni anno con malattia di Chagas congenita (Irish et al., 2022). Questi dati sono suggestivi di una verosimile importante sottostima della prevalenza della malattia di Chagas in gravidanza e dei suoi tassi di trasmissione congenita nel nostro Paese, indicando la necessità di migliorare e diffondere le strategie di screening per la malattia (Rodari et al., 2018; Antinori et al., 2018-2022).

Nelle aree non endemiche, si stima che il tasso di trasmissione materno-fetale di *T. cruzi* si attesti al 3.5% (IC95% 2,5-4,5) (Colombo et al., 2021). La trasmissione può avvenire sia in caso di malattia di Chagas acuta che cronica e la madre può trasmettere l'infezione sia per via transplacentare che tramite il contatto del feto con il sangue materno durante il passaggio nel canale del parto (Edwards et al., 2019). Il rischio di trasmissione aumenta in caso di infezione acuta, coinfezione con HIV, nelle donne giovani e in caso di elevata parassitemia. È stato inoltre ipotizzato un aumento del rischio di trasmissione nel caso di gestazioni multiple (Perez-Lopez et al., 2010). La malattia di Chagas può determinare la comparsa di alcune complicanze lungo il corso della gravidanza. In caso di elevati livelli di parassitemia, l'invasione

parassitaria del trofoblasto può determinare quadri di villite e placentite necrotizzante con aumentato rischio di aborto, morte in utero e parto pretermine (Edwards et al., 2019). Nel caso, invece, di bassi livelli di parassitemia, sono più frequentemente descritte complicanze quali corionamniosite e funisite (Carlier et al., 2015).

Il passaggio transplacentare avviene più frequentemente nel secondo e terzo trimestre, quando l'organogenesi è completa, non determinando alterazioni ecografiche rilevabili (Edwards et al., 2019; Bern et al., 2011). Infatti, mentre la trasmissione nelle prime settimane di gravidanza può aumentare il rischio di aborto spontaneo, dopo le 22 settimane di gestazione è più frequente che la trasmissione verticale determini la nascita di un neonato infetto (Edwards et al., 2019).

L'indicazione allo screening per malattia di Chagas in gravidanza è presente in diversi documenti di alcune società scientifiche ed enti pubblici internazionali (**Tabella 7**). Recentemente è stata introdotta anche nelle linee guida italiane sulla Gravidanza Fisiologica aggiornate nel 2023 (Istituto Superiore di Sanità, 2023). In particolare, le linee guida italiane raccomandano l'esecuzione dello screening (con un test sierologico altamente sensibile, da confermare con un secondo test in caso di positività) in tutte le donne a rischio per malattia di Chagas nel primo trimestre o comunque alla prima visita prenatale o, se non ancora eseguito, al momento del parto (vedi **paragrafo 1 Screening**). In caso di diagnosi di infezione da *T. cruzi* in gravidanza, è indicata l'esecuzione dello screening in tutti i figli e nei familiari della donna (Carlier et al., 2019).

Tuttavia, ad oggi lo screening non è incluso tra le prestazioni specialistiche per il controllo della gravidanza fisiologica escluse dalla partecipazione al costo (secondo il DPCM del 12 gennaio 2017, all.to 10b) e l'implementazione dello screening si basa su iniziative regionali o locali, al pari di quanto accade in altri paesi europei (Box 3). Due surveys condotte in US nel 2010 hanno rilevato che il 47% dei ginecologi non ha conoscenza della malattia di Chagas e solo l'8.8% considera la possibile trasmissione verticale (Forsyth et al., 2019). Spesso i fattori di rischio per la malattia di Chagas non sono valutati e sono poco conosciuti; le metodiche di prevenzione, identificazione precoce e trattamento non risultano ancora efficaci ed i casi di trasmissione materno-fetali risultano sottostimati. Va quindi potenziata e diffusa l'informazione e l'educazione sanitaria sull'importanza dello screening nelle donne a rischio e sulla possibile trasmissione verticale, così come sono da implementare i programmi di training ostetrici e ginecologici su questo tema; la valutazione del rischio e l'indicazione a eventuale screening in gravidanza potrebbero essere inseriti nella prima valutazione anamnestica del rischio ostetrico o in occasione del counselling per le vaccinazioni previste in gravidanza.

Per quanto riguarda la diagnosi, le indicazioni nella donna in gravidanza non differiscono da quelle valide per la popolazione generale. In caso di infezione confermata da almeno due test sierologici positivi, la donna deve essere indirizzata ad un centro di riferimento per le malattie infettive in gravidanza ed eseguire gli approfondimenti diagnostici indicati per escludere l'interessamento d'organo a livello cardiologico e gastrointestinale. In particolare, è indicata l'esecuzione di un ECG e valutazione cardiologica con ecocardiografia, mentre lo studio del tratto digerente attraverso esami radiologici, come il clisma opaco, sono da differire al post-partum. Nel caso sia escluso l'interessamento d'organo, la gravidanza non è da considerarsi ad alto rischio ed i controlli possono essere proseguiti nel centro che ha in carico la donna. In caso contrario, è consigliato proseguire il follow-up considerando la gravidanza ad alto rischio (Generalitat de Catalunya, 2018).

La terapia per la malattia di Chagas con benznidazolo o nifurtimox è stata dimostrata teratogena in studi condotti su animali, mentre non sono disponibili evidenze sulla teratogenicità negli esseri umani. Pertanto, la terapia antiparassitaria è controindicata in gravidanza. Secondo le raccomandazioni di alcuni esperti, l'esposizione accidentale a benznidazolo o nifurtimox in gravidanza non costituisce un'indicazione all'interruzione della gravidanza stessa (González-Tomé et al., 2013). Vista la bassa probabilità di trasmissione attraverso l'allattamento, i pochi dati a disposizione sul passaggio di benznidazolo e nifurtimox nel latte materno, e considerando che il trattamento dell'infezione cronica non è urgente, è consigliato attendere la fine dell'allattamento prima di intraprendere la terapia antiparassitaria (García-Bournissen et al., 2015). Sia in gravidanza che durante l'allattamento, la terapia con benznidazolo o nifurtimox è da valutare nel caso in cui rappresenti un intervento salvavita per la donna (Wagner et al., 2016). La somministrazione della terapia antiparassitaria dopo la fine dell'allattamento risulta di particolare importanza, poiché permette un'importante riduzione del rischio di trasmissione verticale nelle eventuali successive gravidanze (Murcia et al., 2017).

Non esistono strategie specifiche per prevenire la trasmissione materno fetale e non sussistono indicazioni all'espletamento tramite parto cesareo. È indicato, entro i limiti dell'applicabilità, limitare l'attuazione di tutte le procedure che favoriscono il contatto del sangue fetale con quello materno, quali la rottura artificiale delle membrane, l'applicazione di elettrodi sullo scalpo fetale per il monitoraggio della frequenza cardiaca, l'utilizzo di ventose ostetriche e l'episiotomia. La riduzione del tempo intercorrente tra la rottura delle membrane amniocoriali e la nascita può ridurre il rischio di trasmissione (Istituto Superiore di Sanità, 2023).

Per quanto riguarda la trasmissione attraverso l'allattamento, seppur a fronte di una scarsità di dati disponibili, il rischio è ritenuto irrilevante, per cui l'allattamento al seno non è generalmente controindicato. Le uniche circostanze in cui esiste una controindicazione all'allattamento sono i) in corso di infezione acuta da *T. cruzi*, ii) in caso di sanguinamento a livello di areola e/o capezzolo, iii) nel caso di riattivazione di malattia in corso di immunodepressione (Norman et al., 2013; Wagner et al., 2016; Edwards et al., 2019).

Nel caso di sanguinamento attivo a livello del capezzolo, alcuni esperti hanno indicato la possibilità di prevenire la trasmissione mediante trattamento termico del latte con pastorizzazione o riscaldamento del latte con microonde a 63°C (Norman et al., 2013).

Lo screening ed il trattamento delle donne in età fertile sono alla base della prevenzione della trasmissione materno-fetale. Infatti, secondo i dati riportati da PAHO e WHO, il trattamento delle donne in età fertile, pur avendo un'efficacia variabile in termini di eradicazione della malattia in base al tempo trascorso dal momento dell'infezione, è in grado di ridurre drasticamente i livelli di parassitemia e di conseguenza il rischio di trasmissione nelle successive gravidanze (WHO, 2019). Nella metanalisi riportata da PAHO-WHO nel 2019, in nessuna donna trattata in età fertile è stata riportata una trasmissione verticale nelle successive gravidanze. Al contrario, in assenza di trattamento, la trasmissione materno-fetale può avvenire ad ogni gravidanza con la stessa probabilità. Alla luce di questi dati, l'eliminazione della trasmissione verticale della malattia di Chagas è stata considerata un obiettivo perseguibile dalla WHO. Risulta, pertanto, di fondamentale importanza l'implementazione di strategie che favoriscano un'adeguata valutazione del rischio per malattia di Chagas nel corso del *counseling* preconcezionale e/o della prima visita ostetrica in gravidanza, al fine di migliorare le strategie di prevenzione nelle aree

non endemiche, di identificare e trattare l'infezione nelle donne in età fertile, prevenendo l'infezione materno-fetale, e di offrire un attento monitoraggio nelle donne in gravidanza considerate a rischio e nel nascituro in caso di infezione materna confermata.

Tabella 7. Raccomandazioni di alcune società scientifiche ed enti pubblici.

Società scientifica/ente pubblico	Raccomandazione sullo screening nelle donne in gravidanza:
European Society of Pediatric Infectious Disease (ESPID)	<ul style="list-style-type: none"> ● nate, che hanno vissuto o vivono nei Paesi endemici ● figlie di donne nate nei Paesi endemici ● che abbiano ricevuto trasfusioni di sangue nei Paesi endemici (Indicato lo screening sierologico dei familiari della donna e degli altri eventuali figli)
Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP); Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)	<ul style="list-style-type: none"> ● provenienti da aree endemiche per l'infezione ● figlie di donne provenienti da tali aree ● che hanno soggiornato in aree endemiche per un periodo prolungato (soprattutto in aree rurali)
Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT)	<ul style="list-style-type: none"> ● provenienti da aree endemiche per l'infezione ● figlie di donne provenienti da tali aree ● che hanno soggiornato nei Paesi endemici per un periodo >1 mese
Gruppo di lavoro sulla diagnosi della malattia di Chagas negli Stati Uniti (IDSA, CDC)*	<ul style="list-style-type: none"> ● provenienti da aree endemiche per l'infezione ● figlie di donne provenienti da tali aree ● che vivono o hanno vissuto per un periodo di tempo prolungato (>6 mesi) nei Paesi endemici ● familiari di primo grado di persone che hanno vissuto per periodo prolungato in Paesi endemici
WHO Technical Group on "Prevention and Control of Congenital Transmission and Case Management of Congenital Infections"	<ul style="list-style-type: none"> ● nate, che vivono o hanno vissuto nei Paesi endemici ● che vivono in aree non endemiche, ma hanno ricevuto emotrasfusioni in aree endemiche ● nate da madri provenienti da aree endemiche (Indicato lo screening sierologico dei familiari della donna e degli altri eventuali figli)
Linee guida sulla Gravidanza Fisiologica aggiornate nel 2023	<ul style="list-style-type: none"> ● nate in uno dei 21 Paesi endemici per l'infezione ● nate da madre proveniente da uno di tali Paesi ● che hanno ricevuto trasfusioni di sangue in un Paese endemico ● che hanno risieduto in un Paese endemico per più di 6 mesi.

*: Negli USA, alla luce della dimostrazione di casi autoctoni in alcuni stati del Sud e della presenza in queste aree di vettori naturalmente infetti, è indicato lo screening anche in persone che abbiano una storia fortemente suggestiva di esposizione al vettore (ad esempio, dopo conferma della presenza di cimici triatomine nell'abitazione) negli Stati in cui sia nota la presenza del vettore stesso.

Raccomandazioni

R6.1 La terapia con benznidazolo o nifurtimox è controindicata in gravidanza e sconsigliata durante l'allattamento; il trattamento deve essere offerto al termine dell'allattamento a tutte le donne con malattia di Chagas riscontrata durante la gravidanza.

R6.2 L'allattamento al seno non è controindicato, con eccezione per: (i) infezione acuta da *T. cruzi*; (ii) sanguinamento a livello di areola e/o capezzolo, (iii) riattivazione di malattia in corso di immunodepressione.

6.2 Malattia di Chagas congenita

Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas congenita?

In Italia, si stima che la prevalenza della malattia di Chagas congenita in bambini nati da madri provenienti da un Paese endemico sia di 1:1670, risultando maggiore di alcune condizioni congenite per le quali è previsto in Italia da molti anni lo screening alla nascita per legge, come la fenilchetonuria e la fibrosi cistica (prevalenza alla nascita di 1:4500 e 1:5510, rispettivamente) (Zammarchi et al., 2021).

Nel caso di infezione congenita, la malattia può presentarsi asintomatica alla nascita nel 60-90% dei casi; nel restante 10-40% può determinare un'ampia gamma di manifestazioni cliniche, da forme lievi a quadri particolarmente gravi. In caso di forme sintomatiche, i sintomi possono insorgere alla nascita, ma anche dopo alcuni giorni o nelle prime settimane di vita (Carlier et al., 2010). Sono frequentemente descritti quadri di basso peso alla nascita, riduzione dell'Apgar score, prematurità, febbre o ipotermia, epatosplenomegalia, ittero, anemia e trombocitopenia. I quadri più gravi possono evolvere in sindrome da distress respiratorio, anasarca, ascite, meningite e meningoencefalite (Tziella et al., 2022). Sono stati descritti anche riscontri oftalmologici quali vitreite e retinite, quadri di versamento pleurico o pericardico e megasindromi intestinali (Bittencourt et al., 1984; Bern et al., 2011; Berberian et al., 2013).

Non sono solitamente descritte malformazioni fetali e non esistono quadri sindromici patognomonicamente suggestivi per la malattia di Chagas congenita (Edwards et al., 2019). L'infezione congenita raggiunge tassi di letalità del 2-14%, associati prevalentemente a miocardite e meningoencefalite (Messenger et al., 2015; Chancey et al., 2023); in assenza di trattamento appropriato, la malattia può cronicizzare sia nelle forme sintomatiche che asintomatiche, con il rischio di sviluppare, nell'arco della vita, le manifestazioni croniche della malattia (Carlier et al., 2019).

Non è indicata una diagnostica prenatale; l'assenza di alterazioni ecografiche o di segni e sintomi alla nascita non permettono di escludere la malattia (González-Tomé et al., 2013; Edwards et al., 2019). L'esame istologico della placenta o test molecolari su campioni tissutali placentari hanno una sensibilità limitata; inoltre, la rilevazione del parassita a livello placentare non permette di confermare l'avvenuta infezione congenita (Fernandez-Aguilar et al., 2005; Juiz et al., 2018).

