

Attività di **Ricerca**

IRCCS-SACRO CUORE DON CALABRIA



"IL MALATO È DOPO DIO,
IL NOSTRO VERO PADRONE"

San Giovanni Calisto

Via Don A. Sempredoni, 5 - 37024 Negrar di Valpolicella (Verona)
tel. +39 045 60 13 111 Edizione aprile 2024

Istituto Sacro Cuore Don Calabria - IRCCS malattie infettive e tropicali
Via Don A. Sempredoni, 5 – 37024 Negrar di Valpolicella (VR) - www.sacrocuore.it

Direttore scientifico: Zeno Bisoffi
Vice Direttore Scientifico: Federico Gobbi

Hanno collaborato a questo Report: Zeno Bisoffi, Dora Buonfrate, Concetta Castilletti, Federico Gobbi, Silvia Merlo, Francesca Perandin, Chiara Piubelli, Lorenza Sanfilippo, Elena Zuppini

Coordinamento Editoriale: Salvatore Curiale

Progetto grafico a cura degli allievi del 3° anno ISSZ: Mathias De Luca, Camilla Diaspro, Asia Farinazzo, Francesco Saturnini, Alessia Signorini.

Impaginazione e stampa: Istituto Salesiano San Zeno, Via Don Minzoni, 50, 37138 Verona

Introduzione

Zeno Bisoffi, Direttore Scientifico

Premessa

Nel 1922 Don Angelo Sempreboni, parroco di Negrar, comune della provincia di Verona, crea una piccola casa di riposo, chiamandola “Sacro Cuore”. Nel 1932, alla morte di Don Angelo, la struttura di Negrar viene affidata a Don Giovanni Calabria ed alla sua Congregazione dei Poveri Servi della Divina Provvidenza. L'attività prettamente ospedaliera inizia nel 1944, e nel 1970 l'ospedale di Negrar entra nel sistema sanitario pubblico.

Oggi l'Ospedale “Sacro Cuore Don Calabria” di Negrar è un ospedale classificato e presidio ospedaliero accreditato dalla Regione Veneto, equiparato cioè a un ospedale pubblico. Comprende tutte le principali specialità di area medica, chirurgica, materno-infantile e riabilitativa. Oltre all'Ospedale di Negrar, l'Opera Don Calabria gestisce l'Ospedale della Divina Provvidenza a Luanda in Angola, l'Ospedale della Divina Provvidenza di Marituba in Brasile, e il poliambulatorio “Fratel Francesco Perez” di Manila, nelle Filippine.

Sul finire degli anni Ottanta frater Giuseppe Brunelli dell'Opera Don Calabria, componente del Consiglio di amministrazione dell'Ospedale, ebbe l'idea di creare una “Fondazione Don Giovanni Calabria per le Malattie tropicali”, la prima di questo tipo in tutta Italia. Il 17 aprile 1988 Papa Giovanni Paolo II, in visita all'Ospedale, benedisse la prima pietra della Fondazione.

Nel corso di oltre trent'anni di attività la Fondazione, nel frattempo trasformatasi in Dipartimento di Malattie Infettive, Tropicali e Microbiologia (DITM), ha svolto una intensa attività sia clinica che scientifica, ottenendo importanti riconoscimenti in campo italiano ed internazionale. Nel 2018 l'Ospedale ha ricevuto dal Ministero della Salute il riconoscimento di Istituto di Ricovero e Cura a Carattere



Il primo nucleo dell'Ospedale Sacro Cuore, 1920 circa

Scientifico (IRCCS) per le malattie infettive e tropicali, l'unico in Italia con questa duplice denominazione. Il DITM è inoltre centro collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sulla strongiloidosi e le altre malattie tropicali neglette, e collabora al coordinamento della rete europea di medicina tropicale e dei viaggi (TropNet). Il Dipartimento coordina vari progetti nazionali ed internazionali, e promuove studi che mirano a migliorare la conoscenza delle malattie infettive, in particolare patologie emergenti, neglette e dei viaggiatori. Il DITM gestisce inoltre TROPICA Biobank, una biobanca di campioni biologici donati dagli utenti dell'ospedale e inserita dal 2021 nella rete nazionale ed europea delle biobanche (BBMRI-Italy e BBMRI-eric). I pazienti per i quali viene richiesto un esame del laboratorio di Microbiologia possono donare il residuo del loro campione firmando un consenso informato alla conservazione del campione e al trattamento dei dati per scopi di ricerca. Questo consente di eseguire ulteriori indagini, finalizzate a perseguire obiettivi di ricerca in ambito biomedico. TROPICA Biobank è una risorsa fondamentale per supportare studi epidemiologici, clinici e di ricerca traslazionale, condotti presso il DITM e centri collaboratori. La pandemia da Coronavirus, e anche la più recente epidemia di "vaiolo delle scimmie" al di fuori dei paesi endemici, sono esempi di come, nel mondo moderno e iperconnesso di oggi, malattie originate in paesi remoti rischino di diventare anche "nostre". Occuparsi di queste malattie, studiarle e cercare nuovi strumenti di diagnosi e cura, non è dunque soltanto un dovere etico, ma anche un modo per essere pronti se e quando questi patogeni dovessero presentarsi anche alle nostre latitudini.



6 febbraio 2019: Il Presidente della Repubblica Sergio Mattarella in visita all'Hospital Divina Providência di Luanda, Angola, gestito dall'Opera Don Calabria con il supporto dell'organizzazione non governativa UMMI (Unione Medico Missionaria Italiana)

Altre pietre miliari

- **17 aprile 1988:** Papa Giovanni Paolo II, in visita all'Ospedale di Negrar, benedice la prima pietra della Fondazione Don Giovanni Calabria per le Malattie tropicali.
- **1989:** vengono create due unità operative all'interno dell'Ospedale: il Centro per le Malattie Tropicali, diretto da Mario Marsiaj, e il Servizio di Epidemiologia e Laboratorio per le Malattie Tropicali, iniziato da Maria Luisa Ricciardi. Il 15 maggio 1989 viene ricoverato il primo paziente, con una diagnosi di malaria da *Plasmodium falciparum*.
- **1993:** Su iniziativa di Mario Marsiaj e di Giulietta Luciani Rovato viene costituito a Verona il CE-SAIM, un ambulatorio per immigrati irregolari che divenne presto uno dei più importanti in Italia per numero di pazienti trattati, e che mantiene tuttora stretti rapporti con il DITM.
- **Giugno 1994:** presentazione dei primi abstract al Congresso Nazionale della Società Italiana di Parassitologia (SOIPA) a Ozzano Emilia; segue nel 1995 la partecipazione al primo congresso della SIMET a Mondello e al primo ECTMIH, Congresso Europeo di Medicina Tropicale ed Salute Internazionale, ad Amburgo. Nello stesso anno appaiono le prime pubblicazioni su riviste scientifiche.



17 aprile 1988: Giovanni Paolo II, in visita all'ospedale di Negrar, benedice la prima pietra del Centro per le Malattie Tropicali

- **Maggio 1998:** il centro organizza il secondo congresso nazionale della SIMET, che si svolge a Bardolino dal 7 al 9 maggio, con oltre 600 partecipanti. Alla fine dello stesso anno Mario Marsiaj va in pensione anticipatamente per poter tornare a collaborare con l’Ospedale di Angal, in Uganda, dove aveva lavorato come cooperante. Gli succede Zeno Bisoffi.
- **1999:** il centro è tra i fondatori del network europeo TropNetEurop (oggi TropNet). Vengono avviati i servizi di medicina del viaggiatore con l’apertura dell’ambulatorio per la profilassi e le vaccinazioni internazionali, primo ospedale in Italia a completare l’intero ciclo, dalla consulenza pre-viaggio alla profilassi e vaccinazione, sino alla gestione clinica (ambulatoriale o in regime di ricovero) dei casi di malattia al rientro.
- **2000-2010:** si consolidano le iniziative di collaborazione con paesi a basso-medio reddito, come Ecuador e Burkina Faso, con una significativa componente di ricerca traslazionale. Nel settembre 2009 il centro organizza a Verona, al Palazzo della Gran Guardia, il sesto Congresso Europeo di Medicina Tropicale e Salute Internazionale (ECTMIH), con il titolo “Equity, Human Rights and Access to Care”. Per la prima volta, accanto alle tradizionali sessioni scientifiche, il congresso ospita due serate aperte a tutti, per dibattere i temi dell’immigrazione.
- **2011-13:** il Dipartimento partecipa per la prima volta ad un progetto europeo, COHEMI, coordinato dall’Istituto Mario Negri di Milano, sulla salute dei migranti latino-americani, in collaborazione con la Clinica di malattie infettive e tropicali di Firenze, il CRESIB di Barcellona (ora ISGLOBAL), il CECOMET, e altri partner.
- **2013:** Il centro viene ufficialmente riconosciuto dalla Regione Veneto come Centro Regionale di Riferimento per le Malattie Tropicali. Il laboratorio di parassitologia è il primo centro diagnostico in Italia a introdurre nella routine diagnostica delle infezioni parassitarie le tecniche di biologia molecolare.
- **18 settembre 2014:** l’Organizzazione Mondiale della Sanità designa il Centro di malattie infettive dell’Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria “Collaborating Center” sulla strongiloidosi e le altre malattie tropicali neglette, con il mandato di:
 - **valutare** i migliori approcci per la diagnosi e il trattamento della strongiloidosi e delle altre malattie tropicali neglette;
 - **valutare** il miglior approccio per lo screening e la gestione della strongiloidosi, della schistosomiasi e delle altre malattie tropicali neglette nei migranti che arrivano in Europa dalle aree endemiche;
 - **generare** evidenze scientifiche per i trattamenti di profilassi preventiva contro la strongiloidosi.
- **23 Maggio 2018:** in seguito a una seconda “Site Visit” dall’esito pienamente soddisfacente, il Ministero della Salute riconosce formalmente l’Ospedale Sacro Cuore Don Calabria come “IRCCS per le Malattie infettive e tropicali”. Il primo Direttore Scientifico è Pier Carlo Muzzio, il cui apporto era stato cruciale per ottenere il riconoscimento.
- **21 febbraio 2020:** Primi casi italiani di COVID-19. Da subito, il reparto clinico (responsabile Andrea Angheben), assieme a molti colleghi di altri reparti dell’ospedale, e il laboratorio di microbiologia (responsabile Francesca Perandin) sono direttamente

e pesantemente coinvolti nell'assistenza e nella diagnostica. Non viene abbandonata tuttavia la ricerca, anzi si intensifica, con molti progetti di ricerca anche sul COVID-19.

