

Opinione degli esperti n. 89

Commissione di garanzia della qualità

Presidente: Prof. Dr. Daniel Surbek

Screening, prevenzione e trattamento della malattia di Chagas congenita

Autori:

B. Martínez de Tejada, M. Velarde ¹, M. Vouga, B. Mosimann, N. Wagner ², Y. Jackson ³, P. Albajar Viñas ⁴, P. M. De Salazar ⁵,

Approvato dall'Accademia di medicina feto-materna (AFMM) e dal Gruppo svizzero di infettivologia pediatrica

| Epidemiologia e trasmissione | Livelli di evidenz a |
|---|-------------------------|
| <p>La malattia di Chagas (MC) è un'infezione parassitaria cronica causata da <i>Trypanosoma cruzi</i>. Può essere contratta attraverso le seguenti vie di trasmissione, elencate in ordine di frequenza decrescente: (a) trasmissione vettoriale attraverso il contatto di membrane mucose o ferite cutanee con deiezioni di triatomine infette (insetti vettori); (b) ingestione di cibo contaminato da deiezioni di vettori infetti; (c) trasmissione congenita da una madre infetta; (d) trasfusione di componenti ematici infetti; (e) trapianto di organi da donatore infetto; (f) incidente di laboratorio (raro). Esistono circa 6-7 milioni di persone in tutto il mondo che vivono con la malattia e 70 milioni a rischio. La più alta prevalenza della malattia si registra nell'America Latina continentale. Tuttavia, a causa dei crescenti spostamenti di popolazione degli ultimi decenni, la malattia si è diffusa negli Stati Uniti, in Canada, in molti Paesi europei, in Giappone e in Australia. Al di fuori dell'America Latina si ritiene che la trasmissione congenita sia la principale modalità di trasmissione. Dal 2018 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) è passata dal controllo all'eliminazione della MC congenita, che è uno degli obiettivi fissati nella tabella di marcia 2021-2030 dell'OMS per le malattie tropicali neglette, approvata all'unanimità dalla 73^a Assemblea Mondiale della Sanità nel novembre 2020.</p> <p>La MC ha una fase acuta iniziale che, in assenza di un inizio precoce della terapia, è di solito seguita da una fase cronica. Durante la fase acuta la maggior parte dei pazienti è asintomatica, ma possono manifestarsi anche sintomi aspecifici come malessere, febbre, edema e anoressia. Due terzi delle infezioni croniche a vita rimangono asintomatiche. Un terzo dei pazienti allo stadio cronico sviluppa manifestazioni cliniche da uno a tre decenni dopo, in particolare cardiomiopia associata a blocchi di conduzione, aritmie e insufficienza cardiaca congestizia, che comportano un aumento del rischio di eventi cardioembolici. Disturbi digestivi, neurologici o misti sono presenti in una percentuale di pazienti fino al 10%. Le manifestazioni tipiche della MC includono dispnea, morte improvvisa, eventi cerebrovascolari, disfagia e stipsi severa. L'immunosoppressione aumenta notevolmente il rischio di complicanze ed esiti fatali. Attualmente, l'efficacia della terapia disponibile contro il tripanosoma varia a seconda della durata dell'infezione, dell'età del paziente e della presenza di manifestazioni cliniche e complicanze. <u>Il trattamento è altamente efficace nei neonati e nei bambini piccoli ed è generalmente ben tollerato [1-3].</u></p> <p>Implicazioni per le gestanti e i loro bambini in Svizzera</p> <p>In Svizzera la prevalenza complessiva della MC tra le donne incinte di origine latino-americana è stimata intorno al 4%. È importante sottolineare che le gestanti provenienti dalla Bolivia tendono ad avere tassi di prevalenza più elevati, con valori medi intorno al 15% [4]. La maggior parte di queste donne in gravidanza con infezione da <i>T. cruzi</i> è allo stadio cronico della malattia e non manifesta sintomi o questi sono di lieve entità.</p> <p>Sulla base delle evidenze attuali, nelle regioni in cui il vettore triatomina non è presente, il tasso di trasmissione congenita da madri cronicamente infette varia dal 2.7% al 3.5% [4]. Il tasso di trasmissione può essere molto più elevato nelle donne in fase acuta e in quelle con una riattivazione della malattia</p> | <p>a</p> <p>lb</p> |