In tutti i neonati nati da madri con diagnosi di malattia di Chagas o nati da madri a rischio con sinto-

mi suggestivi per malattia di Chagas congenita, è indicata l'esecuzione, quanto prima possibile, di una valutazione clinico-laboratoristica rapida al fine di identificare la presenza di epatomegalia o splenomegalia, anemia, trombocitopenia, polmonite, insufficienza cardiaca, aritmie o meningoencefalite, che solitamente esordisce con tremori o vere e proprie crisi convulsive.

È importante promuovere la consapevolezza, soprattutto nelle aree non endemiche dove la sottodiagnosi di malattia di Chagas congenita è ritenuta superiore al 90%, della possibilità di trasmissione congenita della malattia di Chagas, poiché una mancata diagnosi e l'assenza di un trattamento tempestivo possono determinare gravi conseguenze a breve e lungo termine per il neonato (Flores-Chávez et al., 2008). Considerata la scarsa accessibilità ai test parassitologici diretti, nonché la possibilità di una certa fluttuazione dei livelli di parassitemia, il follow-up sierologico e la corretta interpretazione dell'andamento dei valori anticorpali costituiscono un elemento diagnostico importante per la malattia di Chagas congenita. Il follow-up sierologico è indicato in tutti i bambini nati da madri con infezione confermata, anche in caso di test microscopici e molecolari negativi (Forsyth et al., 2022). A titolo esemplificativo, il flusso della gestione del neonato nato da madre con malattia di Chagas utilizzato nella Regione Toscana è rappresentato nella **Figura 1** (Box 3).

Nel caso di diagnosi confermata di infezione congenita (vedi **paragrafo 2.1 Diagnostica laboratoristica**), anche in assenza di segni e sintomi clinici suggestivi, è indicata l'esecuzione di alcuni esami complementari tra cui: emocromo e biochimica ematica e urinaria, radiografia torace, ecografia transfontanellare, esame del fondo dell'occhio, ecografia addominale, potenziali evocati uditivi, ecocardiografia ed ECG (González-Tomé et al., 2013).

Come nella popolazione adulta, il farmaco di prima scelta per l'infezione congenita da *T. cruzi* è il benznidazolo. Nel caso di neonati prematuri, nei neonati con comorbidità e neonati con peso alla nascita <3200g, alcuni autori consigliano di intraprendere la terapia al dosaggio di 5mg/kg, da aumentare a 8-10mg/kg dalla seconda settimana di trattamento, per una durata di almeno 30 giorni, da prolungare ove possibile a 60 giorni (González-Tomé et al., 2013).

Nel caso di neonati nati a termine senza comorbidità, il WHO Technical Group on "Prevention and Control of Congenital Transmission and Case Management of Congenital and Paediatric Infections with *T. cruzi*" indica dosi e durata analoghe a quelle indicate per il paziente pediatrico (7.5 mg/kg/die divisi in due dosi) (Carlier et al., 2019; WHO, 2002). In caso di buona tolleranza clinica ed ematochimica, è possibile aumentare gradualmente la dose fino a un massimo di 10 mg/kg/die in neonati e bambini di età inferiore a 1 anno (Carlier et al., 2011-2019; WHO, 2022; Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, 2007). Benznidazolo è disponibile in una formulazione pediatrica con compresse solubili in acqua da 12.5mg.

Il farmaco di seconda scelta, perché meno tollerato rispetto a benznidazolo e con maggiori effetti collaterali, è il nifurtimox (8-10 mg/kg/die divisi in 3-4 dosi, fino a un massimo di 15 mg/kg/die nei bambini di peso inferiore a 40 kg) (Carlier et al., 2011-2019; González-Tomé, 2013).

Sia la Food and Drug Administration (FDA) che l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) approvano la somministrazione del benznidazolo in soggetti di età superiore ai 2 anni, mentre l'uso del nifurtimox è approvato dalla nascita (in neonati di peso superiore ad almeno 2.5 Kg) ai 18 anni. Tuttavia, gli stessi CDC di Atlanta affidano la scelta terapeutica del farmaco alla decisione del medico in ciascun caso (<https://www.cdc.gov/chagas/hcp/clinical-care/index.html>).



È da notare che la terapia antiparassitaria è solitamente meglio tollerata in età pediatrica rispetto alla popolazione adulta (Tziialla et al., 2022; Ministero de salud Argentina, 2022). Non sono al momento disponibili formulazioni pediatriche di nifurtimox (sono in fase di sviluppo compresse idrosolubili da 30mg), per cui è necessario frazionare le compresse per formulazione adulta ai fini di aggiustare il dosaggio sulla base del peso del neonato.

Sia benznidazolo che nifurtimox sono ottenibili gratuitamente dalla WHO. La durata raccomandata del trattamento è di 60 giorni (alcuni autori indicano fino a 90 giorni per nifurtimox) e non dovrebbe comunque essere inferiore ai 30 giorni (Carlier et al., 2011-2019; González-Tomé, 2013).

La risposta sierologica al trattamento nei neonati trattati è simile a quella dei neonati non infettati, nati da madre con malattia di Chagas, con la negativizzazione sierologica a 9-12 mesi dal trattamento. Più è precoce il trattamento del neonato, maggiore sarà il tasso di sieroconversione (Falk et al., 2022). Nei neonati trattati precocemente, infatti, saranno rilevabili solo gli anticorpi di origine materna, poiché il neonato stesso non produrrà anticorpi a causa dell'eliminazione precoce dello stimolo antigenico. Il trattamento dopo il nono mese di vita, al contrario, permette la produzione di anticorpi da parte del neonato; pertanto, il tempo di negativizzazione sierologica può essere più lungo. In questi casi è consigliato un monitoraggio della sierologia ogni 6-12 mesi, considerando guarito il bambino una volta documentata la perdita degli anticorpi anti-*T. cruzi* (Carlier et al., 2019).

Raccomandazioni

R6.3 Qualora non sia noto lo stato sierologico di una donna in gravidanza con rischio di infezione da *T. cruzi*, è indicata l'esecuzione al più presto di un'indagine sierologica al fine di determinare il rischio nel neonato. Nelle madri con nota infezione da *T. cruzi* non è indicato eseguire indagini di diagnostica prenatale per la malattia congenita.

R6.4 Il trattamento è indicato in tutti i neonati con malattia di Chagas congenita, indipendentemente dalla presenza o meno di manifestazioni cliniche, ed è da intraprendere il prima possibile una volta confermata la diagnosi.

6.3 Ospite immunocompromesso

Quale approccio clinico, diagnostico e terapeutico è indicato nel caso di malattia di Chagas nel paziente immunodepresso?

L'infezione cronica da *T. cruzi* nei pazienti immunocompromessi si associa ad un elevato rischio di riattivazione di malattia (Sartori et al., 1998; Ferreira & Borges, 2002; Almeida et al., 2010). Pertanto, in caso di pazienti immunodepressi o per cui è previsto uno stato di immunodepressione iatrogeno, è indicata l'esecuzione dello screening sierologico per malattia di Chagas (vedi **paragrafo 1 Screening**).

In letteratura è particolarmente riportata la casistica di riattivazione dell'infezione in caso di coinfezione con HIV (Freilij et al., 1995; Nisida et al., 1999; Sartori et al., 2007), con percentuali di casi di riattivazione riportate tra il 20-40%. Il rischio di riattivazione è maggiore in soggetti fortemente immunocompromessi, in corso di altre infezioni opportunistiche concomitanti e in associazione a bassi livelli di conta dei linfociti T CD4+ (<200 cellule/mm³) (Ramos Júnior et al., 2006; Sartori et al., 2007; Almeida et al., 2010; WHO, 2019). Per quanto riguarda la popolazione immunodepressa ad eccezione della popolazione con HIV, è stimata una media di riattivazioni del 28% (trapianto di fegato 1.8%, trapianto di cellule staminali emopoietiche 23%, trapianto di rene 27%, trapianto cardiaco 31%). In pazienti sottoposti a terapie corticosteroidi croniche e/o farmaci immunosoppressivi sono stati riportati alcuni casi di riattivazione, tuttavia non è al momento ben definita la correlazione tra riattivazione della malattia di Chagas e terapie immunosoppressive (Altclas et al., 2005; Barcán et al., 2005; Ministerio da Saude (BR), 2009).

Nei pazienti con uno stato di immunodepressione moderato e malattia di Chagas cronica, l'infezione può mantenersi asintomatica per lungo tempo. Solitamente, i sintomi e segni clinici di riattivazione sono preceduti da una fase asintomatica di incremento della parassitemia. I segni e sintomi più comuni sono la comparsa di noduli sottocutanei (chagomi) e panniculiti, miocardite con segni di insufficienza cardiaca e possibili aritmie, meningite, encefalite e febbre. Possono essere presenti anche astenia, anoressia e diarrea, eritema nodoso, mielite, peritonite e colpite (Stolf et al., 1987; Vaidian et al., 2004; d'Avila et al., 2005; Campos et al., 2008).

La diagnosi della riattivazione si basa sulle tecniche descritte per la malattia di Chagas acuta, quali esame microscopico e PCR per *T. cruzi* su sangue periferico (vedi **paragrafo 2.2 Diagnostica laboratoristica**). Una singola positività alla PCR non è sufficiente per stabilire la diagnosi di riattivazione, in assenza di segni e sintomi suggestivi. Tuttavia, un aumento progressivo dei livelli di parassitemia, anche in assenza di segni o sintomi correlati, è da considerarsi come uno stadio iniziale di riattivazione di malattia (Diez et al., 2007; Duffy et al., 2009). Più raramente, soprattutto in caso di riattivazione con interessamento cardiaco, è possibile una riattivazione a livello d'organo in assenza di un aumento dei livelli periferici di parassitemia; in questi casi, la diagnosi può risultare più insidiosa ed è necessario un elevato sospetto diagnostico (Sartori et al., 2007; Almeida et al., 2011).

Nel caso di sospetto di riattivazione di malattia di Chagas, è consigliata l'esecuzione di esami radiologici complementari. Nel caso di sospetto di interessamento del SNC è indicata l'esecuzione di RM cerebrale e della puntura lombare per la ricerca del parassita (attraverso test microscopici e molecolari) su liquido cefalorachidiano. La diagnosi parassitologica su liquor è infatti, in questi casi, più sensibile dei test eseguiti su sangue periferico. L'analisi chimico fisica del liquor mostrerà pleiocitosi (prevalentemente linfociti e monociti), riduzione dei livelli di glucosio e aumento moderato dei livelli di proteine (Ramos Júnior et al., 2006; Almeida et al., 2011). In caso di interessamento cardiaco in corso di riattivazione, è indicata l'esecuzione di ecocardiografia ed eventuale monitoraggio della funzione emodinamica (Sartori et al., 2007; Almeida et al., 2011).

Per quanto riguarda il monitoraggio laboratoristico nei soggetti immunodepressi con malattia di Chagas, non sono riportati casi di riattivazione di malattia di Chagas in pazienti con HIV in buono stato viro-immunologico e non esiste una chiara evidenza a supporto del monitoraggio periodico della parassitemia in questo gruppo (Pérez-Molina, 2014). Nel caso di immunodepressione legata a trapianto è consigliato un monitoraggio periodico con test parassitologici diretti (emoscopia, PCR) e indiretti (sierologia) nel

post trapianto. Non esistono chiare evidenze per il monitoraggio delle riattivazioni in pazienti con altre condizioni di immunodepressione; sulla base dell'esperienza disponibile nei pazienti trapiantati e nei pazienti con HIV, può essere indicato un monitoraggio periodico della parassitemia (Lattes et al., 2014).

In ogni caso, in tutti i pazienti immunodepressi, è indicato un inquadramento diagnostico per riattivazione di malattia di Chagas in caso di comparsa di sintomi o segni compatibili.

È da notare che più di un episodio di riattivazione si può verificare in corso di immunodepressione; pertanto, il monitoraggio del paziente è da proseguire per tutta la durata della condizione che determina lo stato immunosoppressivo (Angheben et al., 2012).

In caso di riattivazione di malattia di Chagas, la rapida introduzione della terapia antiparassitaria risulta di fondamentale importanza, poiché permette la sopravvivenza in oltre l'80% dei casi, mentre l'evoluzione risulta spesso fatale in assenza di trattamento tempestivo (Ramos Júnior et al., 2006). I principi per il trattamento antiparassitario della riattivazione seguono quelli della malattia acuta (vedi **Paragrafo 3 Terapia**).

Per quanto riguarda il trattamento della malattia cronica indeterminata nella popolazione immunodepressa, sono da seguire le indicazioni fornite per la popolazione generale (vedi **Paragrafo 3 Terapia**). Tuttavia, WHO specifica che il beneficio del trattamento antiparassitario nella popolazione adulta in assenza di danno d'organo è maggiore nel caso di pazienti con condizioni di immunodepressione (HIV, trapianti, terapie immunosoppressive), alla luce dell'elevato rischio di riattivazione in questo gruppo. Nel caso di malattia cronica con danno d'organo, WHO pone una raccomandazione condizionale contro il trattamento antiparassitario; tuttavia, anche in questo caso, è sottolineato un particolare beneficio della terapia nella popolazione immunodepressa, che andrebbe pertanto illustrato al paziente al momento della decisione sull'indicazione o meno ad intraprendere la terapia antiparassitaria (WHO, 2019).

D'altro canto, non esiste una chiara evidenza sul beneficio della terapia antiparassitaria come strategia preventiva per gli episodi di riacutizzazione, poiché la terapia ha un'efficacia variabile in base alle tempistiche di acquisizione dell'infezione. Considerando anche i possibili effetti avversi non trascurabili di benznidazolo e nifurtimox, la migliore strategia preventiva per il paziente immunodepresso rimane il monitoraggio laboratoristico stretto (Chin-Hong et al., 2011; Martinez-Perez et al., 2014).

Sindrome da immunodeficienza acquisita. In corso di AIDS aumenta la probabilità di riattivazione della malattia di Chagas, per cui è indicato uno stretto monitoraggio clinico e trattamento tempestivo in caso di comparsa di segni o sintomi compatibili, o in caso di aumento dei livelli di parassitemia anche in assenza di segni o sintomi suggestivi (Ramos Júnior et al., 2006). È da notare che la riattivazione della malattia di Chagas nel paziente con coinfezione da HIV è una condizione AIDS-defining nei paesi endemici (Shikanai-Yasuda, 2016). Il trattamento della riattivazione in corso di AIDS può essere seguito da una profilassi secondaria; tuttavia, le evidenze sul beneficio di questo approccio non sono confermate da forti evidenze, ad oggi. Nel caso in cui sia somministrata una profilassi secondaria, è consigliato benznidazolo (2.5-5mg/kg/die per tre giorni alla settimana), da interrompere dopo un raggiungimento del valore di linfociti T CD4+ stabilmente >200 cellule/mm³.