- **Nel 2021**, a seguito della terza "Site Visit", la qualifica di IRCCS viene confermata.
- **8 ottobre 2021**: in occasione della annuale festa di San Giovanni Calabria, viene inaugurato il nuovo laboratorio ad alto isolamento BSL2-BSL3 per le culture cellulari e la virologia. A dirigerlo viene chiamata Concetta Castilletti, una delle più importanti virologhe d'Italia, proveniente dall'Istituto Lazzaro Spallan-

zani di Roma.

- **Luglio-Dicembre 2022**: Zeno Bisoffi subentra a Pier Carlo Muzzio come Direttore Scientifico dell'IRCCS. Federico Gobbi, vice Direttore Scientifico, è il nuovo Direttore del DITM, nonché professore associato di Malattie Infettive e Tropicali presso l'università di Brescia.



Il nuovo laboratorio di biocontenimento BSL-2/BSL-3, inaugurato nel 2022

La missione

- **Individuare nuove soluzioni** per migliorare l'accesso a cure di qualità, in primo luogo per le malattie tropicali neglette e legate alla povertà, ovvero per le popolazioni svantaggiate, sia in Italia (in particolare tra gli immigrati), sia nei Paesi in cui queste malattie sono più diffuse; ma anche per le malattie infettive non tropicali, dal momento che, come ci ha insegnato la pandemia, questa distinzione ha sempre meno ragion d'essere in un mondo dove le persone e gli animali – e i patogeni che essi trasportano – si muovono senza sosta;
- **Ricerca applicata e traslazionale** finalizzata al miglioramento di strumenti diagnostici e strategie di cura, sia con la valutazione rigorosa degli strumenti esistenti, sia elaborando soluzioni e metodi innovativi;
- **Ricerca biomedica**, compresi i vari “omics”, al fine di individuare nuovi biomarcatori diagnostici e prognostici, che permettano di migliorare la conoscenza dei patogeni emergenti (virali e non);
- **Partecipazione a reti di ricerca.** Nessun centro di che si occupa di ricerca può essere autonomo e autosufficiente: aprirsi e collaborare con altri gruppi di ricerca è fondamentale e i risultati che si ottengono sono spesso superiori alla somma dei singoli contributi. La nostra presenza attiva in reti, siano esse nazionali, europee o internazionali, e la collaborazione con centri che condividono almeno in parte la nostra visione ideale, fa parte del nostro DNA fin dagli albori della nostra storia.



“La Quercia della Speranza”, creazione in ferro battuto dell’artigiano veronese Marco Bonamini, alta 7,5 metri e del peso di 13 quintali, è collocata nel vano centrale della palazzina d’ingresso dell’Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria e raffigura un albero con la chioma che poggia a terra e le radici tese verso il cielo, a simboleggiare l’Opera Don Calabria come la vedeva il suo fondatore: una realtà creata dagli uomini che prende nutrimento dal cielo.

L'IRCCS in pillole: qualche dato

Il numero di ricercatori, medici e biologi, è aumentato in maniera consistente dal 2017, ultimo anno prima del riconoscimento come IRCCS, fino al 2020, ed è rimasto sostanzialmente stabile negli anni successivi; lo stesso è avvenuto per lo staff di supporto (fig. 1 e 2), con una significativa prevalenza femminile (fig. 3).

Il numero dei protocolli di ricerca sottomessi al Comitato Etico è rimasto sostanzialmente stabile, con un picco nel 2020 dovuto all'elevato numero di progetti collegati al COVID-19 (fig. 4). In progressivo aumento i finanziamenti ottenuti su base competitiva (figg. 5 e 6).

L'attività scientifica, come evidenziato dalla fig. 7, è cresciuta in maniera consistente col passare degli anni, come documentato dal numero di pubblicazioni e dal loro Impact Factor, l'indicatore internazionale che "pesa" l'importanza di un lavoro scientifico in assoluto o, nel caso dell'Impact Factor "normalizzato", utilizzando algoritmi che consentono di rendere confrontabili lavori appartenenti ad ambiti scientifici diversi.



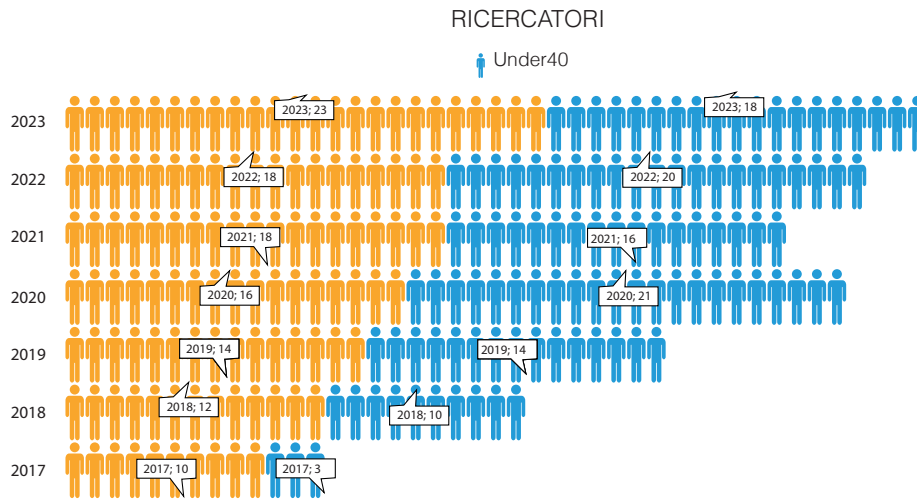
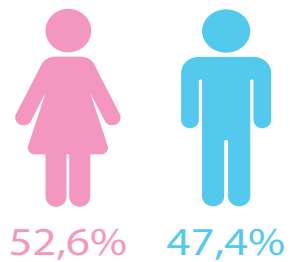


Fig. 1: Numero di ricercatori (Biologi e medici)



Fig. 2: Staff di supporto

Ricercatori



Personale di supporto

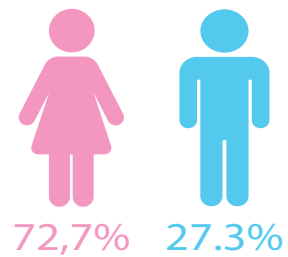
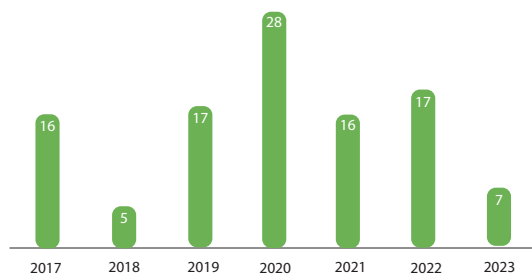


Fig. 3: Suddivisione per sesso dei ricercatori

Trials



Progetti

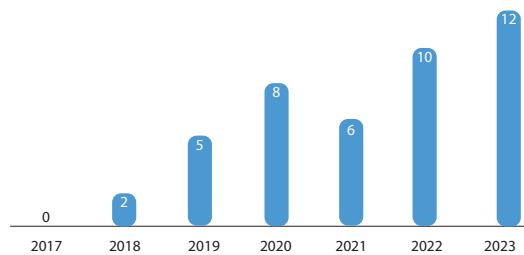


Fig. 4: Protocolli di ricerca sottomessi al Comitato Etico (a sinistra) e finanziamenti (destra), 2017-2023

Progetti

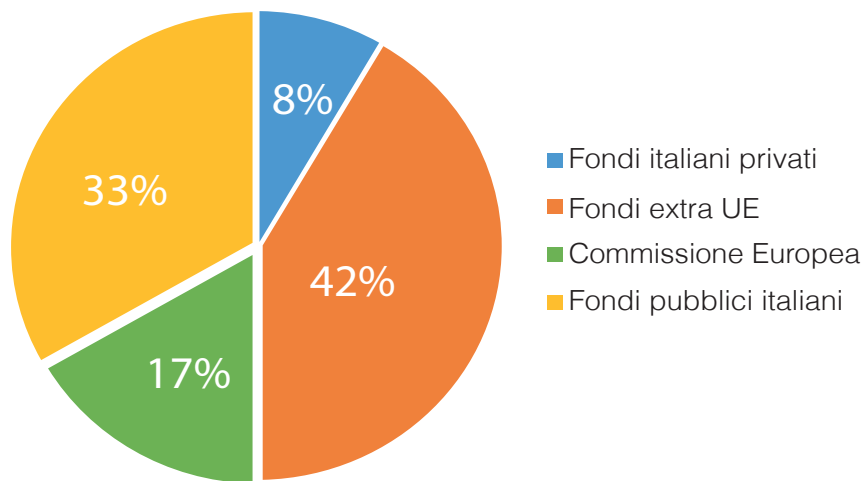
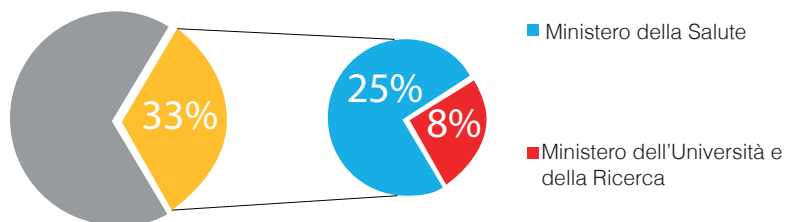
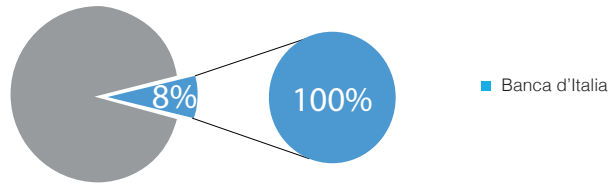