¹ Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute

² MD, Paediatric infectious disease unit, Paediatric Division, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine

³ MD-PhD, Department and Division of Primary Care, University Hospitals of Geneva and Faculty of Medicine

⁴ MD-PhD Department of control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization

⁵ MD-PhD, Department of Epidemiology and Public Health, Swiss Tropical and Public Health Institute

| | |
|---|-----------|
| <p>dovuta a immunosoppressione. La maggior parte dei neonati infetti è asintomatica alla nascita, ma in assenza di trattamento è a rischio di sviluppare complicanze a lungo termine. Fino al 28% dei bambini può sviluppare manifestazioni cliniche da lievi a severe.</p> | |
| <p>L'epatosplenomegalia è una delle condizioni segnalate più di frequente, seguita da basso peso alla nascita, prematurità, basso punteggio di Apgar, anemia, trombocitopenia e ittero [5]. Nei neonati infetti possono verificarsi, sebbene raramente, complicanze gravi come meningoencefalite, polmonite, anasarca e anche morte.</p> | IIb |
| <p>I potenziali benefici dello screening sono:</p> | |
| <p>A. <u>Prevenzione primaria della trasmissione congenita mediante trattamento delle donne in età fertile prima del concepimento.</u> È stato dimostrato che la somministrazione del trattamento a donne con infezione cronica dell'agente responsabile della malattia di Chagas al di fuori della gravidanza previene la trasmissione congenita [6-9]. Tuttavia, l'effetto della tempistica del trattamento prima del concepimento rimane incerto.</p> | Ib |
| <p>B. <u>Follow-up della gravidanza adattato per donne con MC e prevenzione secondaria della MC congenita mediante trattamento precoce dei neonati.</u> Per ridurre il rischio di complicanze, le donne in gravidanza con MC devono pertanto essere monitorate. Inoltre, la diagnosi precoce dell'infezione congenita nei neonati esposti consente un trattamento precoce finalizzato a prevenire complicanze immediate e a lungo termine, con tassi di efficacia del trattamento > 90% in caso di somministrazione nel primo anno di vita [1, 10].</p> | IIa IV |
| <p>C. <u>Prevenzione secondaria e terziaria delle complicanze a lungo termine nelle donne con infezione cronica mediante trattamento postnatale.</u> È stato dimostrato che il trattamento di pazienti con infezione cronica senza segni e sintomi di malattia riduce il rischio di successive manifestazioni cliniche e complicanze, soprattutto quando il trattamento viene somministrato prima dei 40 anni di età. In questi pazienti il tasso di efficacia varia dal 40 al 70% [11-13]. Vi sono ancora opinioni discordanti sull'impatto del trattamento somministrato a pazienti giovani e di mezza età con malattia in stadio cronico e segni precoci di danno d'organo [14, 15].</p> | III |
| <p>D. <u>Identificazione di infezioni silenti nei membri della famiglia.</u> L'adozione di una strategia di screening familiare in seguito al rilevamento di un'infezione in una donna in gravidanza consente di individuare altre infezioni tra i membri della famiglia che potrebbero essere a rischio di infezione [16].</p> | |
| <p>Chi sottoporre a screening?</p> | IIb |
| <p>Una strategia di screening durante la gravidanza (rimborsata dall'assicurazione) e prima della gravidanza (attualmente non rimborsata se a scopo preventivo) risulta vantaggiosa in termini di costi, se si considera una prevalenza attesa compresa tra > 0.06% e 0.9% [17-19].</p> | |
| <p>Le donne dovrebbero essere considerate a rischio di MC se esse stesse o le loro madri sono originarie di uno dei seguenti Paesi sudamericani e centroamericani: Argentina, Belize, Bolivia, Brasile, Cile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Guyana francese, Guatemala, Guyana, Honduras, Messico, Nicaragua, Panama, Paraguay, Perù, Suriname, Uruguay e Venezuela (Repubblica Bolivariana del Venezuela). <u>Lo screening dovrebbe essere proposto a tutte le gestanti dei suddetti Paesi. Lo screening dovrebbe essere proposto anche alle donne provenienti da Paesi in cui la malattia è endemica e presentano corrispondenti sintomi cardiaci/gastrointestinali e/o una situazione di immunosoppressione [20,21].</u></p> | III |
| <p><u>Inoltre, lo screening dovrebbe essere offerto alle gestanti con una storia di trasfusione di sangue in America Latina e a quelle che segnalano casi di MC tra i membri della famiglia.</u></p> | |
| <p>Esami di laboratorio e gestione clinica</p> | |
| <p><u>Donne in età fertile non incinte a rischio:</u></p> | Ib/IIb |
| <ul style="list-style-type: none"> • <u>Per lo screening delle donne a rischio di MC si raccomanda un test sierologico per gli anticorpi contro <i>T. cruzi</i> (ELISA o test immunocromatografico rapido), con esecuzione di un secondo test di</u> | |