Trapianto d'organo. Il rischio di trasmissione dell'infezione attraverso trapianto d'organo da donatore infetto si attesta, secondo i dati disponibili, a circa il 20% (Riarte et al., 1999). Secondo le linee guida Italiane

del Centro Nazionale Trapianti, la malattia di Chagas nel donatore costituisce un rischio di trasmissione di malattia “accettabile”, ovvero un rischio che può essere giustificato da una particolare condizione clinica del ricevente e/o dalla possibilità di fronteggiare efficacemente la patologia eventualmente trasmessa. Pertanto, per i potenziali donatori a rischio di malattia di Chagas è indicata l’esecuzione di uno screening sierologico che possa fornire un risultato entro dieci giorni dalla procedura di trapianto. Rimane tuttavia controindicato il trapianto di cuore da donatore infetto, a causa del possibile elevato carico parassitario a livello di questo organo e dell’elevato rischio di trasmissione associato (Kun et al., 2009; Chin-Hong et al, 2011; “Valutazione dell’idoneità del donatore in relazione a patologie infettive”, Centro Nazionale Trapianti, 2024).

Nel caso si confermi l’infezione nel donatore e quest’ultimo non abbia mai ricevuto un trattamento antiparassitario per malattia di Chagas, è indicato il follow-up del ricevente con metodiche dirette (microscopico e PCR) e indirette e l’eventuale trattamento tempestivo in caso di documentata trasmissione dell’infezione (Centro Nazionale Trapianti, 2024). Il follow up si basa, in questi casi, sul monitoraggio clinico e parassitologico diretto su sangue periferico settimanalmente fino a 60 giorni dopo il trapianto, mentre i test sierologici si possono eseguire a 30 e 60 giorni dal trapianto. Successivamente, test diretti e indiretti dovrebbero essere eseguiti ogni 2 mesi per il primo anno e a seguire ogni 6-12 mesi.

Altri esperti citano anche la possibilità di trattare il ricevente a scopo profilattico, precocemente dopo il trapianto, con un ciclo completo (60 giorni), soprattutto nel caso in cui un follow up adeguato del ricevente sia difficile da garantire (D’Albuquerque et al., 2007).

Secondo quanto riportato dal “2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease” del 2015 (Dias et al., 2015), nel caso di candidati donatori d’organo viventi con malattia di Chagas cronica indeterminata, ove applicabile, dovrebbe essere somministrato al donatore un ciclo completo, oppure, in caso di incompatibilità con le tempistiche del trapianto, almeno due settimane di terapia antiparassitaria, prima della procedura di trapianto.

Nel ricevente da donatore trattato, è consigliato il monitoraggio tramite esami parassitologici diretti su sangue periferico, da eseguire settimanalmente fino a 60 giorni dal trapianto, e l’esecuzione di uno screening sierologico a 30 e 60 giorni dal trapianto. Successivamente, i test diretti e indiretti dovrebbero essere ripetuti a 3, 6, 9 e 12 mesi dal trapianto e, successivamente, ogni 6 mesi. Nel caso in cui il monitoraggio post-trapianto non sia applicabile, è consigliato il trattamento antiparassitario nell’immediato post-trapianto (Dias et al., 2015).

Nel caso di ricevente con malattia di Chagas cronica, ove possibile, alcuni esperti consigliano di trattare il ricevente con un ciclo antiparassitario completo prima del trapianto (Dias et al., 2015). Tuttavia, la terapia non deve ritardare il momento del trapianto stesso e la sua indicazione va valutata sulla base della possibile tossicità in pazienti con danno d’organo terminale. In ogni caso, nel post-trapianto, è indicato un monitoraggio tramite test diretti e indiretti (con le tempistiche descritte nel caso di ricevente sano e donatore trattato per malattia di Chagas) e, nel caso di documentata riattivazione di malattia, è indicato intraprendere rapidamente la terapia antiparassitaria (Riarte et al., 1999; Altclas et al., 2005; Altclas et al., 2008).

Raccomandazioni

R6.5 Il trattamento della malattia di Chagas cronica nel paziente immunodepresso segue le indicazioni della popolazione generale, tenendo in considerazione l'eventuale beneficio aggiunto nel prevenire le riattivazioni.

R6.6 Nei pazienti immunodepressi con malattia di Chagas cronica, inclusi quelli con infezione da HIV e conta di cellule CD4+ <200/ml, e nei riceventi d'organo da donatore con infezione da *T. cruzi*, è indicato un monitoraggio periodico con test parassitologici diretti ed un pronto trattamento in caso di conferma (parassitologica o clinica) di riattivazione di malattia; nei pazienti con HIV in buono stato viro-immunologico e malattia di Chagas cronica non è necessario un monitoraggio parassitologico periodico.

Prevenzione, sorveglianza e controllo

I viaggiatori dovrebbero essere informati sugli strumenti di prevenzione rispetto al rischio di infezione?

L'infezione da parte di *T. cruzi* è rara nel viaggiatore, compresa la popolazione dei *visiting friends and relatives* (VFR). Non sono disponibili farmaci e vaccini per prevenire la malattia di Chagas.

I principali fattori di rischio durante il viaggio in area endemica comprendono la visita di aree rurali con alloggio in case di fango, argilla, paglia o altri materiali naturali. Cibo o bevande crude o non pastorizzate come estratto di canna da zucchero, succo di guava o babaca, polpa di acai o vino di palma possono costituire una fonte di infezione (Diaz, 2008).

In assenza di alternative, può essere utile dormire sotto una zanzariera impregnata di permetrina, in camere schermate o climatizzate. È inoltre indicato suggerire di verificare la presenza di cimici nella stanza e tra le suppellettili, coprire la pelle esposta indossando magliette a maniche lunghe, pantaloni lunghi e cappelli, utilizzare repellenti per insetti registrati EPA con uno dei seguenti principi attivi: DEET, picaridina, IR3535, olio di limone eucalipto (OLE), para-mentano-diolo (PMD) o 2-undecanone. In considerazione della possibile trasmissione tramite trasfusioni, in caso di necessità preferire ospedali pubblici (Diaz, 2008).

Raccomandazioni

R7.1 Nel contesto del counselling pre-partenza è raccomandato fornire al viaggiatore le indicazioni comportamentali per prevenire l'infezione da *T. cruzi*.

Dovrebbe essere notificato ogni caso di malattia di Chagas?

La *road map* per il controllo delle NTDs 2021-2030 promossa dal WHO include la malattia di Chagas nella lista di patologie per le quali l'obiettivo entro il 2030 è l'eliminazione come problema di salute pubblica (WHO, 2020).

Tra le azioni critiche al raggiungimento di tale obiettivo sono presenti il monitoraggio e la valutazione dei risultati delle attività di controllo.

La sorveglianza risulta quindi uno degli strumenti fondamentali da mettere in atto per raggiungere l'obiettivo dell'eliminazione della malattia di Chagas, anche nei Paesi non endemici dove persiste la trasmissione materno fetale nonostante le policy dedicate.

In Italia la segnalazione delle malattie trasmissibili è definita all'interno del Decreto del 7 marzo 2022. L'articolo 4 definisce «malattia che genera allerta»: una malattia infettiva che richieda l'adozione immediata di interventi di sanità pubblica, sia a livello nazionale che internazionale, in quanto a elevato rischio di diffusione o perché precedentemente eradicata o eliminata o oggetto di Piani o Progetti di eradicazione o eliminazione oppure perché provocata da azioni deliberate”.

Nonostante tale definizione, ad oggi sul territorio nazionale manca un sistema univoco di segnalazione e non vengono prodotti report nazionali rispetto a tale notifica, ove eseguita.

Il sistema informatico di sorveglianza per il controllo delle NTDs WISCEND (The WHO Information System to Control and Eliminate NTDs) è promosso dal WHO con l'obiettivo di segnalare a livello internazionale l'avanzamento dei programmi di eliminazione dei singoli stati. In assenza di una sorveglianza sistematica in Italia ad oggi questo strumento non è stato implementato.

Raccomandazione

R7.2 Si raccomanda di effettuare la notifica di tutti i casi di infezione da *T. cruzi*/malattia di Chagas, inclusi i casi positivi identificati tra donatori di sangue ed organo solido, avvalendosi del sistema informativo disponibile sul territorio regionale/nazionale.

Appendice

Box 1. Indagini di laboratorio disponibili per la diagnosi e lo screening di malattia di Chagas

Esami parassitologici

Gli esami parassitologici mirano alla ricerca diretta dei parassiti emoflagellati nel sangue, o più raramente nel liquor cefalorachidiano, sotto forma di tripomastigoti circolanti di *T. cruzi*. Tale ricerca può essere condotta direttamente sul campione tal quale, mediante osservazione microscopica a fresco oppure dopo processamento del campione attraverso metodiche che tendono a concentrarlo per favorire il rilevamento dei parassiti, specialmente in condizioni di bassa parassitemia. Seppur non richiedendo particolari strumentazioni per la loro esecuzione, necessitano altresì di un buon livello di competenza da parte dell'operatore nella fase di preparazione e in quella di osservazione microscopica, al fine di individuare e identificare correttamente i parassiti.

Osservazione a fresco. Una goccia (3-5 μ l) di sangue intero (o di liquor) viene deposta su un vetrino, coperta con un coprioggetto e osservata direttamente al microscopio ottico. A 100 ingrandimenti è già possibile individuare i tripomastigoti eventualmente presenti nel campione, attraverso i loro rapidi movimenti. Questa metodica non permette di eseguire diagnosi di specie. È però possibile lasciare asciugare, fissare e colorare il preparato dopo l'osservazione, per effettuare successivamente la diagnosi di specie, evidenziando le caratteristiche morfologiche del parassita (vedi Goccia spessa e striscio sottile).

Osservazione del buffy coat. Una provetta di sangue intero in EDTA viene centrifugata a 2500 giri/minuto per 15 minuti per favorire la separazione delle fasi. I tripanosomi eventualmente presenti tendono a sedimentare nel buffy coat. Mediante una pipetta il buffy coat viene accuratamente prelevato e deposto su un vetrino, quindi osservato al microscopio ottico. I tripanosomi sono visibili a 100 e 400 ingrandimenti come piccoli elementi mobili tra i leucociti.

Goccia spessa e striscio sottile. La goccia spessa prevede l'impiego di circa 6-15 μ l di sangue intero che vengono appositamente deposti e defibrinati attraverso movimenti circolari, sopra un vetrino. Dopo asciugatura, il vetrino viene colorato impiegando una soluzione ipotonica di Giemsa o May Grunwald-Giemsa (2.5-3%) per 15 min, che ne permette l'emolisi concentrando il campione. I tripomastigoti eventualmente presenti (fragili e poco resistenti allo shock osmotico) saranno visibili tra i globuli bianchi all'osservazione microscopica a 1000 ingrandimenti. Lo striscio sottile impiega circa 2-3 μ l di sangue che vengono strisciati su un vetrino, per ottenere un monostrato di globuli rossi che, dopo apposita fissazione in metanolo e colorazione con soluzione ipertonica di Giemsa o May Grunwald-Giemsa (10%) per 20 min, permette di riconoscere i sinuosi flagellati ematici. Risulta possibile apprezzare la

classica forma ricurva a “C” o a “U” e le dimensioni (12-30 µm), nonché la presenza di un marcato cinetoplasto sub-terminale (o terminale) e di un nucleo centrale è inoltre visibile l’elegante membrana ondulante che, correndo lungo il corpo del protozoo, si prolunga in un unico flagello. Queste caratteristiche morfologiche permettono la differenziazione di *T. cruzi* dagli altri tripanosomi, specialmente *T. rangeli* (non patogeno) con il quale mostra una sovrapposizione di distribuzione geografica.

Microematocrito (MHT). Dieci capillari per microematocrito vengono riempiti con sangue intero anti-coagulato, vengono tappati ad un’estremità e centrifugati a 3000 giri per 3-5 minuti, quindi sono fissati sopra un vetrino, avendo cura di allineare tutti gli anelli corrispondenti al buffy coat. Una volta adesi vengono coperti da un vetrino coprioggetto deponendo una goccia d’acqua tra di esso e i capillari. Si osserva con obiettivo 10x o 20x il buffy coat di ogni singolo capillare, nel margine di confine con il plasma, cercando di scorgere gli eventuali rapidi movimenti dei piccoli tripomastigoti.

Quantitative Buffy Coat (QBC). Un capillare da ematocrito appositamente rivestito da anticoagulante e arancio di acridina viene riempito da 50-65 µl di sangue intero. Viene posizionato al suo interno uno stantuffo flottante e viene centrifugato a 12000 giri per 5 minuti. Si osserva il capillare al microscopio a fluorescenza con obiettivo 50x o 60x. Se presenti, i tripanosomi si collocano nella fascia superiore del buffy coat, tra i linfociti e il plasma, e si distinguono per la loro motilità e per la colorazione fluorescente che assumono nucleo e cinetoplasto.

Tripla centrifugazione. La metodica sfrutta tre centrifugazioni in sequenza con velocità e tempo crescente per evidenziare gli emoflagellati presenti nel campione ematico. 10 ml di sangue intero vengono centrifugati a 200 rpm per 3 minuti, quindi il surnatante comprensivo di buffy coat viene trasferito in un’altra provetta e centrifugato per la seconda volta a 280 rpm per 5 minuti. Si ripete lo stesso procedimento per la terza volta centrifugando a 540 rpm per 15 minuti. Si osserva, quindi, il sedimento al microscopio ottico e contrastando bene l’immagine è possibile evidenziare i parassiti mobili.

Metodo di Strout. 5-15 ml di sangue intero vengono raccolti e lasciati coagulare in una provetta (centrifugazione blanda oppure 2 ore a 37° C). Se presenti, i tripomastigoti di *T. cruzi* migrano fuori dal coagulo. Si centrifuga 5 minuti a 600 rpm e si trasferisce tutto il surnatante in un’altra provetta tronco-conica da centrifugare nuovamente a 2500 rpm per 10 minuti. Si scarta il siero e si osserva a fresco tutto il sedimento. I tripomastigoti saranno visibili (a 10x e 40x) grazie ai loro rapidi movimenti. Se necessario far asciugare, fissare e colorare il preparato.

Metodo di Hoff. Cloruro di ammonio e sangue intero in EDTA vengono mescolati in rapporto 3:1 una volta attesa la lisi dei globuli rossi (3 min) si procede con la centrifugazione del campione per 15 minuti a 700 rpm. Si scarta il surnatante e si osserva a fresco il sedimento, rilevando a 100 o 400 ingrandimenti i tripomastigoti mobili.

Esistono poi degli altri metodi per la diagnosi parassitologica di *T. cruzi* che si avvalgono di terreni di coltura, vettori biologici o animali da laboratorio. Specialmente in aree non endemiche, queste metodiche sono state sostituite dalle tecniche molecolari. Per completezza d’informazione a seguire se ne citano i principi.

Xenodiagnosi. Metodo che sfrutta la moltiplicazione del parassita all’interno dell’ospite-vettore in zone endemiche per concentrare il campione da osservare al microscopio aumentando così la sensibilità dell’e-

same. Il paziente con sospetta malattia di Chagas viene fatto ripetutamente pungere da una ventina di ninfe sterili di *Triatomina infestans*. Dopo 30-60 giorni, durante i quali si analizza periodicamente al microscopio ottico il materiale fecale ottenuto mediante spremitura addominale delle triatomine, è possibile individuare i tripomastigoti mobili. Questa metodica rappresenta il gold standard in aree endemiche.