Fig. 5: Suddivisione percentuale dei finanziamenti per tipologia

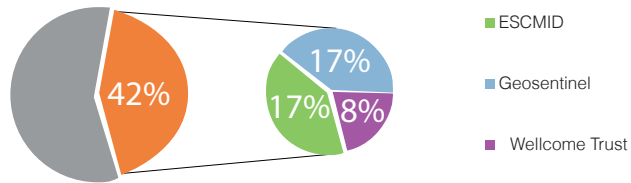
Fondi pubblici italiani



Fondi italiani privati



Fondi extra UE



Commissione Europea

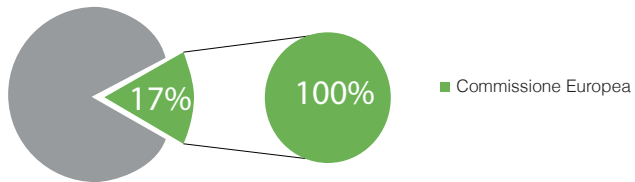
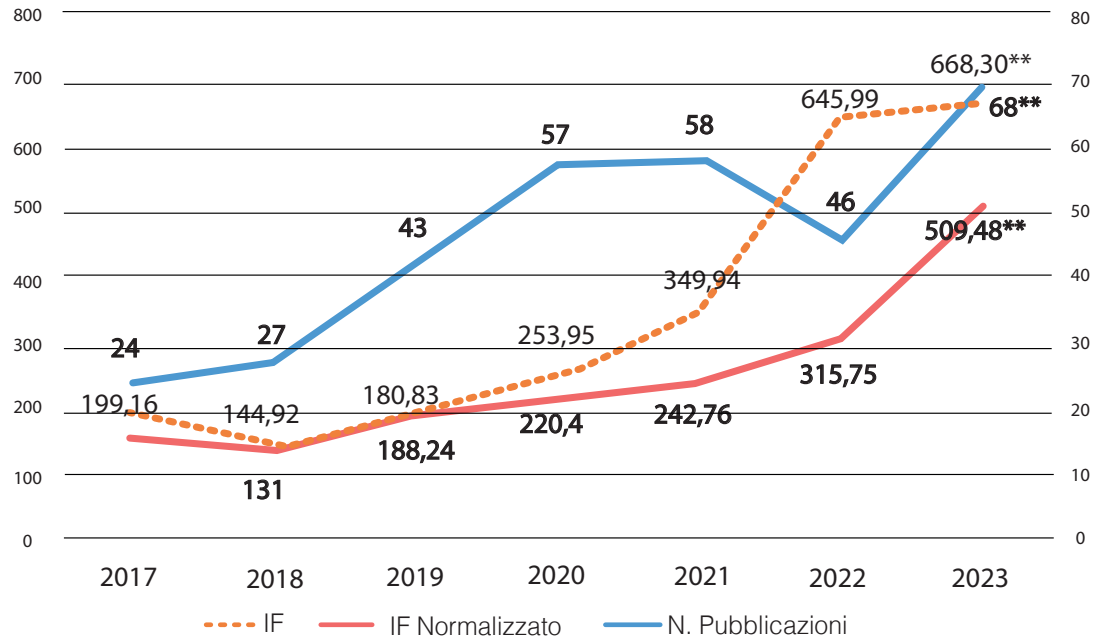


Fig. 6: Suddivisione percentuale dei finanziamenti per tipologia: dettaglio

Pubblicazioni e Impact Factor, 2017-2023



*Dati come da risultanze ricevute dal Ministero della Salute

** Dato non ancora definitivo: i risultati delle pubblicazioni 2023 si riceveranno a metà del 2024

Fig. 7: Pubblicazioni e Impact Factor, 2017-2023

La qualità delle pubblicazioni prodotte è testimoniata dall'elevata percentuale di articoli pubblicati nelle riviste appartenenti al Primo Quartile (Q1) e al primo decile (D1), in base alla classificazione Journal Citation Reports™ (Clarivate).

2020: (57 articoli) Q1 31 (54,4%), D1 21 (36,8%)

2021: (58 articoli) Q1 33 (56,9%), D1 19 (32,8%)

2022: (46 articoli) Q1 30 (65,2%), D1 20 (43,5%)

2023: (68 articoli) Q1 52 (76,5%), D1 20 (29,4%)

Produttività media per ricercatore (Full Time Equivalent, FTE)

| Anno | Ricercatori (num.) | FTE (n.) | IF Normalizzato | IF Norm./FTE |
|------|--------------------|----------|-----------------|--------------|
| 2020 | 37 | 15,95 | 220,40 | 13,82 |
| 2021 | 34 | 17 | 242,76 | 14,28 |
| 2022 | 38 | 18,65 | 315,75 | 16,93 |
| 2023 | 41 | 22,88 | 509,48 | 22,27 |

Fig 8: Per Full Time Equivalent (FTE) si intende convenzionalmente il numero di ricercatori a tempo pieno corrispondenti alla quantità complessiva di ore di ricerca effettuate dagli operatori

Linea 1

Global Health:
malattie infettive e
correlate alla mobilità umana

Linea 1 - Global Health: malattie infettive e correlate alla mobilità umana

Le migrazioni e l'aumento della mobilità umana, la deforestazione che sconvolge ecosistemi consolidati da millenni, i sempre più frequenti contatti tra popolazioni umane e animali selvatici prima confinati in zone poco accessibili, i cambiamenti climatici: sono tutti fattori che favoriscono la diffusione di malattie infettive. La pandemia COVID-19 e la recente epidemia di Mpox (il cosiddetto "Vaiolo delle scimmie") sono due esempi di malattie causate da virus di origine animale che hanno fatto il "salto di specie" verso l'uomo, riuscendo ad adattarsi ed a riprodursi in maniera efficiente all'interno del nuovo ospite e diffondendosi quindi, talora in maniera esponenziale, grazie alle interazioni tra gli esseri umani. Sono sempre di più i casi di malattie infettive trasmesse da vettori come le zanzare che a causa delle alterazioni del clima riescono a diffondersi anche al di fuori dalle zone endemiche tradizionali: dengue, zika, chikungunya, West Nile, malaria.

In questo contesto, diventano cruciali il potenziamento della sorveglianza e la preparedness, l'essere cioè pronti a mettere in campo tutte le misure utili per il contenimento delle epidemie appena esse si manifestano. La prima linea di ricerca dell'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria ha puntato anzitutto ad acquisire dati clinici ed epidemiologici sulle malattie infettive, ad affinare gli strumenti diagnostici e di cura, a studiarne la fisiopatologia e l'impatto sulla salute umana, e a studiare la risposta immunologica, sia spontanea che indotta dai vaccini.

Per meglio realizzare questi obiettivi, l'IRCCS è entrato a far parte di diverse reti di ricerca nazionali ed internazionali, come INF-ACT, la rete nazionale One Health di ricerca traslazionale coordinata dall'Università di Pavia, GEOSENTINEL, il network coordinato dai CDC statunitensi che traccia le malattie infettive collegate ai viaggi ed alle migrazioni, e la rete europea TropNet, che monitora la diffusione delle malattie infettive e tropicali di importazione in Europa, e che è coordinata proprio dall'IRCCS.

Questa linea di ricerca è stata suddivisa in diversi macro-progetti, ciascuno dei quali ha un referente all'interno dell'IRCCS.

- Le infezioni nella prospettiva della salute globale – Federico Gobbi
- Diagnosi e fisiopatologia delle malattie infettive emergenti collegate alla mobilità umana – Concetta Castilletti

Questi due macroprogetti hanno riguardato diverse infezioni emergenti, comprese le malattie trasmesse da vettori come la malaria, i virus emergenti, le febbri virali e batteriche, la tubercolosi ed altre infezioni micobatteriche.

I rimanenti tre macro-progetti di questa linea di ricerca si sono invece concentrati sul SARS-CoV-2 e sulla malattia COVID-19 che è causata dal virus:

- Valutazione dell'efficacia dei farmaci contro il COVID-19 – Andrea Angheben
- Caratteristiche cliniche ed epidemiologiche del COVID-19 - Dora Buonfrate
- Diagnosi e fisiopatologia del SARS-CoV-2 - Chiara Piubelli