conferma nel caso in cui il risultato del primo test sia positivo [22]. In caso di risultati sierologici discordanti si può eseguire, in un laboratorio specializzato, un esame mediante PCR o un terzo test sierologico con antigeni target differenti. La donna dovrà essere informata che il test potrebbe non essere coperto dalla cassa malati.

- In caso di diagnosi positiva si raccomanda la raccolta dell'anamnesi medica e la valutazione da parte di un infettivologo o un internista, per verificare se la paziente possa avere manifestazioni di MC e se siano necessarie ulteriori procedure diagnostiche e terapeutiche per la paziente. III
- I trattamenti disponibili sono il benznidazolo, alla dose di 5 mg/kg al giorno (max. 300 mg/die) o il nifurtimox, alla dose di 8-10 mg/kg al giorno, per 60 giorni [27, 28]. In generale il benznidazolo è stato maggiormente studiato nelle sperimentazioni cliniche ed è meglio tollerato, per cui viene considerato il trattamento di prima linea dalla maggior parte degli esperti. La dose giornaliera totale di benznidazolo viene solitamente somministrata in due dosi, preferibilmente dopo i pasti. Il nifurtimox viene somministrato ogni 8 ore, anche in questo caso dopo i pasti. IV III III

Donne incinte a rischio

- Si raccomanda un test sierologico per gli anticorpi contro *T. cruzi* (ELISA o test immunocromatografico rapido), idealmente nel primo trimestre di gravidanza, con un secondo test di conferma nel caso in cui il primo test abbia dato un risultato positivo [22], e un test mediante PCR o un terzo test sierologico con antigeni target differenti in caso di risultati sierologici discordanti. IIIb
- In caso di diagnosi positiva sono necessari un'anamnesi medica dettagliata e un ECG. Si raccomanda una valutazione da parte di uno specialista in malattie infettive o tropicali per valutare le manifestazioni di MC che richiedono ulteriori accertamenti diagnostici. In caso di diagnosi positiva per la madre si deve monitorare la crescita fetale [26]. IIIb
- Durante la gravidanza il trattamento antiparassitario è controindicato, poiché non si conoscono i rischi dell'uso dei medicinali disponibili sul feto [23-24] e il rischio di effetti indesiderati negli adulti è da moderato ad alto.
- Il trattamento materno contro il tripanosoma deve essere avviato dopo il periodo di allattamento. Deve essere garantita una contraccezione efficace [26].

Neonati

- I neonati dovrebbero essere considerati a rischio e valutati dai servizi pediatrici per MC congenita se: (a) alla madre è stata diagnosticata la MC; (b) il neonato presenta segni indicativi di MC e lo stato di MC della madre a rischio è sconosciuto [29, 30]. I segni nei neonati includono basso peso alla nascita, prematurità, epatosplenomegalia, anemia e trombocitopenia nei casi più lievi, nonché meningoencefalite, polmonite o anasarca nei casi gravi. La maggior parte dei neonati è tuttavia asintomatica, il che non deve precludere lo screening immediato alla nascita. III
- La diagnosi nei neonati deve essere eseguita alla nascita mediante PCR su un campione di sangue periferico del neonato o sangue del cordone ombelicale (se non vi è contaminazione con il sangue materno) [29, 30]. Per le strutture che dispongono delle appropriate apparecchiature si può anche ricorrere alla dimostrazione microscopica del parassita con l'uso del metodo del microematocrito. Se il risultato ottenuto nel sangue del cordone ombelicale è positivo, l'esame deve essere ripetuto nel sangue periferico, perché vi è la possibilità di una contaminazione con sangue materno. Ib
- Se la PCR e/o l'esame microscopico eseguiti alla nascita sono negativi, si devono ripetere gli esami a 1 mese e a 9-12 mesi di età. L'esame per la malattia di Chagas mediante PCR è più sensibile a 1 mese di età che alla nascita (dato il picco di parassitemia). Tuttavia, un risultato negativo della PCR a un mese non esclude la malattia. È solo l'esame sierologico effettuato a partire dall'età di 9 mesi che, se negativo, esclude definitivamente la diagnosi.
- Per questo motivo è necessario un esame sierologico tra i 9 e i 12 mesi di età. Se il paziente/i genitori sono riluttanti a sottoporsi a diversi esami, o se risulta complicato organizzarli, si dovrebbe preferire l'esame sierologico a 9-12 mesi piuttosto che a 1 mese, che può quindi essere considerato facoltativo.
- Poiché gli anticorpi IgG contro *T. cruzi* della madre infetta possono persistere nel bambino fino a 9-12 mesi [6], l'esame sierologico non è utile per rilevare l'infezione congenita nei bambini prima degli 8 mesi di età. Nei bambini di età superiore ai 12 mesi nati da madri infette si raccomanda