Metodi colturali e biologici. È possibile coltivare i tripanosomi sia in terreni di coltura axenici, liquidi e solidi, che in animali da laboratorio. Si parte sempre dall'inoculo di sangue intero o di leuco-concentrato (buffy coat) del paziente con sospetta infezione da *T. cruzi*.

I terreni axenici più utilizzati sono il GLSH e il Novy-Mac Neal-Nicolle (NNN). Trascorsi i tempi di crescita è possibile prelevare e osservare al microscopio qualche goccia della fase liquida dei terreni evidenziando gli epimastigoti di *T. cruzi*.

Se l'inoculo del materiale primario avviene invece nel topo, è possibile rilevare i tripomastigoti nel suo sangue periferico. In ogni caso i metodi colturali e biologici trovano scarso impiego nella diagnostica e si prestano maggiormente al mantenimento di colture a fini di ricerca.

Esami molecolari

Negli ultimi anni, le tecniche molecolari, in particolare la PCR, hanno rivoluzionato l'approccio diagnostico, permettendo la rilevazione del DNA di *T. cruzi* con alta sensibilità e specificità, anche in presenza di basse cariche parassitarie. La rtPCR, una variante della PCR, è particolarmente utile per quantificare la parassitemia, risultando efficace nei neonati e nei pazienti immunosoppressi, dove i test sierologici possono essere meno affidabili. La rtPCR, con una sensibilità superiore al 95%, è stata integrata nelle linee guida di alcuni paesi come Cile e Argentina per la diagnosi della malattia di Chagas congenita.

Tuttavia, l'implementazione diffusa della PCR e della rtPCR è ostacolata dai costi elevati, dalla necessità di infrastrutture avanzate e dalla mancanza di protocolli standardizzati. Nonostante queste sfide, l'integrazione di esami molecolari con metodi diagnostici tradizionali offre un quadro diagnostico più completo e accurato (Duffy et al., 2009; Benatar et al., 2021; Bisio et al., 2021). La partecipazione ai programmi di controllo qualità esterni in questo senso potrebbe migliorare la standardizzazione e la condivisione dei protocolli per la diagnosi molecolare di *T. cruzi* (Schijman et al., 2011). In Europa, il programma di valutazione esterna di qualità "QCMD 2024 *T. cruzi* (Chagas disease) EQA Pilot Study (CHAGAS24)" valuta la competenza dei laboratori nella corretta rilevazione del DNA *T. cruzi*. I campioni vengono valutati da laboratori di biologia molecolare utilizzando varie metodologie commerciali e *in house*. Insieme ai campioni vengono fornite istruzioni complete per il trattamento e la preparazione dei campioni stessi. A partire dal 2010, sono stati sviluppati nuovi metodi di amplificazione isoterma del DNA. Tra questi, la Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP) ha mostrato risultati promettenti ed è stata proposta per uso diagnostico (Rivero et al., 2017; Besuschio et al., 2020; Ordonez et al., 2020).

Protocolli in-house in real-time PCR. La rtPCR che amplifica sequenze di DNA satellitare nucleare (SatDNA) e DNA kinetoplastico (kDNA) sono i test molecolari più raccomandati per rilevare le diverse unità genotipiche (DTU) di *T. cruzi* nei campioni clinici (Benatar et al., 2021; Alonso-Padilla 2017; Bisio et al., 2021). Due saggi *in house* rtPCR che hanno come target sequenze SatDNA e kDNA sono stati ampiamente validati clinicamente per la quantificazione di *T. cruzi* direttamente nei campioni di sangue (Duffy et al., 2013; Ramirez et al., 2015). I centri di riferimento italiani (Ospedali "Spallanzani" di Roma, "Careggi" di Firenze, "Papa Giovanni XXIII" di Bergamo e "Sacro Cuore Don Calabria" di Verona) che si

avvalgono della diagnostica molecolare utilizzano principalmente metodi diagnostici molecolari basati su questi protocolli e validati internamente (*in house*) (Longoni et al., 2020). Le rtPCR impiegate dall'ospedale Sacro Cuore Don Calabria hanno ricevuto uno score "Eccellente" al programma di controllo qualità Europeo QCMD 2023 *T. cruzi* (Chagas disease) EQA Pilot Study.

Preparazione del campione. Il volume del campione è un aspetto di grande importanza. Poiché i parassiti non sono distribuiti in modo omogeneo nel sangue, maggiore è il volume del sangue, maggiore è la probabilità di rilevare il DNA di *T. cruzi*. Il sangue periferico in soluzione di cloridrato di guanidina/EDTA (GEB) è il campione più utilizzato. Una volta raccolto, il campione deve essere immediatamente miscelato in parti uguali con la soluzione GEB e, dopo 24 ore a temperatura ambiente, deve essere conservato a 4°C fino all'isolamento del DNA.

Estrazione del DNA. La qualità del DNA estratto riveste un ruolo fondamentale nel determinare l'efficacia del test molecolare. È essenziale assicurarsi che il sistema utilizzato per l'estrazione del DNA sia compatibile con le tecnologie di amplificazione e di rilevamento. Inoltre, è indispensabile condurre test di validazione adeguati ogni qualvolta vengano introdotti nuovi kit di estrazione. Di recente è stato dimostrato che l'estrazione automatizzata ha migliorato la qualità della PCR nella rilevazione di *T. cruzi* (Abrás et al., 2018); tuttavia, un protocollo comune non è ancora disponibile. Di seguito alcuni esempi di sistemi e kit di estrazione del DNA comunemente impiegati nei laboratori di biologia molecolare: QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN), QIASymphony (QIAGEN), NucliSENS easyMAG (bioMérieux), MagNA Pure 96 System (Roche), m2000sp (Abbott), Maxwell 16 IVD Instrument (Promega), VERSANT kPCR Molecular System SP (Siemens Healthcare).

Amplificazione del DNA. L'analisi mediante rtPCR viene effettuata utilizzando due distinte PCR, ognuna delle quali impiega set specifici di primer e sonde (Duffy et al., 2013; Ramirez et al., 2015). Le reazioni di amplificazione vanno eseguite su pozzetti distinti per PCR utilizzando 20 µL di Mastermix e 5 µL del campione di DNA. Il ciclo termico di PCR prevede alcuni minuti iniziali a 95 °C seguiti da 45 cicli a 95 °C per 15 secondi e 58 °C per 1 minuto, con un passaggio finale a 72 °C per 1 minuto. È necessario includere per ogni seduta di PCR adeguati controlli positivi e negativi (Longoni et al., 2020).

Rilevazione del DNA di *T. cruzi*. La tecnologia rtPCR sfrutta la polimerizzazione per amplificare e simultaneamente rilevare specifiche sequenze del parassita, monitorate attraverso la fluorescenza emessa ad ogni ciclo di amplificazione. I saggi utilizzano il principio TaqMan, con sonde fluorogeniche che, clivate durante l'amplificazione, separano il fluoroforo dal quencher incrementando la fluorescenza rilevabile. Le sonde sono specifiche per il DNA di *T. cruzi* (canali di lettura in FAM per SatDNA e in HEX per kDNA) e differenziate da quelle dei controlli interni per facilitare l'analisi parallela. La lettura dei risultati si basa sull'impostazione di una soglia di fluorescenza per ogni canale, definendo il valore del ciclo soglia (Ct) che indica la presenza del DNA di *T. cruzi*. La positività è indicata da un Ct inferiore a 40, con segnali negativi spesso non numerici o non determinanti. La presenza di un controllo di reazione è cruciale per evitare falsi negativi causati da inibizioni, con il controllo interno che verifica l'integrità della reazione. Questi controlli possono includere l'amplificazione di sequenze umane, come il gene della beta-actina, per garantire la correttezza del processo (Imwong et al., 2014). Sistemi come Mx 3005P QPCR System (Stratagene), VERSANT kPCR Molecular System AD (Siemens Healthcare), ABI Prism 7500 SDS (Applied Biosystems), ABI Prism 7500 Fast SDS (Applied Biosystems), LightCycler 480 Instrument II (Roche), Rotor-Gene 6000 (Corbett Research), Rotor-Gene Q5/6 plex Platform (QIAGEN),

CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad) e CFX96 Deep Well Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad) sono tra i più utilizzati.

Kit commerciali in rtPCR. Attualmente, sono disponibili pochi kit commerciali in rtPCR. Gli unici kit commerciali disponibili in Italia dotati di marchio CE-IVD sono RealCycler Chagas qPCR Kit (Progenie Molecular, Spain) e RealStar Chagas PCR Kit 1.0 (Altona Diagnostics). Questi saggi molecolari si basano, il primo sul target SatDNA mentre il secondo sul kDNA di *T. cruzi* per il rilevamento qualitativo del parassita attraverso la tecnologia rtPCR. I kit includono reagenti specifici come Master mix e controlli interni che aiutano a validare l'integrità del processo di amplificazione e a rilevare eventuali inibizioni della PCR. Il controllo interno assicura che i risultati siano affidabili, diminuendo il rischio di falsi negativi dovuti a problemi nella reazione di amplificazione. Altri kit diagnostici disponibili sul mercato per la rilevazione molecolare di *T. cruzi* includono BioManguinhos qPCR Kit (Fiocruz, Brazil), VIASURE *T. cruzi* Real Time PCR Detection Kit (CerTest Biotec, Spain), TCRUZIDNA (Diagnostic Bioprobes, Italy), *T. cruzi* DNA Advanced Kit (Genesing, United Kingdom) e ViPrimePlus *T. cruzi* qPCR Kit (Vivantis Technologies, Malaysia) e *T. cruzi* DNA qPCR Test (Wiener laboratorios, Argentina). Questi kit utilizzano vari target genetici come kDNA, SatDNA, o il gene 18S per identificare *T. cruzi*. Molti di questi kit si basano sull'uso di un unico target genetico, anziché utilizzare una combinazione di kDNA e SatDNA, il che può limitare la loro efficacia nel rilevare tutte le unità genotipiche di tipizzazione discreta (DTU) di *T. cruzi*. È importante notare che *T. cruzi* è un parassita eterogeneo con elevata diversità genetica e fenotipica. Attualmente, comprende DTU, TcI-TcVI e Tcbat (Zingales et al., 2012; Ramirez et al., 2014) e tutte possano causare la malattia di Chagas, presentando diverso istotropismo e forme cliniche di severità variabili. Questa diversità genetica è stata collegata alla distribuzione geografica, alla patogenesi, alle caratteristiche cliniche e alla risposta ai test molecolari (Macedo et al., 2004; Lewis et al., 2009; Zingales, 2018) e per tale motivo si raccomanda l'utilizzo di entrambi i target SatDNA e kDNA nella rilevazione molecolare di *T. cruzi*.

Loop-Mediated Isothermal Amplification (LAMP). A differenza dei test PCR, i test isotermici come LAMP non richiedono termociclatori, né lettori di fluorescenza o software per l'analisi dei dati, poiché il risultato viene interpretato mediante osservazione diretta del cambiamento di colore (Lopez-Albizu C. et al., 2022). Questo implica una riduzione delle attrezzature necessarie. Dopo la prima descrizione dell'uso della LAMP per la rilevazione del DNA di *T. cruzi* nelle feci degli insetti vettori, due saggi in LAMP sono stati validati analiticamente per la rilevazione di *T. cruzi* nell'essere umano (Rivero et al., 2017; Ordonez, 2020). Tuttavia, questa tecnica è ancora in fase di valutazione diagnostico-clinica. Uno di questi è stato valutato in uno studio prospettico per il suo utilizzo nella diagnosi della malattia di Chagas congenita, mostrando una performance comparabile a quella del test del microematocrito (Bisio et al., 2021). L'altro, un prototipo di kit commerciale (Loopamp *T. cruzi* Detection Kit), è stato valutato utilizzando pannelli di campioni umani (Besuschio et al., 2020), ma, ad oggi, non è ancora disponibile in commercio.

Esami sierologici

I saggi sierologici utilizzano antigeni di *T. cruzi* per rilevare la presenza di anticorpi specifici in campioni di plasma o siero. Gli antigeni possono consistere in parassiti allo stadio di epimastigote o lisato del parassita, o essere ottenuti *in vitro* tramite tecnologia DNA ricombinante. In Italia sono disponibili in commercio saggi basati su metodologie e antigeni diversi tra loro.

Immunofluorescenza indiretta (IFAT). I saggi di immunofluorescenza indiretta utilizzano come antigeni epimastigoti di *T. cruzi* fissati su vetrino per osservazione microscopica. Il vetrino viene incubato con siero del paziente e successivamente con anticorpo secondario coniugato a una molecola fluorescente, che permette l'esame al microscopio a fluorescenza in circa 60 minuti per campione. Il saggio viene eseguito su diluizioni seriali di siero e fornisce, quindi, oltre a un risultato qualitativo (positivo/negativo) anche il titolo anticorpale, ovvero la diluizione più alta di siero a cui si osserva un risultato positivo. In commercio è disponibile il test "Chagas IFI IgG1IgMVR" (Vircell, Spagna).

Emoagglutinazione indiretta (IHA). I saggi di emoagglutinazione indiretta vengono eseguiti su piastra da 96 pozzetti e utilizzano come reagente globuli rossi di pecora o gallina sensibilizzati con antigeni ottenuti da lisato del parassita che formeranno immunocomplessi in presenza di anticorpi specifici, determinando l'agglutinazione degli eritrociti. Anche questo saggio viene eseguito su diluizioni seriali di siero e fornisce oltre a un risultato qualitativo (positivo/negativo) anche il titolo anticorpale. Il risultato viene valutato a occhio nudo dopo 60 minuti dall'aggiunta del campione. Questo viene considerato positivo se nel pozzetto è presente una pellicola distesa e uniforme dovuta all'agglutinazione delle emazie, mentre è considerato negativo se nel pozzetto è presente un cerchio ristretto dovuto a sedimentazione degli eritrociti in assenza di agglutinazione. Il saggio comprende gli opportuni controlli positivi e negativi. In commercio è disponibile il test "Chagatest HAI" (Wienerlab, Argentina).

Immunocromatografia a flusso laterale (ICT). Il saggio "Chagas Quick Test" (Cypress Diagnostics, Belgio; distribuito in Italia da Effegieme Diagnostici) è un test immunocromatografico a flusso laterale in formato a cassetta che non richiede strumentazione di laboratorio e fornisce un risultato qualitativo (positivo/negativo) in 30 minuti. Il test utilizza un antigene ricombinante di *T. cruzi* comprendente 9 epitopi immunodominanti e adsorbito su una striscia di nitrocellulosa. Anticorpi specifici eventualmente presenti nel siero formeranno un immunocomplesso con anticorpi secondari coniugati ad oro colloidale presenti a un'estremità della striscia, migreranno per flusso laterale e legheranno l'antigene presente all'altra estremità della striscia. I risultati vengono letti ad occhio nudo nell'apposita zona di lettura. Un campione è considerato positivo se si colorano sia la linea di test che quella di controllo, negativo se è presente solo la linea di controllo e non valido se la linea di controllo è assente. Questo saggio ha mostrato una sensibilità ridotta in aree non endemiche per il vettore (Flores-Chavez et al., 2010; Angheben et al., 2017; Mangano et al., 2020).

Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). I saggi ELISA vengono eseguiti in piastra da 96 micropozzetti su cui sono adsorbiti antigeni del parassita. Anticorpi specifici eventualmente presenti nel siero legano gli antigeni e potranno essere rilevati grazie ad anticorpi secondari coniugati con un enzima in grado di generare un prodotto colorato a partire da un opportuno substrato. Questi saggi richiedono strumentazione per la lettura dell'assorbanza (Optical Density, OD) e possono essere automatizzati. I saggi ELISA forniscono sia un risultato qualitativo (positivo/negativo) che semiquantitativo (indice di assorbanza del campione rispetto a un cut-off) in circa 3 ore.

Il saggio "Chagatest ELISA lisato" (Wienerlab, Argentina; distribuito in Italia da EFFEGIEMME S.R.L.) utilizza come antigene un lisato di *T. cruzi* e richiede 20 µl di siero. Al termine della reazione viene misurata la OD del campione alla lunghezza d'onda di 450 nm. Insieme ai campioni da testare viene analizzato un controllo negativo in triplicato, e viene calcolato un CO come media dei 3 valori ottenuti + 0,200. Un campione è considerato positivo se $OD \geq CO$ e negativo se $OD < CO$. Questo saggio ha mostrato una buona sensibilità in aree non endemiche per il vettore (Mangano et al., 2020).

Il saggio “Bioelisa Chagas” (Biokit, Spagna) utilizza un antigene ricombinante di *T. cruzi* comprendente quattro epitopi immunodominanti e richiede 10 µl di siero. Al termine della reazione viene misurata la OD del campione alla lunghezza d’onda di 450 nm. Insieme ai campioni da testare viene analizzato un controllo negativo in triplicato, e viene calcolato un CO come media di 3 valori ottenuti + 0,300. Viene calcolato un rapporto tra la OD del campione (S) e il CO. Un campione è considerato positivo se il rapporto S/CO è uguale o maggiore di 1, negativo se il rapporto è inferiore a 0,9 e dubbio se il rapporto è compreso tra 0,9 e 1,0. Anche questo saggio ha mostrato una buona sensibilità in aree non endemiche per il vettore (Mangano et al., 2020).

Sono disponibili in commercio ulteriori test ELISA che fino ad oggi non sono stati valutati in aree non endemiche per il vettore: Novalisa IgG Chagas (antigeni ricombinanti), Vircell Chagas ELISA (antigeni ricombinanti), Vircell TESA Chagas ELISA (lisato del parassita).

Chemiluminescent Microparticle Immuno Assay (CMIA). I saggi CMIA vengono eseguiti in micropozzetti (in piastra o striscia) e utilizzano antigeni del parassita fissati a microparticelle. Anticorpi specifici eventualmente presenti nel siero legheranno gli antigeni e potranno essere rilevati grazie ad anticorpi secondari coniugati con un enzima in grado di generare luminescenza a partire da un opportuno substrato. Questi saggi sono eseguiti in modo completamente automatizzato con strumentazione dedicata in tutte le fasi, inclusa la lettura del segnale di luminescenza (RLU - Relative Light Units). I saggi CMIA forniscono sia un risultato qualitativo (positivo/negativo) che semiquantitativo (indice di luminescenza del campione rispetto a un controllo) in circa 1 ora.

Il saggio “Architect System Chagas” (Abbott, Germania) è un test CMIA che utilizza 4 antigeni ricombinanti di *T. cruzi* (FP3, FP6, FP10, TcF) e richiede 100 µl di siero. Insieme ai campioni da testare viene analizzato un controllo negativo in triplicato e viene calcolato un CO come media dei 3 valori ottenuti. La positività è definita dal rapporto tra la RLU del campione (S) e le RLU del cut-off (CO). Un campione è considerato positivo se $S/CO \geq 1$, negativo se $S/CO \leq 0,8$ e dubbio se $0,8 < S/CO < 1$. Questo test ha mostrato una buona performance diagnostica in aree non endemiche per il vettore (Perez-Ayala et al., 2018; Mangano et al., 2020). Può essere inoltre utilizzato come unico test sierologico per lo screening delle donne in età fertile e gestanti a rischio (Carlier et al., 2019; Gil-Gallardo et al., 2021; Raglio et al., 2023).

Sono disponibili in commercio ulteriori test CLIA che fino ad oggi non sono stati valutati in aree non endemiche per il vettore: Diasorin Liaison Chagas (antigeni ricombinanti), Roche Elecsys Chagas (antigeni ricombinanti), Vircell Chagas CLIA IgM+IgG (antigeni ricombinanti), Vircell Chagas TESA CLIA IgM+IgG (lisato).

Western Blot (WB). I saggi Western Blot, o Immuno Blot, utilizzano antigeni separati in base al peso molecolare (kDa) grazie a corsa elettroforetica e trasferiti su una membrana di nitrocellulosa. La membrana viene incubata con il siero del paziente permettendo il legame degli anticorpi specifici eventualmente presenti, che sono rilevati grazie ad anticorpi secondari coniugati con substrato, permettendo la visualizzazione di bande distinte.

Il saggio “Chagas Western Blot IgG” (LDBIO Diagnostic, Francia) è un test WB su striscia di nitrocellulosa che utilizza come antigene un lisato di *T. cruzi* e richiede 10 µl di siero. Insieme ai campioni da testare viene analizzato un controllo positivo per verificare la validità del test. I diversi passaggi di incubazione e lavaggio possono essere automatizzati. Al termine della reazione (~3,5 ore) i risultati vengono letti

ad occhio nudo sulla striscia. Un campione è considerato positivo se sono presenti almeno due bande chiaramente definite tra cinque coppie di bande (P15-16, P21-22, P27-28, P42, P45-47) nell'intervallo di peso molecolare compreso tra 10 e 200 kDa. Un campione è considerato negativo se le due bande sono assenti. Questo saggio ha mostrato una buona sensibilità in aree non endemiche per il vettore (Mangano et al., 2020).

Il saggio “Chagas IgG Lineblot” (Novatec, Germania) è un test immunoblot su striscia di nitrocellulosa che utilizza l'antigene ricombinante TcF di *T. cruzi* e richiede 10 µl di siero. Al termine della reazione (~3 ore), i risultati vengono letti ad occhio nudo sulla striscia. La striscia contiene 3 linee di controllo corrispondenti rispettivamente a: quello del caricamento del campione (SLC), quello dell'anticorpo coniugato (CC), cut-off (CO). Il test è valido se l'intensità del colore delle linee di controllo è $SLC \geq CC > CO$. Un campione è considerato positivo se l'intensità della linea test è maggiore del cut-off, negativo se l'intensità della linea test è inferiore al cut-off e incerto se l'intensità della linea test è uguale al cut-off. Si tratta di un immunoblot atipico in quanto viene utilizzato un solo antigene anziché una miscela di antigeni. Questo saggio ha comunque mostrato una buona sensibilità in aree non endemiche per il vettore (Mangano et al., 2020).

Box 2. Trial recentemente conclusi o ancora in corso in tema di trattamento eziologico della malattia di Chagas

Il trattamento per la malattia di Chagas presenta non poche limitazioni, fra cui la durata ed importanti effetti indesiderati, tanto che una quota rilevante di pazienti è costretta ad interromperlo precocemente. Gli studi di efficacia da cui derivano gli attuali regimi di trattamento sono datati e non forniscono informazioni di confronto diretto tra i due farmaci. In anni più recenti, è stato ipotizzato che i regimi suggeriti dalle linee guida possano configurare lo scenario “massimale” in termini di dosaggio e durata della terapia (DNDi), esponendo i pazienti al rischio di sovraesposizione ai farmaci. Su questa base, sono stati condotti nuovi trial (e diversi altri sono ancora in corso) per cercare di ottimizzare i regimi a base di benznidazolo e nifurtimox, o sviluppare terapie di combinazione con altri farmaci.

Fra i primi trial condotti per esplorare regimi posologici diversi di benznidazolo, si può citare lo studio BENDITA, uno studio clinico randomizzato di fase II realizzato nel 2016-17 con il coinvolgimento di 210 adulti dai 18 ai 50 anni d'età e con conferma diagnostica di malattia di Chagas cronica indeterminata. In questa popolazione, è stata ottenuta una risposta parassitologica persistente (negativizzazione della PCR persistente a 6 mesi dopo il trattamento) nell'89% dei pazienti trattati con benznidazolo alla dose di 300mg per 8 settimane, nell'89% in quelli trattati alla stessa dose per 4 settimane e nell'83% in quelli trattati allo stesso dosaggio per due settimane. Inoltre, l'83% di pazienti trattati al dosaggio di 150mg per 4 settimane ha ottenuto una risposta parassitologica persistente. Un minor numero di effetti avversi è stato osservato nei gruppi con regimi più brevi o a posologie più basse. I risultati incoraggianti, hanno suggerito che posologie di benznidazolo e durata di trattamento inferiori rispetto allo standard attuale possano essere ugualmente efficaci (Torricco et al., 2021).

In modo simile, lo studio CHICO ha esplorato l'efficacia di nuove formulazioni di nifurtimox nella popolazione pediatrica, considerando anche un braccio di trattamento della durata di 30 giorni. Per quanto non fosse l'obiettivo primario dello studio, il regime più breve non appariva inferiore in termini di efficacia (Altcheh et al., 2021).

Più recentemente, lo studio MULTIBENZ, un trial randomizzato di fase II, di non inferiorità, per la valutazione dell'efficacia di tre diversi regimi di benznidazolo ha coinvolto 234 pazienti adulti con malattia cronica senza cardiopatia. Una risposta parassitologica sostenuta a 12 mesi è stata osservata in 42 (54%) su 78 partecipanti nel gruppo di controllo (posologia standard di 300 mg per 60 giorni), 47 (61%) su 77 nel gruppo a basso regime (150 mg per 60 giorni) e 46 (58%) su 79 nel gruppo di trattamento breve (300 mg per 15 giorni), suggerendo che una riduzione del trattamento da 8 settimane a 2 settimane potrebbe garantire la stessa efficacia facilitando al tempo stesso l'aderenza (Bosch-Nicolau et al., 2024).

Per quanto promettenti, questi dati non sono ancora considerati sufficienti per raccomandare in modo definitivo regimi terapeutici differenti dai tradizionali; tuttavia, nel corso dei prossimi anni si potrebbero aggiungere ulteriori evidenze dagli studi che sono attualmente in corso con questo specifico obiettivo. A titolo non esaustivo, segue una breve panoramica di alcuni degli studi in corso:

- NCT03981523 (TESEO): trial randomizzato di fase II, volto alla comparazione di tre diversi regimi di benznidazolo (300 mg al giorno per 60 giorni, 150 mg al giorno per 30 giorni, 150 mg al giorno per 90 giorni) e nifurtimox (480 mg al giorno per 60 giorni, 480 mg al giorno per 30 giorni e 240 mg al giorno per 90 giorni) nei pazienti adulti con malattia cronica senza cardiopatia. Un dato aggiuntivo di questo studio è anche la valutazione di nuovi biomarcatori, potenzialmente utili come test di cura;

- NCT03672487 (BETTY): trial randomizzato di fase II, di non inferiorità, per la valutazione di un regime con benznidazolo 150 mg al giorno per 30 giorni vs 300 mg al giorno per 60 giorni. A differenza dei precedenti, questo studio è mirato sulle donne in età fertile;

- NCT04897516 (NuestroBen): trial randomizzato di fase III, di non inferiorità, per la comparazione dell'efficacia di regimi abbreviati di benznidazolo (300 mg al giorno per 2 settimane, 300 mg al giorno per 4 settimane vs 300 mg al giorno per 8 settimane). Anche in questo caso la popolazione arruolata è rappresentata dai pazienti adulti con malattia cronica senza localizzazione d'organo.

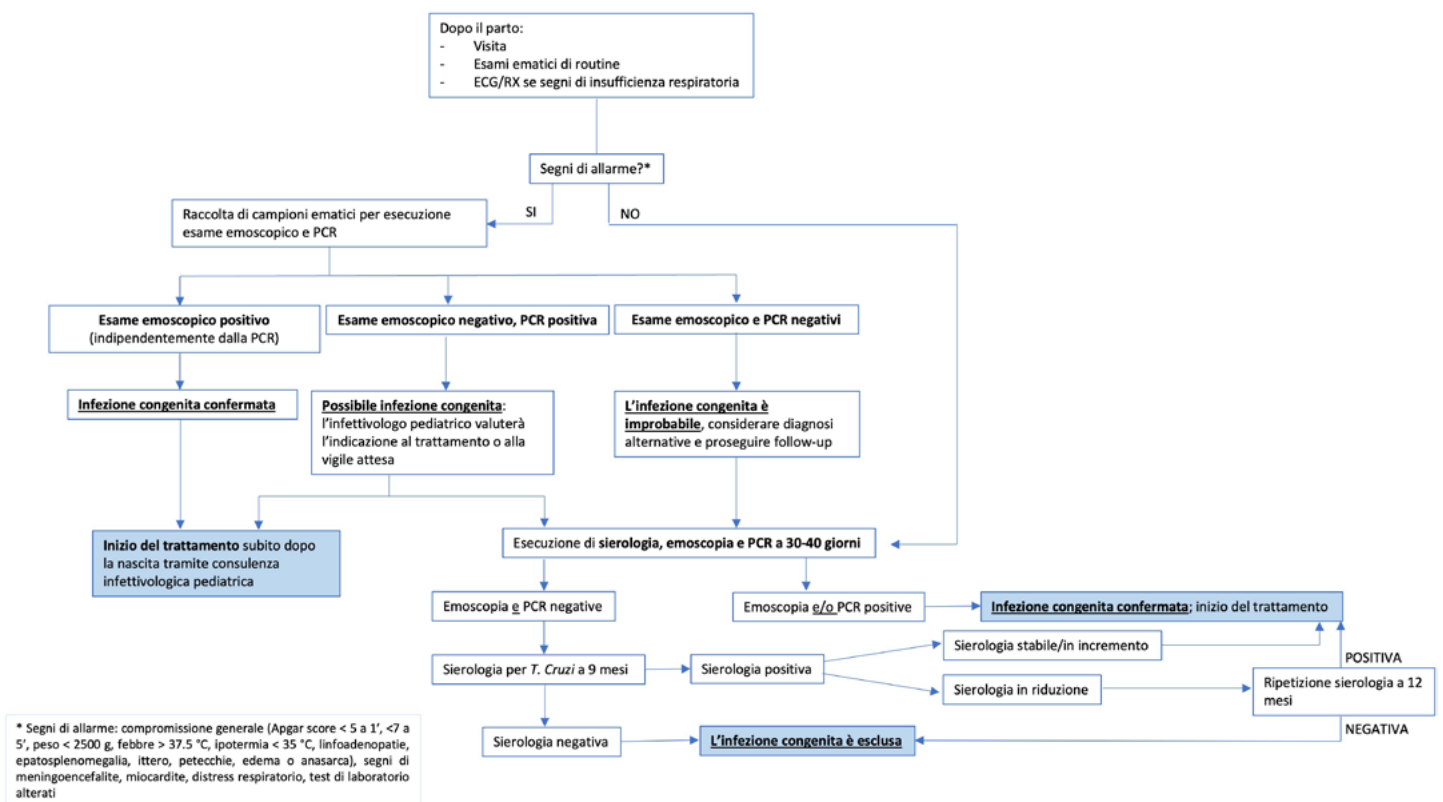
Box 3. Programmi di screening per la malattia di Chagas in gravidanza in aree non endemiche

In Europa, sono attualmente poco diffusi dei programmi di screening per la malattia di Chagas in gravidanza riconosciuti dalle autorità locali/nazionali. Una realtà virtuosa è rappresentata dalla regione Catalana, in Spagna, dove dal 2010 è stato implementato attraverso dei protocolli regionali un programma di screening per infezione da *T. cruzi* in tutte le donne in gravidanza provenienti da Paesi endemici, nelle figlie di donne provenienti da Paesi endemici e nelle donne che abbiano soggiornato per >1 mese in aree endemiche (Basile et al., 2019).