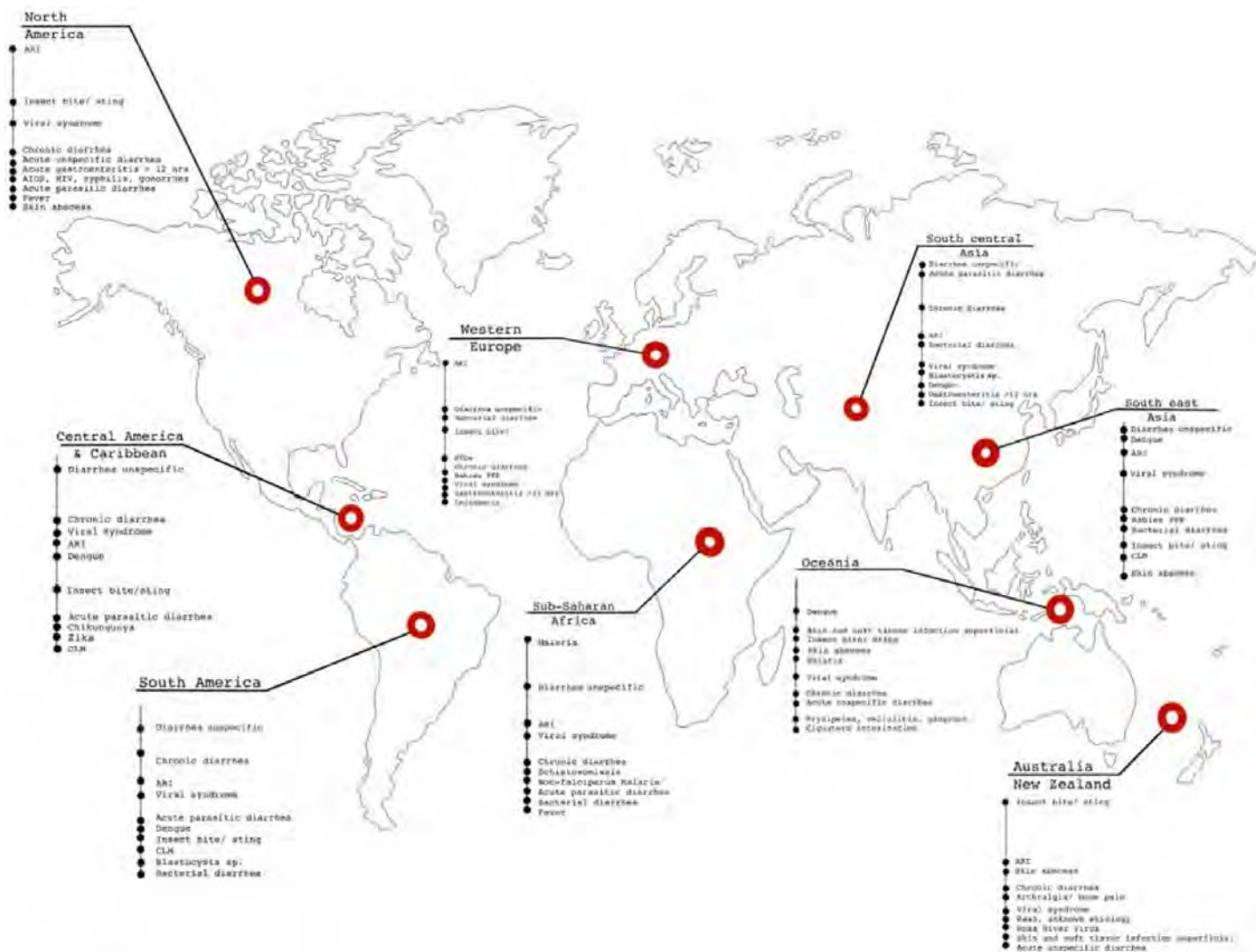
Le malattie infettive correlate ai viaggi

Da sempre i patogeni viaggiano con l'uomo e con gli animali che esso alleva. Quando all'inizio dell'epoca neolitica, circa 10.000 anni prima di Cristo, l'*homo sapiens* iniziò a diventare sedentario ed a praticare l'agricoltura e l'allevamento del bestiame invece di spostarsi in continuazione in cerca di selvaggina, ebbe inizio la trasmissione "orizzontale" dei patogeni dagli animali all'uomo, il cosiddetto "salto di specie". L'emersione del vaiolo risale probabilmente a quest'epoca, così come quella della tubercolosi e del morbillo, un virus quest'ultimo molto simile a quello che provoca la peste bovina. La malattia infettiva correlata ai viaggi che ha avuto il maggiore impatto nella storia umana degli ultimi due millenni è senza dubbio la peste, causata dal batterio *Yersinia pestis*, trasmesso dalle pulci che infestano la pelliccia dei ratti. La "Morte nera", la grande epidemia di peste della metà del 14° secolo che causò in Europa circa 30 milioni di morti su una popolazione che all'epoca era di circa 75-80 milioni, arrivò in l'Europa a bordo delle carovane commerciali che seguivano la Via della Seta, dal celeste impero cinese sino a Samarcanda, nell'attuale Uzbekistan, e di qui verso il Mar Nero, da dove le merci potevano raggiungere via mare tutti i porti del Mediterraneo sulle rotte controllate dalle città marinare dell'epoca, in special modo Genova e Venezia. Le malattie infettive hanno avuto un ruolo tanto decisivo quanto poco conosciuto nell'evoluzione della storia umana, contribuendo in maniera significativa a far prevalere alcune civiltà e, viceversa, accelerando la scomparsa di altre. I conquistatori spagnoli che sbarcarono nelle Americhe nel Cinquecento disponevano di lame di acciaio, leggere e resistenti, e di armi da fuoco, e avevano i cavalli, animali che gli indigeni non avevano mai visto e dai quali fuggivano terrorizzati; ma i colonizzatori europei erano soprattutto portatori di

malattie come vaiolo, morbillo e influenza, contro le quali i nativi americani erano totalmente privi di difese immunitarie: i cronisti al seguito dei *conquistadores* scrivevano con un po' di enfasi che il fiato dei soldati spagnoli uccideva le popolazioni indigene. Si calcola che le epidemie determinarono la morte di circa il 90% delle popolazioni che abitavano il continente americano nell'epoca precolombiana.

Le malattie infettive, quindi, sono intimamente connesse ai comportamenti sociali degli uomini, alle interazioni che essi hanno tra di loro e con gli animali che trasportano i patogeni. E se nell'Europa del Trecento, dove ci si spostava in nave o a cavallo, ci vollero un paio d'anni prima che la peste si diffondesse in tutto il continente, nel mondo globale e iperconnesso di oggi sono bastate poche settimane per far sì che un virus, trasmesso da un pipistrello all'uomo tramite un animale selvatico commerciato illegalmente in un mercato della Cina centrale, si diffondesse in ogni angolo della Terra, infettando centinaia di milioni di persone, e causando circa sette milioni di vittime (così i dati ufficiali, ma si stima che il numero reale sia maggiore di circa tre volte) ed incalcolabili danni economici e sociali.

Il controllo delle infezioni correlate ai viaggi è quindi oggi uno strumento fondamentale per monitorare i rischi correlati alla diffusione di patogeni tramite gli spostamenti di persone, animali e merci. La comunità scientifica e le istituzioni sanitarie internazionali hanno ritenuto utile creare dei network che agissero da "sentinelle", segnalando con tempestività l'emergere di rischi infettivi. Per l'Europa, i network di riferimento oggi sono TropNet ed EuroTravNet. Quest'ultimo è a sua volta parte di un network mondiale più grande, chiamato GeoSentinel. L'Ospedale Sacro Cuore di Negrar, che fa parte di entrambi i network ed ha una consolidata esperienza nella medicina dei viaggi e nella diagnosi e trattamento delle malattie infettive e tropicali, ha partecipato negli anni scorsi ad un importante progetto di ricerca, che ha analizzato retrospettivamente le attività di sorveglianza riscontrate presso le cliniche di EuroTravNet nel periodo compreso tra il 1° marzo 1998 e il 31 marzo 2018. Nel complesso, sono stati valutati 103.739 viaggiatori malati, tra cui 11.239 (10,8%) migranti, 89.620 (86,4%) pazienti visitati dopo il viaggio, e 2.880 (2,8%) sia durante che dopo il viaggio. Analizzando i dati con cadenza quinquennale, si è riscontrata una percentuale sempre maggiore di pazienti migranti, spesso al rientro da una visita a loro amici e parenti nel paese di origine. La malaria è stata tra le malattie più frequentemente diagnosticate con 5.254 casi (5,1% di tutti i pazienti) e la causa più frequente di morte, con un rapporto di rischio superiore di due volte e mezzo rispetto a tutte le altre malattie. L'esposizione ad animali che richiedono la profilassi post-esposizione alla rabbia è passata dallo 0,7% nel periodo 1998-2002 al 3,6% del quinquennio 2013-2018. Sono stati infine registrati 44 casi di febbre emorragica virale, ed un significativo incremento di infezioni arbovirali. (Grobush MP et al, Lancet Reg. Health-Europe, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100001>. Buonfrate D. et al, Lancet Reg. Health-Europe, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2020.100006>).



Le 10 principali diagnosi per area di acquisizione nei viaggiatori visitati dopo il viaggio

Fonte

Grobush MP et al, Lancet Reg. Health-Europe, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2020.100001>

Buonfrate D. et al, Lancet Reg. Health-Europe, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2020.100006>

Il Covid: la diffusione, la diagnosi, la terapia

La pandemia a Verona e nel veronese

In base ai dati ISTAT, il triennio 2020-2022 ha visto nella provincia di Verona un incremento dei decessi per qualunque causa del 14% circa rispetto alla media del quinquennio precedente alla pandemia. In pratica, nei tre anni della pandemia si sono registrati quasi 4.000 decessi in più della media, ed è ragionevole supporre che la ragione di questo incremento sia da attribuire in larghissima parte al COVID-19.

L'emergenza Covid ha visto l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria in prima linea, sin dai primi giorni del mese di marzo 2020 con l'installazione delle tende pre-triage davanti al pronto soccorso e con l'immediato incremento dei posti letto e di terapia intensiva dedicati ai malati di COVID-19. Nel triennio 2020-2022 dell'IRCCS ha ricoverato nel complesso oltre 1.600 pazienti con diagnosi di COVID-19 grave, tale da richiedere il ricovero, 176 dei quali hanno avuto bisogno di terapia intensiva e di assistenza alla respirazione sotto forma di iperossigenazione o di ventilazione meccanica.