l'esecuzione di un esame sierologico per diagnosticare un'eventuale infezione congenita, soprattutto se i precedenti esami di screening (PCR e/o esame microscopico) sono risultati negativi o se in precedenza non è stato eseguito alcun esame di screening.

- I casi di infezione congenita da *T. cruzi* dovrebbero essere trattati non appena la diagnosi è stata confermata.
- La terapia contro il tripanosoma nei neonati viene effettuata con benznidazolo o nifurtimox e deve essere somministrata seguendo le raccomandazioni nazionali e internazionali [26]. Sul benznidazolo, che è stato utilizzato in entrambi gli studi pediatrici negli anni '90, sono disponibili dati di studi clinici più recenti.

Riassunto e raccomandazioni:

- La MC è un'infezione cronica che, in assenza di un trattamento efficace, dura tutta la vita. In un terzo dei pazienti la malattia è associata a complicanze potenzialmente fatali. Le persone provenienti dai Paesi del Sud America e dell'America Centrale sono a rischio di MC. Le persone infette possono trasmettere il parassita attraverso il sangue o gli organi infetti.
- Le donne in età fertile (rimborso non previsto) e le donne in gravidanza (rimborso previsto) a rischio di MC dovrebbero essere sottoposte a screening per l'infezione da *T. cruzi*.
- Le donne con MC dovrebbero essere trattate prima della gravidanza per prevenire la trasmissione congenita.
- Il trattamento medico è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento al seno. Il trattamento con benznidazolo o nifurtimox dovrebbe essere effettuato dopo la nascita e dopo il termine del periodo di allattamento.
- I bambini nati da madri infette dovrebbero essere sottoposti a esami per il *T. cruzi* alla nascita, a 1 mese di età e a 9-12 mesi di età per verificare la potenziale infezione congenita.
- I bambini con infezione da *T. cruzi* dovrebbero iniziare il trattamento con benznidazolo o nifurtimox il prima possibile dopo la diagnosi di conferma.

Dichiarazione di conflitti di interessi: BMT ha partecipato in qualità di advisor per Effik, Sanofi ed Exeltis. Altri autori dichiarano di non aver alcun conflitto di interessi.

Il Gruppo svizzero di infettivologia pediatrica approva questo documento.

| Classification of evidence levels | Grades of recommendations |
|---|---|
| Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials. | A Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib) |
| Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial. | |
| Ila Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation. | B Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III) |
| Ilb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study. | |
| III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies. | C Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV) |
| IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities. | Good practice point <input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group. |

RCOG Guidelines n. 44, 2006

Berna, ottobre 2024

Bibliografia:

1. Chippaux, J.P., et al., *Antibody drop in newborns congenitally infected by Trypanosoma cruzi treated with benznidazole*. Trop Med Int Health, 2010. **15**(1): p. 87-93.
2. de Andrade, A.L., et al., *Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection*. Lancet, 1996. **348**(9039): p. 1407-13.
3. Sosa Estani, S., et al., *Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease*. Am J Trop Med Hyg, 1998. **59**(4): p. 526-9.
4. Colombo, V., 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).
5. Matthews, S., et al., *Estimation of the morbidity and mortality of congenital Chagas disease: A systematic review and meta-analysis*. PLoS Negl Trop Dis, 2022. **16**(11): p. e0010376.
6. Carlier, Y., 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 Neglected Tropical Diseases, 2019. **13**(10): p. e0007694.
7. Álvarez, M.G., et al., *Prevention of congenital Chagas disease by Benznidazole treatment in reproductive-age women. An observational study*. Acta Trop, 2017. **174**: p. 149-152.
8. Murcia, L., et al., *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): p. 1452-1458.
9. Moscatelli, G., et al., *Prevention of congenital Chagas through treatment of girls and women of childbearing age*. Mem Inst Oswaldo Cruz, 2015. **110**(4): p. 507-9.
10. Chippaux, J.P., et al., *Evaluation of compliance to congenital Chagas disease treatment: results of a randomised trial in Bolivia*. Trans R Soc Trop Med Hyg, 2013. **107**(1): p. 1-7.
11. Bern, C., et al., *Evaluation and treatment of chagas disease in the United States: a systematic review*. Jama, 2007. **298**(18): p. 2171-81.
12. Cardoso, C.S., et al., *Beneficial effects of benznidazole in Chagas disease: NIH SaMi-Trop cohort study*. PLoS Negl Trop Dis, 2018. **12**(11): p. e0006814.
13. Viotti, R., 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): p. 724-34.
14. Morillo CA, Waskin H, Sosa-Estani S, Del Carmen Bangher M, Cuneo C, Milesi R, et al. Benznidazole and Posaconazole in Eliminating Parasites in Asymptomatic T. Cruzi Carriers: The STOP-CHAGAS Trial. J Am Coll Cardiol. 2017;69: 939-947.
15. Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al. Randomized Trial of Benznidazole for Chronic Chagas' Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2015;373: 1295-1306.
16. Zulantay, I., et al., *The epidemiological relevance of family study in Chagas disease*. PLoS Negl Trop Dis, 2013. **7**(2): p. e1959.
17. Stillwaggon, E., et al., *Congenital Chagas Disease in the United States: Cost Savings through Maternal Screening*. Am J Trop Med Hyg, 2018. **98**(6): p. 1733-1742.
18. Perez-Zetune, V., et al., *Congenital Chagas Disease in the United States: The Effect of Commercially Priced Benznidazole on Costs and Benefits of Maternal Screening*. Am J Trop Med Hyg, 2020. **102**(5): p. 1086-1089.
19. Sicuri, E., 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): p. 110-7.
20. Carlier Y, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, et al. Congenital Chagas disease: recommendations for diagnosis, treatment and control of newborns, siblings and pregnant women. PLoS Negl Trop Dis. 2011;5: e1250.
21. Velasco M, Gimeno-Feliú LA, Molina I, Salas-Coronas J, Solà I, Monge-Maillo B, et al. Screening for infection in immigrants and refugees: Systematic review and recommendations from the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. Euro Surveill. 2020;25.
22. Candia-Puma, M.A., et al., *Accuracy of Diagnostic Tests for the Detection of Chagas Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(11).
23. Ferreira, R.C. and L.C. Ferreira, *Mutagenicity of nifurtimox and benznidazole in the Salmonella/microsome assay*. Braz J Med Biol Res, 1986. **19**(1): p. 19-25.
24. Gorla, N.B., et al., *Thirteenfold increase of chromosomal aberrations non-randomly distributed in chagasic children treated with nifurtimox*. Mutation Research/Genetic Toxicology, 1989. **224**(2): p. 263-267.
25. Teixeira, A.R., et al., *Chagas' disease: lymphoma growth in rabbits treated with Benznidazole*. Am J Trop Med Hyg, 1990. **43**(2): p. 146-58.
26. WHO, *Guidelines for the diagnosis and treatment of Chagas disease*. 2018.
27. Falk, N., 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): p. e0202121.
28. Torrico, 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): p. 1129-1140.
29. Brutus, L., et al., *Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia*. Acta Trop, 2008. **106**(3): p. 195-9.
30. Freilij, H. and J. Altcheh, *Congenital Chagas' Disease: Diagnostic and Clinical Aspects*. Clinical Infectious Diseases, 1995. **21**(3): p. 551-555.

La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la massima cura possibile; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può

assumersi la responsabilità dell'esattezza e dell'esaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia.

Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.