Anche in Italia, nella regione Toscana, lo screening per la malattia di Chagas in gravidanza nelle donne provenienti da paesi endemici o nate da madri provenienti da paesi endemici è stato incluso tra gli esami gratuiti previsti da libretto a partire dal 2012, secondo quanto emanato con tre delibere regionali (Barbiero et al., 2023). Inoltre, nella provincia di Bergamo e in alcune città tra cui Milano, Bologna, Roma e Negrar di Valpolicella sono stati avviati dei progetti di screening per la malattia in gravidanza (Rodari et al., 2018; Raglio et al., 2023). Considerata l'importanza di promuovere l'accesso allo screening nelle gestanti a rischio di infezione per *T. cruzi*, riconosciuto anche nelle recenti Linee Guida italiane sulla Gravidanza Fisiologica, sarebbe auspicabile che l'esenzione dal ticket fosse applicata su tutto il territorio nazionale.

Uno studio condotto in Spagna nel 2011 ha dimostrato la costo-efficacia dello screening per malattia di Chagas nelle donne in gravidanza a rischio e nei bambini nati da donne a rischio in Paesi non endemici, dove sia stimata una prevalenza di malattia fino allo 0.9% e un tasso di trasmissione verticale minimo del 2.24% (Sicuri et al. 2011; Requena-Méndez et al. 2017). Analogamente, la costo-efficacia dello screening nelle madri negli USA è stata provata per tutte le aree in cui sia documentato un tasso di trasmissione verticale >0.001% e di prevalenza nelle donne in gravidanza >0.057%. Non sono ad oggi stati condotti studi di costo-efficacia sullo screening sierologico in Italia, dove tuttavia la situazione epidemiologica descritta per la malattia di Chagas si discosta poco dal contesto spagnolo, con una sieroprevalenza stimata nella popolazione generale a rischio dal 3.9% al 17.1%, con prevalenze massime nella popolazione boliviana (Antinori et al., 2019).

Figura 1. Flow-chart della gestione del neonato nato da madre con malattia di Chagas nella Regione Toscana (modificato da Barbiero *et al.*, 2023)



Bibliografia

- Abras A, Ballart C, Llovet T, et al. Introducing automation to the molecular diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: A comparative study of sample treatments, DNA extraction methods and real-time PCR assays. *PLoS One*. **2018**;13(4):e0195738.
- Acquatella H. Echocardiography in Chagas heart disease. *Circulation*. **2007**;115(9):1124-31.
- Almeida EA de, Ramos Júnior AN, Correia D, Shikanai-Yasuda MA. Co-infection *Trypanosoma cruzi*/HIV: systematic review (1980-2010). *Rev Soc Bras Med Trop*. **2011**;44(6):762-770.
- Alonso-Padilla J, Gallego M, Schijman AG, Gascon J. Molecular diagnostics for Chagas disease: up to date and novel methodologies. *Expert Rev Mol Diagn*. **2017**;17(7):699-710.
- Altchek J, Castro L, Dib JC, et al. Prospective, historically controlled study to evaluate the efficacy and safety of a new paediatric formulation of nifurtimox in children aged 0 to 17 years with Chagas disease one year after treatment (CHICO). *PLoS Negl Trop Dis*. **2021**;15(1):e0008912.
- Altclas J, Sinagra A, Dictar M, et al. Chagas disease in bone marrow transplantation: an approach to preemptive therapy. *Bone Marrow Transplant*. **2005**;36(2):123-129.
- Altclas JD, Barcan L, Nagel C, Lattes R, Riarte A. Organ transplantation and Chagas disease. *JAMA*. **2008**;299(10):1134; author reply 1134-1135.
- Álvarez MG, Vigliano C, Lococo B, Bertocchi G, Viotti R. Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study. *Acta Trop*. **2017**;174:149-152.
- AMCLI-CoSP, **2022**. Percorso diagnostico delle parassitosi ematiche e del sistema reticolo endoteliale. Disponibile su: <https://amcli.it/percorsi-diagnostici-218/>
- Andrade AL, Martelli CM, Oliveira RM, et al. Short report: Benznidazole efficacy among *Trypanosoma cruzi*-infected adolescents after a six-year follow-up. *Am J Trop Med Hyg* **2004**;71(5):594-597.
- Andrade JP, Marin Neto JA, Paola AA, et al. Latin American Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas' heart disease: executive summary. *Arq Bras Cardiol*. **2011**;96(6):434-42.
- Angheben A, Giaconi E, Menconi M, et al. Reactivation of Chagas disease after a bone marrow transplant in Italy: first case report. *Blood Transfus*. **2012**;10(4):542-544.

- Angheben A, Staffolani S, Anselmi M, et al. Accuracy of a Rapid Diagnostic Test (Cypress Chagas Quick Test) for the Diagnosis of Chronic Chagas Disease in a Nonendemic Area: A Retrospective Longitudinal Study. *Am J Trop Med Hyg.* **2017**;97(5):1486-1488.
- Antinori S, Galimberti L, Bianco R, et al. Chagas disease in Europe: A review for the internist in the globalized world. *Eur J Intern Med.* **2017**; 43:6.
- Antinori S, Galimberti L, Grande R, et al. Chagas disease knocks on our door: a cross-sectional study among Latin American immigrants in Milan, Italy. *Clin Microbiol Infect.* **2018**;24(12):1340.e1-1340.e6.
- Antinori S, Ridolfo AL, Giacomelli A, Bonazzetti C, Corbellino M, Galli M. Chagas disease in Italy: the study's contribution of Italian researchers. *Panminerva Med.* **2019**;61(4):464-472.
- Antinori S, Galimberti L, Grande R, et al. Family cluster of Chagas disease among Bolivian immigrants in Italy: High rate of maternal-fetal transmission. *Travel Med Infect Dis.* **2022**;49:102370.
- Barbiero A, Mazzi M, Mantella A, et al. A Questionnaire Integrated with the Digital Medical Record Improved the Coverage of a Control Program for Congenital Chagas Disease in Tuscany, Italy. *Microorganisms.* **2023**;11(1):154.
- Barcán L, Luna C, Clara L, et al. Transmission of *T. cruzi* infection via liver transplantation to a nonre-active recipient for Chagas' disease. *Liver Transpl.* **2005**;11(9):1112-1116.
- Bartalesi F, Scirè C, Requena-Méndez A, et al. Recommendations for infectious disease screening in migrants to Western Europe with inflammatory arthropathies before starting biologic agents. Results from a multidisciplinary task force of four European societies (SIR, SER, SIMET, SEMTSI) facing the largest impact of the flow of migrants today. *Clin Exp Rheumatol.* **2017**;35(5):752-765.
- Basile L, Jansa JM, Carlier Y, et al. Chagas disease in European countries: the challenge of a surveillance system. *Euro Surveill.* **2011**;16(37):19968
- Basile L, Ciruela P, Requena-Méndez A, et al. Epidemiology of congenital Chagas disease 6 years after implementation of a public health surveillance system, Catalonia, 2010 to 2015. *Eurosurveillance.* **2019**;24(26):1900011.
- Benatar AF, Danesi E, Besuschio SA, et al. Prospective multicenter evaluation of real time PCR Kit prototype for early diagnosis of congenital Chagas disease. *EBioMedicine.* **2021**;69:103450.
- Berberian G, Rosanova MT, Kaldzielski C, Paulin P, Castro G, Galina L. Compromiso ocular en la enfermedad de Chagas congénita: Cases report. *Arch Argent Pediatr.* **2013**;111(3):e78-81. Spanish.
- Bern C, Kjos S, Yabsley MJ, Montgomery SP. *Trypanosoma cruzi* and Chagas' Disease in the United States. *Clin Microbiol Rev.* **2011**;24(4):655-681.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA.* **2007**;298(18):2171-2181.
- Bern C. Chagas' Disease. *N Engl J Med.* **2015**;373(5):456-66.

- Bestetti RB, Theodoropoulos TA. A systematic review of studies on heart transplantation for patients with end-stage Chagas' heart disease. *J Card Fail.* **2009**;15(3):249.
- Besuschio SA, Picado A, Muñoz-Calderón A, et al. *Trypanosoma cruzi* loop-mediated isothermal amplification (Trypanosoma cruzi Loopamp) kit for detection of congenital, acute and Chagas disease reactivation. *PLoS Negl Trop Dis.* **2020**;14(8):e0008402.
- Bisio MMC, Rivero R, Gonzalez N, et al. Diagnostic Accuracy of Two Molecular Tools for Diagnosis of Congenital Chagas Disease. *Mol Diagn Ther.* **2021**;25(6):791-801.
- Bittencourt AL, Vieira GO, Tavares HC, Mota E, Maguire J. Esophageal involvement in congenital Chagas' disease. Report of a case with megaesophagus. *Am J Trop Med Hyg.* **1984**;33(1):30-33.
- Bocchi EA, Bellotti G, Mocelin AO, et al. Heart transplantation for chronic Chagas' heart disease. *Ann Thorac Surg.* **1996**;61(6):1727-33.
- Bocchi EA, Fiorelli A. The paradox of survival results after heart transplantation for cardiomyopathy caused by *Trypanosoma cruzi*. First Guidelines Group for Heart Transplantation of the Brazilian Society of Cardiology. *Ann Thorac Surg.* **2001**;71(6):1833.
- Borges Migliavaca C, Stein C, Colpani V, et al. Isosorbide and nifedipine for Chagas' megaesophagus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis.* **2018**; 12:e0006836.
- Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, et al. Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* **2024**;24(4):386-394. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2024 Apr;24(4):e221.
- Brant C, Moraes-Filho JP, Siqueira E, et al. Intrasphincteric botulinum toxin injection in the treatment of chagasic achalasia. *Dis Esophagus* **2003**;16:33.
- Campolmi I, Angheben A, Aliani FB, Spinicci M, Bartoloni A, Zammarchi L. Chagas disease in Italy: updated estimates. *Intern Emerg Med.* **2020**;15(7):1339-1343.
- Campos SV, Strabelli TMV, Amato Neto V, et al. Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* **2008**;27(6):597-602.
- Cardinalli-Neto A, Bestetti RB, Cordeiro JA, Rodrigues VC. Predictors of all-cause mortality for patients with chronic Chagas' heart disease receiving implantable cardioverter defibrillator therapy. *Cardiovasc Electrophysiol.* **2007**;18(12):1236.
- Carlier Y, Truyens C. Maternal–Fetal Transmission of *Trypanosoma cruzi*. In: *American Trypanosomiasis.* **2010**:539-581.
- Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis.* **2011**;5(10):e1250.
- Carlier Y, Truyens C. Congenital Chagas disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Trop.* **2015**;151:103-115.

Carlier Y, Altcheh J, Angheben A, et al. Congenital Chagas disease: Updated recommendations for prevention, diagnosis, treatment, and follow-up of newborns and siblings, girls, women of childbearing age, and pregnant women. *PLoS Negl Trop Dis*. **2019**;13(10):e0007694.

Castaldo M, Cavani A, Segneri MC, Costanzo G, Mirisola C, Marrone R. Anthropological study on Chagas Disease: Sociocultural construction of illness and embodiment of health barriers in Bolivian migrants in Rome, Italy. *PLoS One*. **2020**;15(10):e0240831.



CDC, **2022**. Chagas Disease - Antiparasitic Treatment. Disponibile su: https://www.cdc.gov/parasites/chagas/health_professionals/tx.html



Centro nazionale trapianti, **2017**. Protocollo per la valutazione di idoneità del donatore di organi solidi. Disponibile su: https://www.policlinico.mi.it/uploads/fom/attachments/pagine/pagine_m/120/files/allegati/768/linee_guida_idoneita__del_donatore_di_organ.pdf

Centro nazionale trapianti. **2024**. Valutazione dell'idoneità del donatore in relazione a patologie infettive. Disponibile su: https://www.trapianti.salute.gov.it/imgs/C_17_cntPubblicazioni_620_allegato.pdf

Chancey RJ, Edwards MS, Montgomery SP. Congenital Chagas Disease. *Pediatr Rev*. **2023**;44(4):213-221.

Chappuis F, Mauris A, Holst M, et al. Validation of a Rapid Immunochromatographic Assay for Diagnosis of *Trypanosoma cruzi* Infection among Latin-American Migrants in Geneva, Switzerland. *J Clin Microbiol*. **2010**;48(8):2948-52.

Chin-Hong PV, Schwartz BS, Bern C, et al. Screening and treatment of chagas disease in organ transplant recipients in the United States: recommendations from the chagas in transplant working group. *Am J Transplant*. **2011**;11(4):672-680.

Colombo V, Giacomelli A, Casazza G, et al. *Trypanosoma cruzi* infection in Latin American pregnant women living outside endemic countries and frequency of congenital transmission: a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med*. **2021**;28(1):taaa170.

Comelli A, Oliva E, Bernieri F, et al. Screening and Diagnosis Access for Neglected and Tropical Parasitic Diseases in Italy: A National Survey. *Trop Med Infect Dis* **2025**; 10(6):153

Costa LCDS, Braga JGR, Tercioti Junior V, et al. Surgical treatment of relapsed megaesophagus. *Rev Col Bras Cir*. **2020**;47:e20202444.

Coura JR, De Abreu LL, Willcox HP, Petana W. Estudo comparativo controlado com emprego de benznidazole, nifurtimox e placebo, na forma crônica da doença de Chagas, em uma área de campo com transmissão interrompida. Preliminary evaluation. *Rev Soc Bras Med Trop* **1997**;30(2):139-144.

Crespillo-Andújar C, Venanzi-Rullo E, López-Vélez R, et al. Safety Profile of Benznidazole in the Treatment of Chronic Chagas Disease: Experience of a Referral Centre and Systematic Literature Review with Meta-Analysis. *Drug Saf*. **2018**;41(11):1035-1048.