La ricerca sulla malattia ha affiancato la parte clinica sin dai primissimi giorni dell'emergenza. Il Dipartimento di malattie infettive e tropicali dell'IRCCS, non appena gli scienziati cinesi misero a disposizione della comunità scientifica internazionale la sequenza genetica del nuovo virus, mise a punto un test molecolare con il quale fu in grado

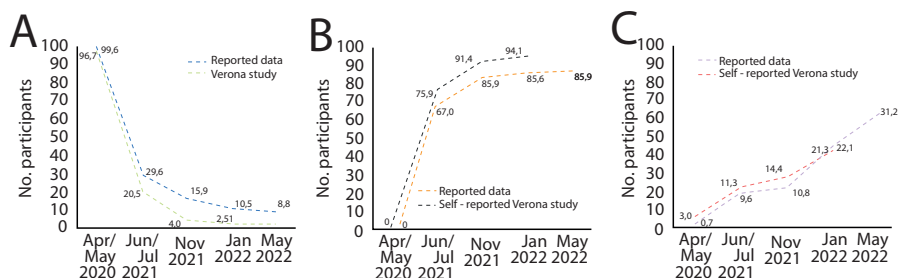
di effettuare le diagnosi di positività quando, a partire dal 20 febbraio 2020, si presentarono i primi casi in Lombardia e Veneto. Per diverse settimane, all'inizio della pandemia, l'IRCCS fu l'unico della provincia di Verona in grado di eseguire test molecolari per il rilevamento dell'infezione da SARS-CoV-2.

Da questa expertise dell'IRCCS è scaturita una ricerca che ha permesso di affinare le procedure per l'ammissione dei pazienti in pronto soccorso durante l'emergenza Covid-19. L'obiettivo della ricerca era quello di valutare la sensibilità, la specificità e il valore predittivo positivo e negativo dei test molecolari e sierologici per la diagnosi dell'infezione da SARS-CoV-2. Circa 350 pazienti del pronto soccorso dell'IRCCS sono stati sottoposti a tre test molecolari RT-PCR per la ricerca del virus, a cinque test sierologici di diagnosi rapida (RDT) e a un test di immunoassorbimento enzimatico (ELISA). Dalla ricerca, nel corso della quale circa un quarto dei pazienti è risultato positivo al virus, i test molecolari hanno mostrato sensibilità (capacità di individuare correttamente i soggetti infetti) variabili tra il 62% e il 100%, specificità (capacità di escludere i soggetti sani) superiori al 99%, valori predittivi positivi (probabilità che un soggetto positivo al test sia realmente malato) variabili tra l'85% e il 100%, valori predittivi negativi (probabilità che un soggetto negativo al test sia realmente sano) variabili tra l'89% e il 98%. Per contro, tutti i test sierologici hanno mostrato una sensibilità inferiore al 50% e bassi valori predittivi, sia positivi che negativi, evidenziando dunque

un'utilità limitata nel contesto clinico (Bisoffi Z. et al, *Diagnostics*, 2020. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090669>).

L'11 aprile 2020, ad appena un mese dall'inizio dell'emergenza nazionale, veniva avviato dall'IRCCS il progetto CovidVR, con l'obiettivo di individuare, attraverso il rilevamento degli anticorpi specifici, la prevalenza della malattia, ovvero la percentuale della popolazione che aveva "incontrato" il virus.

La ricerca, che ha coinvolto anche l'Università e l'Azienda Ospedaliera Universitaria di Verona e la USL 9 della regione Veneto, è iniziata con un campionamento casuale nei mesi di aprile e maggio 2020, seguito poi da un follow-up in tre fasi nell'arco di 2 anni, e si è infine conclusa nel maggio 2022. Alla fine della prima fase della ricerca, nel maggio 2020, su 1.515 partecipanti al campionamento lo 0,7% erano positivi al test molecolare, che individua la presenza del virus e ci dice quindi che c'è una infezione in corso, mentre il 2,6% erano positivi al test sierologico, che rileva gli anticorpi prodotti dall'organismo contro il virus e ci dice quindi che quella persona ha avuto l'infezione in un recente passato. Attraverso una serie di analisi statistiche è stata quindi stimata una prevalenza dell'infezione pari al 3%, cinque volte più elevata rispetto ai dati ufficiali, e un tasso di mortalità dell'1,9%, un quinto di quella ufficiale. Alla fine del follow-up, nel maggio 2022, lo studio ha dimostrato che soltanto l'1% della popolazione cittadina risultava non essere mai stata infettata o vaccinata, contro l'8,8% dei dati ufficiali. Alla luce di questo dato epidemiologico, lo studio concludeva che la maggior parte della popolazione (al di fuori delle categorie a rischio) non richiedeva probabilmente richiami vaccinali annuali, mentre questi, assieme a tutte le altre misure protettive, dovevano essere concentrati sulla popolazione fragile. (Bisoffi Z. et al, *Em. Inf. Dis.* 2023. <https://doi.org/10.3201/eid2904.221268>).



Dati ufficiali e rilevati per la SARS-CoV-2, Verona, Italia, maggio 2020-2022. È mostrato il confronto tra le proporzioni ufficiali (linee tratteggiate) e quelle che emergono dallo studio (linee continue) delle persone cosiddette naïve, ovvero mai infette né vaccinate (A), vaccinate (B) e infette (C).

Fonte

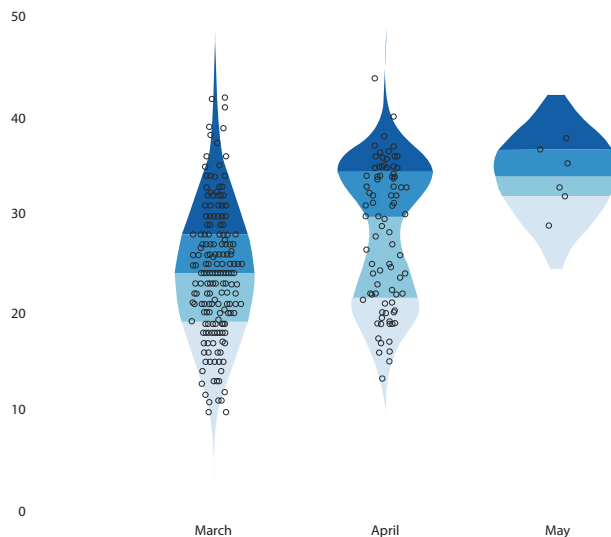
Guerriero M. et al, *BMJ Open*, 2020. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040036>

Guerriero M et al, *Em. Inf. Dis.* 2021. <https://doi.org/10.3201/eid2701.202740>

Bisoffi Z. et al, *Em. Inf. Dis.* 2023. <https://doi.org/10.3201/eid2904.221268>

Un'altra ricerca realizzata dall'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha preso le mosse dall'evidenza della progressiva diminuzione, tra marzo e maggio 2020, del carico di pazienti con forme gravi di COVID-19 che richiedevano il ricovero in terapia intensiva, con l'obiettivo di valutare una possibile associazione tra la gravità delle manifestazioni cliniche e la carica virale nel tempo nel passaggio da un periodo (marzo 2020) ad alta trasmissione ad un altro periodo (maggio 2020) a trasmissione più bassa. Sono stati così esaminati i casi di COVID-19 diagnosticati al pronto soccorso del nostro ospedale, recuperando la percentuale di pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva. La carica virale è stata stimata utilizzando il valore CT (Cycle Threshold) ottenuto dal test diagnostico molecolare RT-PCR effettuato sui pazienti: più alto è il valore, minore è la carica virale.

Dalla ricerca è emerso che la percentuale di pazienti che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva è diminuita significativamente, dal 6,7% del mese di marzo 2020 all'1,1% di aprile, per azzerarsi nel mese di maggio. Nello stesso periodo, è stato osservato un trend di aumento del valore CT (e quindi di diminuzione della carica virale); si è gradualmente passati, infatti, da un valore mediano di 24 a marzo a un valore mediano di 34 a maggio. In conclusione: è stata osservata una riduzione nel tempo della proporzione di pazienti con COVID-19 che necessitano di cure intensive, insieme alla diminuzione dei valori medi della carica virale. (Piubelli C. et al, Clinical Micr. and Infection, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.006>).



Il grafico "a violino" mostra la distribuzione della carica virale di 373 casi COVID-19, 281 in marzo (valore mediano = 24, Quartile 1 = 19, Quartile 3 = 29), 86 ad aprile (mediana = 30, Q1 = 21, Q3 = 34) e sei in maggio (mediana = 34, Q1 = 29, Q3 = 37). I quartili sono rappresentati da sfumature blu, le medie da punti gialli e le mediane da punti rossi.

Fonte

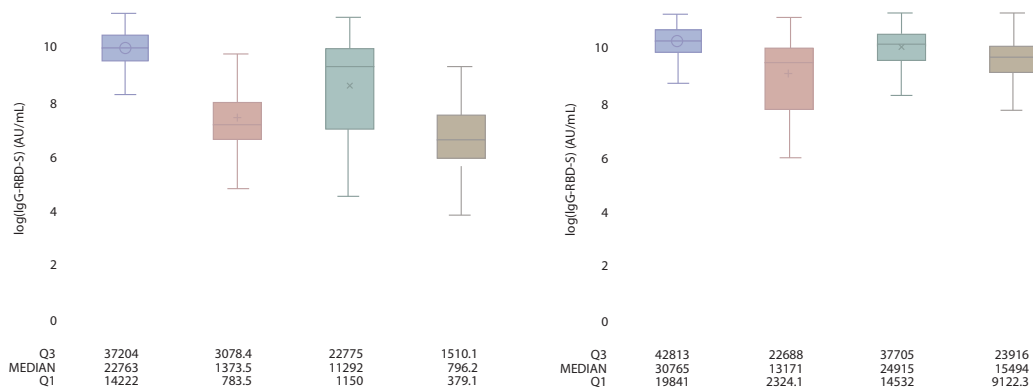
Piubelli C. et al. Clinical Micr. and Infection, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.006>

Le terapie e il vaccino contro il COVID-19

Non appena il virus SARS-CoV-2 è stato isolato e sequenziato, già nel mese di gennaio del 2020, è partita la corsa di tutta la comunità scientifica internazionale che ha portato al risultato eccezionale della messa a punto di vaccini sicuri ed efficaci in meno di un anno dall'individuazione del patogeno. All'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria il "V-Day" è stato il 1° gennaio 2021, con la vaccinazione di 120 operatori sanitari dell'ospedale.

In contemporanea con l'inizio delle vaccinazioni, l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha avviato uno studio sulla sua efficacia "real world", ovvero in situazioni di vita vera, al di fuori degli studi clinici. Poco meno di 2.000 operatori sanitari dell'ospedale sono stati sottoposti a tre prelievi: il giorno della prima dose di vaccino, il giorno della seconda dose, e due/tre settimane dopo la seconda dose. I partecipanti allo studio sono stati suddivisi in quattro gruppi: (A) con infezione pregressa e anticorpi presenti al momento della vaccinazione; (B) con infezione pregressa e anticorpi assenti al momento della vaccinazione; (C) asintomatici, ovvero individui senza una storia di infezione sintomatica ma positivi agli anticorpi al momento della vaccinazione; e (D) individui naïve, ovvero senza una storia di infezione sintomatica e negativi agli anticorpi al momento della vaccinazione.

Sempre ad aprile del 2020, ad appena un mese dall'inizio dell'emergenza, al Sacro Cuore iniziava la sper-



Il livello di risposta anticorpale dei quattro gruppi di operatori sanitari dopo la prima dose (a sinistra) e dopo la seconda dose (a destra). Gruppo A: operatori con infezione precedente e anticorpi rilevati; Gruppo B: operatori con infezione precedente ma senza anticorpi; Gruppo C: operatori senza una storia di infezione precedente ma con anticorpi rilevati; Gruppo D: operatori "naïve", mai infettati e senza anticorpi.

Fonte

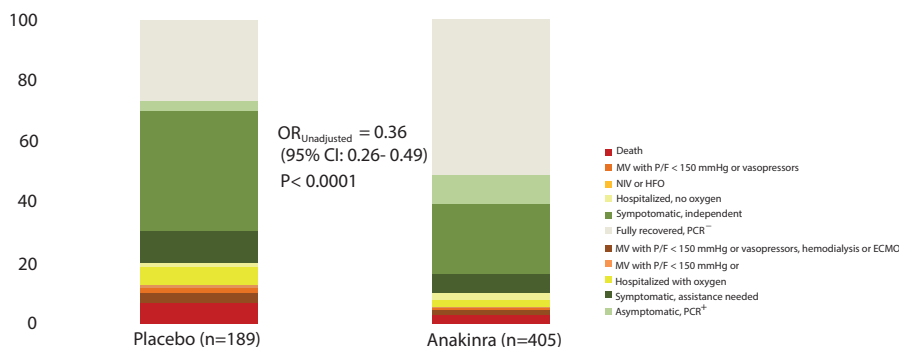
Buonfrate D., et al. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021 <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.07.024>

Gobbi F. et al. *Journal of Infection*, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.008>

mentazione sull'utilizzo, contro le forme gravi di COVID-19, di farmaci già disponibili per il trattamento di altre patologie che si pensava potessero avere un effetto terapeutico o di riduzione dei sintomi dell'infezione, sulla base di esperienze condotte in maniera episodica. Tre sono stati i farmaci oggetto di analisi:

- il tocilizumab e l'anakinra, farmaci immunomodulatori (che riducono cioè la risposta immunitaria dell'organismo) utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide;
- l'ivermectina, farmaco vermifugo ed antiparassitario ad ampio spettro usato sia in ambito umano che veterinario.

Per due di questi farmaci, il tocilizumab e l'ivermectina, le sperimentazioni condotte dal Sacro Cuore, in proprio o in collaborazione con altri Istituti (come il Mario Negri di Milano per l'ivermectina o l'Azienda Sanitaria Locale di Reggio Emilia per il tocilizumab), hanno avuto esito negativo: non si sono manifestati infatti significativi miglioramenti clinici nei pazienti ai quali sono stati somministrati questi farmaci rispetto ai pazienti ai quali è stato somministrato un placebo, ovvero un "finto farmaco", una sostanza innocua e priva di principi attivi. Ma anche le sperimentazioni che si concludono con un esito negativo sono utili per l'avanzamento della ricerca e possono dare indicazioni importanti: nel caso dell'ivermectina per esempio, farmaco che viene



Il confronto a 28 giorni dalla diagnosi di infezione tra i pazienti trattati con il placebo (a sinistra) e quelli trattati con Anakinra (a destra) evidenzia per questi ultimi una maggiore percentuale di recupero dalla malattia (circa 50% contro 30%), e una minore probabilità di evoluzione della malattia verso le forme più gravi e il decesso.

Fonte

Kyriazopoulou E., et al. *Nat Med.*, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01499-z>

Cattaneo P., *Microorganisms*, 2021. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071393>

utilizzato da decenni per il trattamento di malattie tropicali come la strongiloidosi e alcune filariosi, adesso sappiamo non soltanto che non è un trattamento indicato per il COVID-19, ma anche che la sua somministrazione a dosi molto elevate, quali quelle utilizzate nel corso della sperimentazione contro il COVID-19, non comporta effetti collaterali gravi: un'informazione preziosa per l'uso di questo farmaco per altre patologie. (Salvarani C. et al, JAMA Int Med, 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>. Buonfrate D. et al, Int J Antimicrob Agents, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106516>). Infine, analizzando i dati di un grande database del progetto europeo UnCover cui l'IRCCS partecipa, il team dell'IRCCS ha concluso che la somministrazione o meno di farmaci antiinfiammatori a domicilio non ha alcun impatto sull'esito clinico dei pazienti successivamente ospedalizzati, contraddicendo altri studi sull'argomento (Salvador E et al, Frontiers in Pharmacology, 2023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1252800>).

La malaria e le febbri non malariche

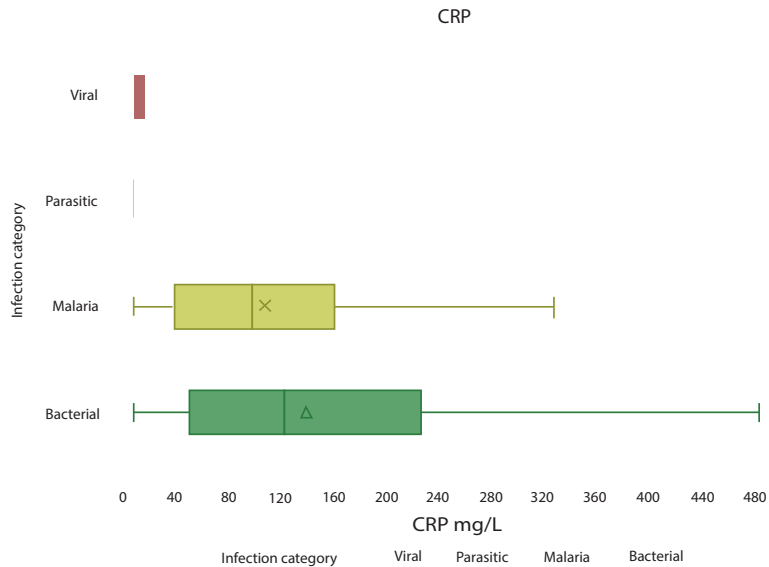
Il triennio 2020-22 è stato dominato dal COVID-19, ma le altre malattie non sono andate “in vacanza”. Al contrario, il rallentamento o la sospensione, per effetto della pandemia, di numerosi servizi sanitari in tutto il mondo hanno pesantemente impattato i programmi sanitari globali ed in particolare la lotta alla tubercolosi ed alla malaria. Per quest'ultima in particolare, la pandemia ha segnato una battuta di arresto agli sforzi che erano stati realizzati negli ultimi decenni per contrastarla. Nel 2019 erano stati registrati 232 milioni di casi di malaria, saliti a 245 milioni nel 2020 e a 247 milioni nel 2021. I decessi sono passati dai 568.000 del 2019 ai 625.000 del 2020, per poi diminuire leggermente a 619.000 nel 2021.

La malaria è una malattia potenzialmente letale, soprattutto per le persone senza immunità pregressa: bambini, donne gravide, e viaggiatori provenienti da paesi senza esposizione alla malaria. L'infezione viene trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare *Anopheles* di sesso femminile infettate da uno dei cinque diversi parassiti che causano la malattia nell'uomo, tra i quali *Plasmodium falciparum* rappresenta la minaccia maggiore. Quasi la metà della popolazione mondiale è a rischio di contrarre questa malattia, che sebbene sia prevenibile e curabile continua a mietere centinaia di migliaia di vittime nei paesi più poveri, specialmente tra i bambini sotto i cinque anni, che secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità costituiscono circa l'80% di tutti i decessi per malaria nella Regione africana, la più colpita da questa malattia. Circa la metà dei casi mondiali di malaria sono infatti concentrati in quattro stati africani: Nigeria (31.3%), Repubblica Democratica del Congo (12.6%), Tanzania (4.1%) e Niger (3.9%).

Negli ultimi anni la ricerca si è soffermata anche sulle cosiddette febbri non malariche. Infatti, mentre per la malaria i test rapidi, sufficientemente affidabili, sono entrati nell'uso corrente nei paesi endemici, esiste invece una generalizzata carenza di test diagnostici per le altre patologie febbrili, soprattutto per distinguere le febbri di origine virale, che non necessitano di antibiotici, da quelle di origine batterica, per le quali il trat-

tamento antibiotico può essere indicato.

L'attività di ricerca deve dunque concentrarsi sulle strategie per la diagnosi e l'intervento più tempestivi possibile, soprattutto nel contesto nel quale i casi sono più frequentemente gestiti, che è quello di paesi a medio e basso reddito, con risorse limitate per l'attività sanitaria. Di particolare interesse, in questa prospettiva, è una ricerca coordinata dal Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali dell'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, in cooperazione con le università di Firenze e di Oxford. Il primo obiettivo della ricerca era quello di verificare, nella letteratura scientifica disponibile, quali fossero i biomarcatori più utilizzati per distinguere la diagnosi di malaria da quella di altre febbri acute. Da questa analisi è emerso come il marcatore più utilizzato fosse il livello della Proteina C-Reattiva, che viene sintetizzata dal fegato dell'uomo durante una fase infiammatoria. La seconda fase della ricerca è stata pertanto quella di valutare, sui pazienti dei reparti di malattie infettive dell'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria e del Policlinico Careggi di Firenze, il più accurato valore-soglia della Proteina C-reattiva che permettesse di distinguere le infezioni virali da quelle batteriche e da quelle causate dal plasmodio della malaria. (Bertoli G et al, Trop Med Hyg, 2020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0935>. Bertoli G et al, Diagnostics, 2021. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091728>).