Cucunubá ZM, Gutiérrez-Romero SA, Ramírez JD, et al. The epidemiology of Chagas disease in the Americas. *Lancet Reg Health Am*. **2024**;37:100881.

D'Albuquerque LA, Gonzalez AM, Filho HL, et al. Liver transplantation from deceased donors serologically positive for Chagas disease. *Am J Transplant.* **2007**;7(3):680-684.

d'Avila SC, d'Avila AM, Pagliari C, Gonçalves VM, Duarte MI. Eritema nodoso como forma de reativação da doença de Chagas em transplantado cardíaco. *Rev Soc Bras Med Trop.* **2005**;38(1):61-3.

Da Costa-Demaurex C, Cárdenas MT, Aparicio H, Bodenmann P, Genton B, D'Acremont V. Screening strategy for Chagas disease in a non-endemic country (Switzerland): a prospective evaluation. *Swiss Med Wkly.* **2019**;149:w20050.

De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, et al. Randomised trial of efficacy of Benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* **1996**; 348 (9039): 1407-1413.

de Oliveira RB, Troncon LE, Dantas RO, Menghelli UG. Gastrointestinal manifestations of Chagas' disease. *Am J Gastroenterol.* **1998**;93(6):884-9.

De Rissio AM, Riarte AR, García MM, Esteva MI, Quaglino M, Ruiz AM. Congenital *Trypanosoma cruzi* infection. Efficacy of its monitoring in an urban reference health center in a non-endemic area of Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* **2010**;82(5):838-845.

Dias JC, Ramos AN Jr, Gontijo ED, et al. 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. *Rev Soc Bras Med Trop.* **2016**; 49Suppl 1:3.

Diaz JH. Recognizing and reducing the risks of Chagas disease (American Trypanosomiasis) in travelers. *J Travel Med.* **2008**;15(3):184-95.

Diez M, Favalaro L, Bertolotti A, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant.* **2007**;7(6):1633-1640.

Disposizioni relative ai requisiti di qualità e sicurezza del sangue e degli emocomponenti. (15A09709) (GU Serie Generale n.300 del 28-12-2015 - Suppl. Ordinario n. 69). Disponibile su: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2015/12/28/15A09709/sg>

Centro Studi e Ricerche IDOS, **2021**. Dossier Statistico immigrazione 2021, Le migrazioni femminili in Italia. Disponibile su: <https://www.dossierimmigrazione.it/prodotto/dossier-statistico-immigrazione-2021/>

Drugs and Lactation Database (LactMed®). National Institute of Child Health and Human Development; 2006. Nifurtimox. [Updated **2021** Dec]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501702/>

Duffy T, Bisio M, Altchek J, et al. Accurate real-time PCR strategy for monitoring bloodstream parasitic loads in chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis.* **2009**;3(4):e419.

Duffy T, Cura CI, Ramirez JC, et al. Analytical performance of a multiplex Real-Time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples. *PLoS Negl Trop Dis.* **2013**;7(1):e2000.





- ECDC, **2018**. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. 2018 [cited 2022 Dec 11]; Disponibile su: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-screening-and-vaccination-infectious-diseases-newly>
- Edwards MS, Stimpert KK, Bialek SR, Montgomery SP. Evaluation and Management of Congenital Chagas Disease in the United States. *J Pediatr Infect Dis Soc.* **2019**;8(5):461-469.
- Egüez KE, Alonso-Padilla J, Terán C, et al. Rapid diagnostic tests duo as alternative to conventional serological assays for conclusive Chagas disease diagnosis. *PLoS Negl Trop Dis.* **2017**;11(4):e0005501.
- Fabbro de Suasnábar D, Arias E, Streiger M, et al. Evolutive behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop São Paulo* **2000**; 42(2):99-109
- Fabbro DL, Danesi E, Olivera V, et al. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**;8(11):e3312
- Falk N, Berenstein AJ, Moscatelli G, et al. Effectiveness of Nifurtimox in the Treatment of Chagas Disease: a Long-Term Retrospective Cohort Study in Children and Adults. *Antimicrob Agents Chemother.* **2022**;66(5):e0202121.
- Fernandez-Aguilar S, Lambot MA, Torrico F, et al. Las lesiones placentarias en la infección humana por *Trypanosoma cruzi*. *Rev Soc Bras Med Trop.* **2005**;38 Suppl 2:84-6.
- Ferreira MS, Borges AS. Some aspects of protozoan infections in immunocompromised patients- a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* **2002**;97(4):443-457.
- Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, et al. Comparison of conventional and non-conventional serological tests for the diagnosis of imported Chagas disease in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **2010**;28(5):284-93.
- Flores-Chávez M, Faez Y, Olalla JM, et al. Fatal congenital Chagas' disease in a non-endemic area: a case report. *Cases J.* **2008**;1(1):302.
- Flores-Chávez M, Cruz I, Rodríguez M, et al. Comparación de técnicas serológicas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas importada en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* **2010**;28(5):284-93.
- Forsyth C, Meymandi S, Moss I, et al. Proposed multidimensional framework for understanding Chagas disease healthcare barriers in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* **2019**;13(9):e0007447.
- Forsyth CJ, Manne-Goehler J, Bern C, et al. Recommendations for Screening and Diagnosis of Chagas Disease in the United States. *J Infect Dis.* **2022**;225(9):1601-1610.
- Franco-Paredes C, Villamil-Gomez WE, Schultz J, et al. A deadly feast: elucidating the burden of orally acquired acute Chagas disease in Latin America - public health and travel medicine importance. *Travel Med Infect Dis.* **2020**;36:101565
- Freilij H, Altchek J, Muchinik G. Perinatal human immunodeficiency virus infection and congenital Chagas' disease. *Pediatr Infect Dis J.* **1995**;14(2):161-162.

Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* **2000**;57(2) :135-162.

García-Bournissen F, Moroni S, Marson ME, et al. Limited infant exposure to benznidazole through breast milk during maternal treatment for Chagas disease. *Arch Dis Child*. **2015**;100(1):90-94.

Gascón J, Albajar P, Cañas E, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. **2007**;60(3):285-93.

Generalitat de Catalunya, Departamento de Salud, **2018**. Protocolo de cribado, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Chagas en mujeres embarazadas latinoamericanas y en sus hijos. Disponible su: https://www.academia.edu/88703479/Protocolo_de_cribado_diagn%C3%B3stico_y_tratamiento_de_la_enfermedad_de_Chagas_en_mujeres_embarazadas_latinoamericanas_y_en_sus_hijos

Gil-Gallardo L, Simón M, Iborra A, Carrilero B, Segovia M. Chemiluminescent Microparticle Immunoassay for the Diagnosis of Congenital Chagas Disease: A Prospective Study in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. **2021**;105(6):1701-1705.

Gomes YM. PCR and sero-diagnosis of chronic Chagas' disease. *Biotechnological advances. Appl Biochem Biotechnol*. **1997**;66(2):107-19.

Gomes YM, Lorena VM, Luquetti AO. Diagnosis of Chagas disease: what has been achieved? What remains to be done with regard to diagnosis and follow up studies? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2009**;104 Suppl 1:115-21.

Gómez I Prat J, Peremiquel-Trillas P, Guiu IC, et al. Comparative evaluation of community interventions for the immigrant population of Latin American origin at risk for Chagas disease in the city of Barcelona. *PLoS One*. **2020**;15(7):e0235466.

González-Tomé MI, Rivera M, Camaño I, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. **2013**;31(8):535-542.

Istituto Superiore di Sanità, **2023**. Gravidanza fisiologica. PRIMA PARTE. Sezione 1 - Informazioni alle donne in gravidanza. Sezione 2 - Screening delle infezioni in gravidanza. Disponibile su: https://www.iss.it/documents/20126/9184367/SNLG+1_2023+Gravidanza-fisiologica+Parte-1.pdf/1b3c23be-4578-48f8-277a-88cfoa98de6c?t=1708700731145

Imwong M, Hanchana S, Malleret B, et al. High-Throughput Ultrasensitive Molecular Techniques for Quantifying Low-Density Malaria Parasitemias. *J Clin Microbiol*. **2014**;52: 3303–3309.

Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà, **2017**. I controlli alla frontiera. La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti Disponibile su: www.inmp.it/lg/LG_Migranti-integrata.pdf

Irish A, Whitman JD, Clark EH, et al. Updated Estimates and Mapping for Prevalence of Chagas Disease among Adults, United States. *Emerg Infect Dis*. **2022**;28(7):1313-1320.



- Juiz NA, Torrejón I, Burgos M, et al. Alterations in Placental Gene Expression of Pregnant Women with Chronic Chagas Disease. *Am J Pathol.* **2018**;188(6):1345-1353.
- Kann S, Concha G, Frickmann H. Chagas Disease: Comparison of Therapy with Nifurtimox and Benznidazole in Indigenous Communities in Colombia. *J Clin Med.* **2024**;13(9):2565.
- Kahaleh M, Tyberg A, Suresh S, et al. How does per-oral endoscopic myotomy compare to Heller myotomy? The Latin American perspective. *Endosc Int Open.* **2020**;8:E1392.
- Kleinman Arthur. Patients and healers in the context of culture. An exploration of the borderland between anthropology, medicine, and psychiatry. Berkeley: University of California Press; **1981**.
- Kransdorf EP, Czer LS, Luthringer DJ, et al. Heart transplantation for Chagas cardiomyopathy in the United States. *Am J Transplant.* **2013**;13(12):3262.
- Kun H, Moore A, Mascola L, et al. Transmission of *Trypanosoma cruzi* by heart transplantation. *Clin Infect Dis.* **2009**;48(11):1534-1540.
- Kuschnir E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Valoración de la función cardíaca por angiografía radioisotópica, en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol.* **1985**;45(4):249-56.
- Jackson Y, Wyssa B, Chappuis F. Tolerance to nifurtimox and benznidazole in adult patients with chronic Chagas' disease. *J Antimicrob Chemother.* **2020**;75(3):690-696.
- Lascano MF, Altchek J. Tratamiento de la Enfermedad de Chagas en pediatría. *Rev. Hosp. Niños (B. Aires).* **2022**;64(286):160-178.
- Lattes R, Lasala MB. Chagas disease in the immunosuppressed patient. *Clin Microbiol Infect.* **2014**;20(4):300-309.
- Lewis MD, Ma J, Yeo M, Carrasco HJ, Llewellyn MS, Miles MA. Genotyping of *Trypanosoma cruzi*: systematic selection of assays allowing rapid and accurate discrimination of all known lineages. *Am J Trop Med Hyg.* **2009**;81(6):1041-1049.
- Longoni SS, Pomari E, Antonelli A, et al. Performance Evaluation of a Commercial Real-Time PCR Assay and of an In-House Real-Time PCR for *Trypanosoma cruzi* DNA Detection in a Tropical Medicine Reference Center, Northern Italy. *Microorganisms.* **2020**;8(11):1692.
- López R, García A, Chura Aruni JJ, et al. Comparative evaluation of lateral flow assays to diagnose chronic *Trypanosoma cruzi* infection in Bolivia. *PLoS Negl Trop Dis.* **2024**;18(3):e0012016.
- Lopez-Albizu C, Rivero R, Ballering G, Freilij H, Santini MS, Bisio MMC. Laboratory diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: a narrative review. *Front Parasitol.* **2023**;2:1138375.
- Luquetti AO, Rassi, A. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*. In: *Trypanosoma Cruzi e doença de Chagas*. Second edition. Guanabara Koogan, **2000**

- Macedo AM, Machado CR, Oliveira RP, Pena SD. *Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2004**;99(1):1-12.
- Mangano VD, Prato M, Marvelli A, Moscato G, Bruschi F. Screening of at-risk blood donors for Chagas disease in non-endemic countries: Lessons from a 2-year experience in Tuscany, Italy. *Transfus Med*. **2021**;31(1):63-68.
- Maino M, Mangili G. Tripanosomiasi americana (malattia di Chagas). In: *Manuale di Infettivologia Neonatale*. Terza Edizione. Antonio Delfino Editore, **2022**
- Marin-Neto JA, Rassi Jr. A, Oliveira GMM, et al. SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease – 2023. *Arq Bras Cardiol*. **2023**;120(6):e2023026
- Marrone R, Castaldo M, Mazzi C, et al Outreach information campaigns for awareness and screening of strongyloidiasis and Chagas disease among Latin American migrants: uncovering a hidden public health burden in a non-endemic country. *Infection*, **2025**;
- Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. **2014**;12(3):357-373.
- Matsuda W, Furuta T, Nakamura KC, et al. Single nigrostriatal dopaminergic neurons form widely spread and highly dense axonal arborizations in the neostriatum. *J Neurosci*. **2009** Jan 14;29(2):444-53.
- Mendes FSNS, Perez-Molina JA, Angheben A, Meymandi SK, Sosa-Estani S, Molina I. Critical analysis of Chagas disease treatment in different countries. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2022** Jul 8;117:e210034.
- Messenger LA, Miles MA, Bern C. Between a bug and a hard place: *Trypanosoma cruzi* genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. **2015**;13(8):995-1029.
-  Ministerio da Saude (BR), **2009**. Portaria n. 2.600, de 21 de outubro de 2009. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF). Disponível su: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
-  Ministerio da Saude (BR), **2018**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas. Disponível su:http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_PCDT_DoencaChagas_CP42_2018.pdf
- Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Consenso Brasileiro em Doença de Chagas. *Rev Soc Bras Med Trop*. **2005**;38 Supl 3:1-29.
- Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, Programa Nacional de Chagas - Unidad de Epidemiología -Dirección General de Salud, **2007**. Manual de procesos para la detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad de Chagas infantil.
-  Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, **2023**. Normas del Programa Nacional de Control de Chagas. Disponível su: <https://www.minsalud.gob.bo/1575-area-chagas>



Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia, **2011**. Manual de normas para el diagnóstico y tratamiento de Chagas congénito. Disponible su: <https://www.minsalud.gob.bo/1575-area-chagas>



Ministero de salud Argentina, **2022**. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la transmisión vertical del *T. cruzi*. Disponible su: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-01/Algoritmo_Chagas_1erNivelAtencion_2022.pdf

Molina I, Gómez I, Prat J, Salvador F, et al. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas' disease. *N Engl J Med*. **2014**;370(20):1899-908.

Morales-Velásquez M, Barón-Vera JP, Osorio-Pulgarín MI, Sánchez-Jiménez MM, Ospina-Villa JD. Biomarkers for the diagnosis, treatment follow-up, and prediction of cardiac complications in Chagas disease in chronic phase: Recent advances. *Parasite Immunol*. **2023**;45(12):e13013.

Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2015**;373(14):1295-1306.

Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic *T. cruzi* Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. *J Am Coll Cardiol* **2017**;69(8):939-47.

Moure Z, Angheben A, Molina I, et al. Serodiscordance in chronic Chagas disease diagnosis: a real problem in non-endemic countries. *Clin Microbiol Infect*. **2016**;22(9):788-792.

Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Dávila MJ, Thomas MC, López MC, Segovia M. Risk Factors and Primary Prevention of Congenital Chagas Disease in a Nonendemic Country. *Clin Infect Dis* **2013**;56(4):496-502.

Murcia L, Simón M, Carrilero B, Roig M, Segovia M. Treatment of Infected Women of Childbearing Age Prevents Congenital *Trypanosoma cruzi* Infection by Eliminating the Parasitemia Detected by PCR. *J Infect Dis*. **2017**;215(9):1452-1458.

Nisida IV, Amato Neto V, Braz LM, Duarte MI, Umezawa ES. A survey of congenital Chagas' disease, carried out at three health institutions in São Paulo City, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. **1999**;41(5):305-311.

Norman FF, López-Vélez R. Chagas Disease and Breast-feeding. *Emerg Infect Dis*. **2013**;19(10):1561-1566.

Nunes MCP, Beaton A, Acquatella H, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Chagas Cardiomyopathy: An Update of Current Clinical Knowledge and Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. **2018**;138(12):e169-e209.

Ordóñez D, Fernández-Soto P, Fernández-Martín AM, et al. A *Trypanosoma cruzi* Genome Tandem Repetitive Satellite DNA Sequence as a Molecular Marker for a LAMP Assay for Diagnosing Chagas' Disease. *Dis Markers*. **2020**;2020:8074314.

Otani MM, Vinelli E, Kirchhoff LV, et al. WHO comparative evaluation of serologic assays for Chagas disease. *Transfusion (Paris)* **2009** ;49(6):1076-82.

- Pane S, Giancola ML, Piselli P, et al. Serological evaluation for Chagas disease in migrants from Latin American countries resident in Rome, Italy. *BMC Infect Dis* **2018**;18(1).
- Pati I, Cruciani M, Masiello F, et al. Chagas Disease and Transfusion Risk in Italy: The Results of a National Survey. *Pathogens*. **2022**;11(11):1229.
- Pereira NS, Queiroga TBD, da Silva DD, et al. NOD2 receptor is crucial for protecting against the digestive form of Chagas disease. *PLoS Negl Trop Dis* **2020**;14:e0008667.
- Pérez-Ayala A, Fradejas I, Rebollo L, Lora-Pablos D, Lizasoain M, Herrero-Martínez JM. Usefulness of the ARCHITECT Chagas® assay as a single test for the diagnosis of chronic Chagas disease. *Trop Med Int Health*. **2018**;23(6):634-640
- Perez-Lopez F, Chedraui P. Chagas disease in pregnancy: A non-endemic problem in a globalized world. *Arch Gynecol Obstet*. **2010**;282:595-599
- Perez-Molina JA, Perez-Ayala A, Moreno S, Fernandez-Gonzalez MC, Zamora J, Lopez-Velez R. Use of benznidazole to treat chronic Chagas' disease: a systematic review with a meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **2009**;64(6):1139-47
- Pérez-Molina JA. Management of *Trypanosoma cruzi* coinfection in HIV-positive individuals outside endemic areas. *Curr Opin Infect Dis*. **2014**;27(1):9-15.
- Pérez-Molina JA, Molina I. Chagas disease. *Lancet*. **2018**;391(10115):82-94.
- Pinazo MJ, Cañas E, Elizalde JI, et al. Diagnosis, management and treatment of chronic Chagas' gastrointestinal disease in areas where *Trypanosoma cruzi* infection is not endemic. *Gastroenterol Hepatol* **2010**; 33:191.
- Pinazo MJ, Ignacio Elizalde J, de Jesús Posada E, Gascón J. Co-infection with two emergent old pathogens: *Trypanosoma cruzi* and *Helicobacter pylori*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. **2010**;28(10):751-2
- Raglio A, Clemente L, Guarneri D, et al. Prevention of congenital Chagas disease by screening of mothers and monitoring of serological tests of neonates: the seven years' experience. *Infez Med*. **2023**;31(2):243-249.
- Ramírez JC, Cura CI, da Cruz Moreira O, et al. Analytical Validation of Quantitative Real-Time PCR Methods for Quantification of *Trypanosoma cruzi* DNA in Blood Samples from Chagas Disease Patients. *J Mol Diagn*. **2015**;17(5):605-615.
- Ramírez JD, Tapia-Calle G, Muñoz-Cruz G, et al. *Trypanosome species* in neo-tropical bats: biological, evolutionary and epidemiological implications. *Infect Genet Evol*. **2014**;22:250-256.
- Ramos Júnior AN, Tatto E, Rocha A, et al. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção trypanosoma cruzi vírus da imunodeficiência humana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. **2006**;39(3):392-415.
- Rassi A Jr, Marin JA Neto, Rassi A. Chronic Chagas cardiomyopathy: a review of the main pathogenic mechanisms and the efficacy of aetiological treatment following the BENznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT) trial. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. **2017**;112(3):224-235.

Rassi FM, Minohara L, Rassi A Jr, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcome After Implantable Cardioverter-Defibrillator Therapy in Patients With Chagas Heart Disease. *JACC Clin Electrophysiol* **2019**; 5:1213.

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. Chagas disease. *Lancet*. **2010** Apr 17;375(9723):1388-402.

Rassi A Jr, Rassi SG, Rassi A. Sudden death in Chagas' disease. *Arq Bras Cardiol*. **2001** Jan;76(1):75-96.



Regione Toscana, **2015**. Programma regionale per la prevenzione e il controllo della malattia di Chagas congenita: indicazioni per l'assistenza in gravidanza. Disponibile su: <https://www.regione.toscana.it/documents/10180/13329059/Allegato+parere+n.+46-2015+Prev+e+controllo+malattia+di+Chagas.pdf/6e153700-0d7b-4d70-b098-faba975c6de8?version=1.0>

Requena-Méndez A, Aldasoro E, de Lazzari E, Sicuri E, Brown M, Moore DAJ, et al. Prevalence of Chagas Disease in Latin-American Migrants Living in Europe: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. **2015**;9(2).

Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health*. **2017**;5(4):e439-e447.

Rezende JM, Lauar KM, Oliveira AR. Aspectos clinicos e radiologicos da aperistalse do esofago. *Rev Bras Gastroenterol*. **1960**;12:247.

Riarte A, Luna C, Sabatiello R, et al. Chagas' disease in patients with kidney transplants: 7 years of experience 1989-1996. *Clin Infect Dis*. **1999**;29(3):561-567.

Riarte A, Velázquez E, Prado N, et al. TRAENA: Tratamiento en pacientes Adultos. Una evaluación preliminar de un ensayo clínico aleatorizado con Benznidazol en la enfermedad de Chagas crónica. Symposium: VIII Workshop on Imported Chagas Disease. Barcelona, IS GLOBAL/CRESIB: **2012**.

Rivero R, Bisio M, Velázquez EB, et al. Rapid detection of Trypanosoma cruzi by colorimetric loop-mediated isothermal amplification (LAMP): A potential novel tool for the detection of congenital Chagas infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. **2017**;89(1):26-28.

Rodari P, Angheben A, Gennati G, et al. Congenital Chagas disease in a non-endemic area: Results from a control programme in Bergamo province, Northern Italy. *Travel Med Infect Dis*. **2018**;25:31-34.

Rodari P, Tamarozzi F, Tais S, et al. Prevalence of Chagas disease and strongyloidiasis among HIV-infected Latin American immigrants in Italy – The CHILI study. *Travel Med Infect Dis*. **2022**;48:102324.

Rossi Neto JM, Finger MA, Dos Santos CC. Benznidazole as Prophylaxis for Chagas Disease Infection Reactivation in Heart Transplant Patients: A Case Series in Brazil. *Trop Med Infect Dis*. **2020**; 5(3):132

Roure S, Valerio L, Vallès X, et al. Oesophageal motility disorders in infected immigrants with Chagas disease in a non-endemic European area. *United European Gastroenterol J* **2016**;4:614-20.

Russomando G, Tomassone MM, Guillen I, et al. Treatment of Congenital Chagas' Disease Diagnosed and Followed up by the Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg*. **1998**;59(3):487-91.

- Sánchez Martín N, Domínguez Castellano Á. Is *Trypanosoma cruzi* PCR useful for the follow-up of patients with Chagas disease? *Travel Med Infect Dis*. **2023**;56:102665.
- Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis*. **1998**;26(1):177-179.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol*. **2007**;101(1):31-50.
- Schijman AG, Bisio M, Orellana L, et al. International study to evaluate PCR methods for detection of *Trypanosoma cruzi* DNA in blood samples from Chagas disease patients. *PLoS Negl Trop Dis*. **2011**;5(1):e931
- Sguassero Y, Cuesta CB, Roberts KN, et al. Course of Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection After Treatment Based on Parasitological and Serological Tests: A Systematic Review of Follow up Studies. *PLoS One*. **2015**;10(10):e0139363.
- Sguassero Y, Roberts KN, Harvey GB, et al. Course of Serological Tests in Treated Subjects with Chronic *Trypanosoma cruzi* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data. *Int J Infect Dis*. **2018**;73:93-101.
- Shikanai-Yasuda MA, Carvalho NB. Oral transmission of Chagas disease. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 845-52
- Shikanai-Yasuda MA. Chagas Disease and HIV. In: Hope TJ, Stevenson M, Richman D, eds. *Encyclopedia of AIDS*. Springer, **2016**
- Sicuri E, Muñoz J, Pinazo MJ, et al. Economic evaluation of Chagas disease screening of pregnant Latin American women and of their infants in a non endemic area. *Acta Trop*. **2011**;118(2):110-117.
- Silgado A, Bosch-Nicolau P, Sánchez-Montalvá A, et al. Opportunistic Community Screening of Chronic Chagas Disease Using a Rapid Diagnosis Test in Pharmacies in Barcelona (Catalonia, Spain): Study Protocol and Pilot Phase Results. *Int J Public Health*. **2022**;67:1605386
- Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Consenso Enfermedad de Chagas 2019. *Argentine Journal of Cardiology*. **2020** ;88(supl. 8)
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yampotis C. Efficacy of chemotherapy with Benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* **1998**;59:526-9
- Stolf NA, Higushi L, Bocchi E, et al. Heart transplantation in patients with Chagas' disease cardiomyopathy. *J Heart Transplant*. **1987**;6(5):307-312.
- Sulleiro E, Muñoz-Calderon A, Schijman AG. Role of nucleic acid amplification assays in monitoring treatment response in chagas disease: Usefulness in clinical trials. *Acta Trop*. **2019**;199:105120.
- Teza DCB, Ferreira EC, Gomes ML. Bowel frequency and symptoms of constipation and its relation with the level of physical activity in patients with Chagas disease. *Arq Gastroenterol* **2020**; 57:161.

- Torrico F, Gascón J, Barreira F, et al. New regimens of benznidazole monotherapy and in combination with fosravuconazole for treatment of Chagas disease (BENDITA): a phase 2, double-blind, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. **2021**;21(8):1129-1140.
- Vaidian AK, Weiss LM, Tanowitz HB. Chagas' disease and AIDS. *Kinetoplastid Biol Dis*. **2004**;3(1):2.
- Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, et al. Screening for *Trypanosoma cruzi* infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Eurosurveillance*. **2020**;25(8):6–18.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J*. **1994** Jan;127(1):151-62
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with Benznidazole versus no treatment: a nonrandomized trial. *Ann Intern Med*. **2006**;144(10):724-734.
- Wagner N, Jackson Y, Chappuis F, Posfay-Barbe KM. Screening and Management of Children at Risk for Chagas Disease in Nonendemic Areas. *Pediatr Infect Dis J*. **2016**;35(3):335-337.
- Weltgesundheitsorganisation, ed. *Control of Chagas Disease: Second Report of the WHO Expert Committee*. WHO; 2002.
- WHO. Control of Chagas disease. Report of a WHO Expert Committee. World Health Organ Tech Rep Ser. **1991**;811:1-95
- WHO, **2007**. Consultation on International Biological Reference Preparations for Chagas Diagnostic Tests.
- WHO, **2010**. Anti-*Trypanosoma cruzi* assays: operational characteristics, report 1.
- WHO. Chagas disease in Latin America: an epidemiological update based on 2010 estimates. *Wkly Epidemiol Rec*. **2015**;90(6):33–44.
- WHO, **2019**. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Chagas Disease.
- WHO, **2020**. Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: A road map for neglected tropical diseases 2021–2030
- WHO, **2024**. Global report on neglected tropical diseases 2024.
- WHO, **2025**. Interrupting transmission of Chagas disease to humans. Disponibile su: <https://www.who.int/activities/interrupting-transmission-of-chagas-disease-to-humans>
- Ximenes CA, Rezende JM, Moreira H, Vaz MGM. Tecnica simplificada para o diagn´ostico radiol´ogico do Megacolon chagastico. *Rev Soc Bras Med Trop*. **1984**;17:23.
- Zammarchi L, Angheben A, Galli L, et al. Ongoing mother-to-child transmission of Chagas disease in Italy: 2014–18 estimates. *J Travel Med*. **2021**;28(1):taaa201.
- Zingales B, Miles MA, Campbell DA, et al. The revised *Trypanosoma cruzi* subspecific nomenclature: rationale, epidemiological relevance and research applications. *Infect Genet Evol*. **2012**;12(2):240-253.

Zingales B. *Trypanosoma cruzi* genetic diversity: Something new for something known about Chagas disease manifestations, serodiagnosis and drug sensitivity. *Acta Trop.* **2018**;184:38-52.



No. 10
Edito dalla
Società Italiana di
Medicina Tropicale
e Salute Globale
(SIMET)

Quaderni della Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale

Malattia di Chagas

Società Italiana di Medicina Tropicale e
Salute Globale (SIMET)

e mail: segreteria@simetweb.eu

Presidente:

Guido Calleri (Torino)

Vice Presidenti

Maria José Caldés Pinilla (Firenze)

Daniele De Meneghi (Torino)

Segretario

Luigi Bertinato (Roma)

Consiglio direttivo

Marco Albonico (Torino)

Luciano Attard (Bologna)

Maria José Caldés Pinilla (Firenze)

Silvio Caligaris (Brescia)

Guido Calleri (Torino)

Susanna Capone (Brescia)

Agnese Comelli (Milano)

Angela Corpolongo (Roma)

Giusi De Iaco (Bari)

Daniele De Meneghi (Torino)

Giulia Gardini (Bolzano)

Federico Gobbi (Negrar)

Michele Spinicci (Firenze)

Lina Tomasoni (Brescia)

Lorenzo Zammarchi (Firenze)

www.simetweb.eu



No. 9

**Quaderni della
Società Italiana di
Medicina Tropicale
e Salute Globale
Malattia di Chagas**

Colophone:

Pubblicazione edita da:

Società Italiana di Medicina Tropicale
e Salute Globale (SIMET)

Progetto grafico e impaginazione:

Marco Veneri/Betadue

Immagine di copertina:

Elaborazione grafica su
'Trypomastigote form of Trypanosoma
cruzi in a blood film (Wright, ×1000)'

Realizzato nel mese di Aprile 2026

© Società Italiana di Medicina
Tropicale e Salute Globale (SIMET)



www.simetweb.eu