I livelli di proteina C-Reattiva riscontrati in base al tipo di infezione.

Fonte

Bertoli G et al. Trop Med Hyg. 2020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0935>

Bertoli G et al. Diagnostics. 2021 <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091728>

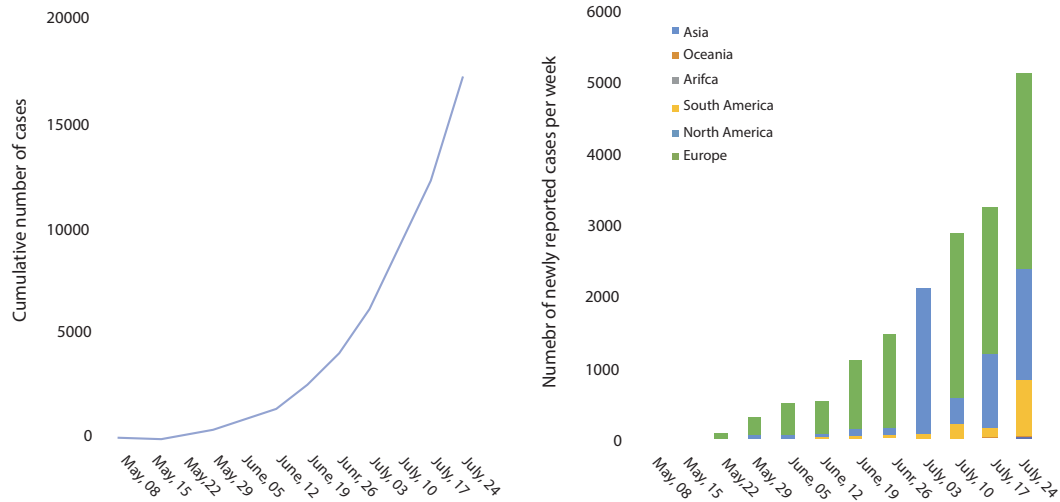
Mpox – il vaiolo delle scimmie

Il vaiolo è la prima malattia infettiva che, grazie ai progressi della scienza medica ed in particolare alla vaccinazione di massa, è stata totalmente eradicata. L'Mpox o “vaiolo delle scimmie” è una malattia simile al vaiolo, ma con sintomi più lievi (il vaiolo aveva un tasso di letalità del 30% circa, l'Mpox è nella maggioranza dei casi a decorso benigno). È causato dall'omonimo virus (MPXV), che appartiene alla famiglia degli Orthopoxvirus, e si è sempre manifestato, con epidemie perlopiù autolimitanti, nell'Africa centrale ed occidentale. Si tratta di una zoonosi, cioè di una malattia che si trasmette dagli animali all'uomo, con casi spesso riscontrati in prossimità di foreste pluviali tropicali dove sono presenti animali portatori del virus: scoiattoli, ratti giganti africani, ghirii, diverse specie di scimmie, e altri animali selvatici. La malattia può anche diffondersi da uomo a uomo: può essere trasmessa attraverso il contatto con fluidi corporei, lesioni sulla pelle o sulle superfici mucose interne, come la bocca o la gola, goccioline respiratorie e oggetti contaminati.

A partire dal mese di maggio 2022 sono iniziati ad apparire casi di questa malattia al di fuori della sua area endemica africana: dapprima nel Regno Unito, poi in moltissimi altri Paesi tra cui l'Italia. Nel mese di Luglio 2022 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha dichiarato l'emergenza sanitaria globale, che è stata dichiarata conclusa solo nel maggio 2023.

Il Dipartimento di malattie infettive e tropicali dell'IRCCS ha realizzato diverse attività di ricerca su questa malattia. Anzitutto è stata condotta una review sulla letteratura scientifica disponibile, dalla quale sono emersi alcuni temi chiave sui quali saranno necessari ulteriori approfondimenti, alla luce del fatto che per la prima volta una malattia a circolazione endemica in ambiti limitati e specifici (foreste pluviali del continente africano) ha avuto una diffusione globale: qual è la reale diffusione del virus nelle popolazioni delle aree endemiche? il virus può essere trasmesso dall'uomo agli animali? È possibile una trasmissione del virus da parte di pazienti asintomatici? (Capobianchi MR et al, *Orthopoxvirus*. Front Cell Infect Microbio, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1005955>).

È in corso di pubblicazione una ricerca condotta all'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria su quindici pazienti con diagnosi confermata di Mpox, per ciascuno dei quali sono stati raccolti diversi campioni clinici in vari momenti dopo l'esordio dei sintomi. La ricerca ha evidenziato l'importanza del rilevamento degli anticorpi IgA per poter effettuare una diagnosi precoce della malattia, ed una differente risposta immunitaria dei soggetti con una contestuale infezione da HIV rispetto a quelli non infetti.



A sinistra, il numero di casi di Mpox confermati in tutto il mondo al 25 luglio 2022. A destra, il numero di nuovi casi confermati ogni settimana tra l'8 maggio e il 24 luglio 2022. Dati estratti da <https://www.monkeypox.global.health/>, il 25 luglio 2022.

Fonte:

Capobianchi MR, et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1005955>

Accordini S, et al. *The Lancet Microbe.* 2023, [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00379-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00379-2)

Pomari E, et al. *Diagnostics.* 2023, <https://doi.org/10.3390/diagnostics13071349>





Una veduta dall'alto della "Cittadella della carità" di Negrar di Valpolicella (VR)

Linea 2

Malattie infettive
e tropicali neglette

Linea 2 - Malattie infettive e tropicali neglette

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce come Malattie Tropicali Neglette (NTD, Neglected Tropical Diseases) un gruppo di oltre 20 patologie accomunate non dalla loro fisiopatologia, né dai loro sintomi, né dall'agente che le causa, ma da due caratteristiche geografiche e sociali:

- la loro diffusione, che si concentra soprattutto in aree tropicali;
- Il fatto di essere malattie "trascurate" perché praticamente assenti dall'agenda sanitaria mondiale e quasi ignorate dalle agenzie di finanziamento globali.

Proprio in quanto "trascurate" i nomi di molte di queste malattie dicono poco o nulla a chi come noi ha avuto la fortuna di nascere e vivere in nazioni con sistemi sanitari evoluti. Forse abbiamo sentito parlare della rabbia e della scabbia, probabilmente conosciamo l'esistenza della lebbra magari per i ricordi del catechismo, ma di certo solo gli specialisti in malattie infettive sanno cosa siano la tripanosomiasi africana, l'ulcera del Buruli, l'oncocercosi, la filariosi linfatica, o la malattia di Chagas. Eppure si tratta di malattie che riguardano nel complesso oltre un miliardo di persone, concentrate nelle aree più povere del mondo, con effetti spesso devastanti dal punto di vista sanitario, sociale ed economico, spesso associate a stigma ed esclusione sociale, in contesti di povertà spesso estrema.

La seconda linea di ricerca dell'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria è appunto dedicata a queste malattie, che sono spesso endemiche in molti dei paesi più poveri del mondo e che riguardano anche i migranti e i viaggiatori internazionali. Le aree di ricerca più esplorate sono gli aspetti epidemiologici, la diagnostica, l'approccio clinico.

Anche in questo caso l'attività di ricerca trae forza dalle reti di collaborazione di cui l'IRCCS fa parte, sia italiane come la SIMET, Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale, sia internazionali come TropNet, la più grande rete europea di centri di ricerca sulle malattie tropicali e sulla medicina dei viaggiatori. L'IRCCS collabora inoltre con diversi Paesi in via di sviluppo dell'Africa, dell'Asia e del Sudamerica, con l'obiettivo di assistere la loro capacità di diagnosi e di risposta per queste malattie.

Questa linea di ricerca è organizzata in due macro-progetti:

- Malattie neglette e popolazioni vulnerabili – Dora Buonfrate
- Scoprire le basi della fisiopatologia e sviluppare nuovi approcci diagnostici per le malattie tropicali trascurate – Chiara Piubelli

Oltre alla strongiloidosi, la ricerca dell'IRCCS ha riguardato le filariosi, la malattia di Chagas, la schistosomiasi, l'echinococcosi, la leishmaniosi, la cisticercosi, l'istoplasmosi, la lebbra e le infezioni fungine. Tra le malattie studiate anche la malattia di Whipple, un'infezione batterica che può causare sintomi intestinali, articolari, neurologici e cardiaci, che non fa parte dell'elenco dell'OMS ma che il Ministero della Salute italiano ha inserito nell'elenco delle malattie infettive rare.

Le malattie tropicali neglette e i migranti: una sfida globale

La gestione delle NTD in Europa e in Italia non riguarda soltanto il trattamento delle malattie, ma anche la presa in carico delle persone affette, che in gran parte dei casi sono anch'esse "neglette", trascurate: immigrati, rifugiati, richiedenti asilo, persone ai margini della società. Molteplici studi mostrano che in queste popolazioni la prevalenza delle NTD è impressionante e che la stragrande maggioranza di esse non viene diagnosticata e quindi non trattata, nonostante l'esistenza di linee guida specifiche.

Per affrontare questo problema, l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha avviato un progetto con l'obiettivo di seguire una coorte prospettica di immigrati sottoposti a screening per le malattie tropicali neglette presso l'Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (in breve INMP) di Roma, ente pubblico nato nel 2007 che funge da centro di riferimento della rete nazionale per le problematiche di assistenza in campo socio-sanitario legate alle popolazioni migranti e alla povertà. Dal 2019 l'INMP è inoltre Centro Collaboratore dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per l'evidenza scientifica e il capacity building relativamente alla salute dei migranti.

Il progetto si proponeva due obiettivi: valutare la reale prevalenza delle principali NTD, e migliorare la diagnosi e la gestione delle NTD e di altre infezioni in questa popolazione vulnerabile.

Tra i risultati ottenuti dal progetto:

- In un gruppo particolarmente vulnerabile preso in esame, lavoratrici del sesso provenienti dalla Nigeria, si è scoperto che malattie tropicali neglette come la strongiloidosi e la schistosomiasi sono molto più diffuse delle infezioni sessualmente trasmissibili, pur essendo praticamente ignorate dal sistema sanitario. (Marrone R. et al, Pathogens, 2023. <https://doi.org/10.3390/pathogens12020274>).
- È stato effettuato lo screening di un'ampia coorte di rifugiati e richiedenti asilo africani, da cui è emerso che la prevalenza di strongiloidosi e schistosomiasi era rispettivamente dell'8,8% e del 31%. (Marrone R. et al, Travel Med Infect Dis, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2023.102649>).
- È stato valutato un nuovo test ELISA per lo screening della strongiloidosi, che ha mostrato una sensibilità del 91% e una specificità dell'88%. (Buonfrate D. et al, Microorganisms, 2021. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9020401>).

Strongiloidosi

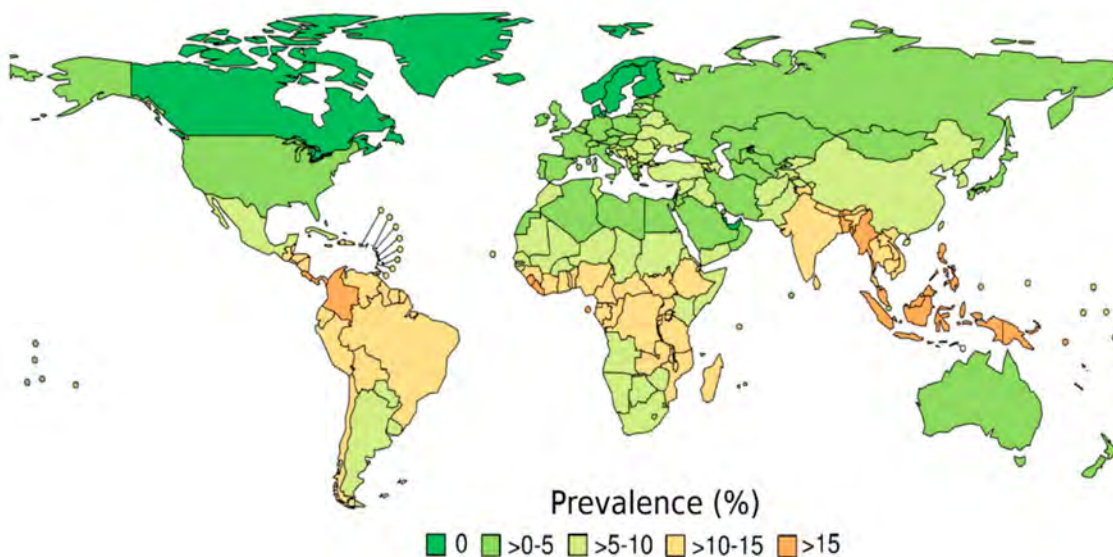
Le infezioni da geelminti (STH, Soil-Transmitted-Helminths) sono tra le più comuni al mondo e colpiscono le comunità più povere e disagiate. Sono trasmesse dalle feci umane che contaminano il terreno nelle zone in cui le condizioni igieniche sono scarse. Oltre alla strongiloidosi, le principali specie che infettano l'uomo sono l'ascaride (*Ascaris lumbricoides*), il tricocefalo (*Trichuris trichiura*) e l'anchilostoma (*Necator americanus* e *Ancylostoma duodenale*).

Tra gli STH lo *Strongyloides stercoralis*, causa della strongiloidosi, è quello di cui l'IRCCS si è occupato maggiormente nelle sue attività di ricerca. Questo parassita può causare affezioni cutanee, dolori addominali, diarrea e perdita di peso, e nei casi più gravi, soprattutto in persone con sistema immunitario indebolito, può condurre alla morte se non trattato adeguatamente. L'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria è tra i centri più avanzati al mondo nella ricerca e nel trattamento di questa malattia, come dimostra il fatto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità lo ha designato Collaborating center per le malattie tropicali neglette e in particolare per la strongiloidosi.

Una ricerca coordinata dall'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria, alla quale hanno partecipato istituzioni scientifiche di Stati Uniti, Gran Bretagna, Svizzera e Canada, ha permesso di fornire una stima precisa della diffusione di questa malattia, che è molto maggiore di quanto non si ritenesse in precedenza. Dalla ricerca è emersa infatti una prevalenza globale della strongiloidosi dell'8,1%, corrispondente ad oltre 600 milioni di persone, perlopiù concentrate nel del Sud-Est asiatico, Africa e Pacifico occidentale, aree che da sole rappresentano il 76,1% delle infezioni globali. (Buonfrate D. et al, Pathogens, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>).

Dal momento che non sono state ancora implementate strategie specifiche per il controllo di questa infezione, la ricerca ha formulato alcune ipotesi per un possibile programma a livello globale. Si è partiti dalla constatazione che programmi di profilassi rivolti al trattamento di altri vermi intestinali che facevano uso dell'ivermectina, come i programmi per l'eradicazione della filariosi linfatica e dell'oncocercosi, hanno avuto un impatto positivo anche sulla prevalenza della strongiloidosi, che è diminuita drasticamente nelle aree interessate e si è mantenuta a livelli bassi anche anni dopo la cessazione dei programmi.

Negli ultimi anni l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha realizzato numerose altre attività di ricerca su questa malattia: sui suoi sintomi più frequenti, sulla diffusione in Ecuador (Guevara AC et al, Am J Trop Med & Hygiene, 2020. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0565>), sulla somministrazione di ivermectina a donne in allattamento (Rodari P et al, Acta Trop, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2019.105249>), sull'infezione nei cani e sui rischi correlati per gli uomini (Ottino L. et al, Pathogens, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060439>), sul rapporto costi-benefici di screening e trattamento per i migranti che arrivano da zone endemiche (Wilkman-Jorgensen PE et al, BMJ Global Health, <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002321>. Zammarchi L. et al, Travel Med & Inf Dis, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101561>), sulla messa a punto e validazione di nuovi e più accurati mezzi diagnostici (Tamarozzi F. et al, Parasites & Vectors, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13071-022-05249-z>).



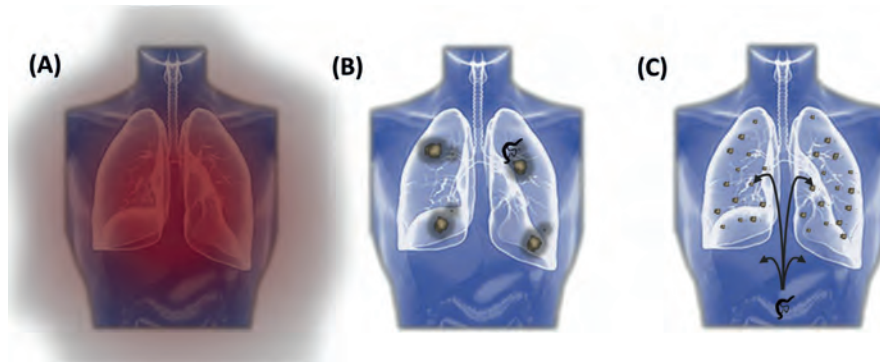
Stima della prevalenza della strongiloidosi riferita all'anno 2017.

Fonte

Buonfrate D. et al, Pathogens, 2020. <https://doi.org/10.3390/pathogens9060468>

Schistosomiasi

La schistosomiasi è una malattia parassitaria, che può presentarsi sia in forma acuta che in forma cronica, causata da vermi del sangue (trematodi) del genere *Schistosoma*, che infestano l'acqua dolce delle zone endemiche. I microscopici vermi adulti trovano il loro habitat nelle vene del tratto urinario e dell'intestino. La maggior parte delle uova che depongono vengono intrappolate nei tessuti e la reazione dell'organismo può causare danni ingenti. Questa malattia colpisce quasi 240 milioni di persone in tutto il mondo, e più di 700 milioni di persone vivono in aree endemiche. L'infezione è maggiormente diffusa nelle aree tropicali e subtropicali, in comunità povere prive di acqua potabile e di servizi igienici adeguati. Altre ricerche condotte dall'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria su questa malattia includono il trattamento clinico della schistosomiasi dei tratti uro-genitale, epato-splenica e spleno-renale, e la messa a punto di strumenti diagnostici più accurati.



Coinvolgimento polmonare nelle diverse fasi della schistosomiasi. (A) Una reazione sistemica molto precoce (cosiddetta sindrome di Katayama), caratterizzata, quando presente, da un pattern interstiziale diffuso ma senza lesioni nodulari visibili tramite la diagnostica per immagini. È possibile che questa fase sia legata alla migrazione di larve/vermi giovani; i sintomi polmonari sono aspecifici e fanno parte di una reazione immunoallergica più generale. (B) Lesioni nodulari polmonari transitorie, il più delle volte asintomatiche e con un aspetto "ground-glass" piuttosto tipico alla diagnostica per immagini; possono essere presenti fin dalla fase iniziale (3 settimane dopo l'infezione) e per tutto il periodo della schistosomiasi attiva (che comporta la presenza di adulti vivi). Si tratta di nidi di uova deposte durante la migrazione sporadica degli adulti. (C) L'ipertensione arteriosa polmonare, con grave morbilità, si verifica come complicanza piuttosto tardiva della schistosomiasi. È dovuta alla reazione granulomatosa e fibrotica intorno alle uova embolizzate e bloccate nei capillari, in seguito al loro continuo rilascio da parte di vermi adulti stabiliti nel sistema venoso portale/cavale. In questo caso le uova sono distribuite omogeneamente nei polmoni.

Fonte

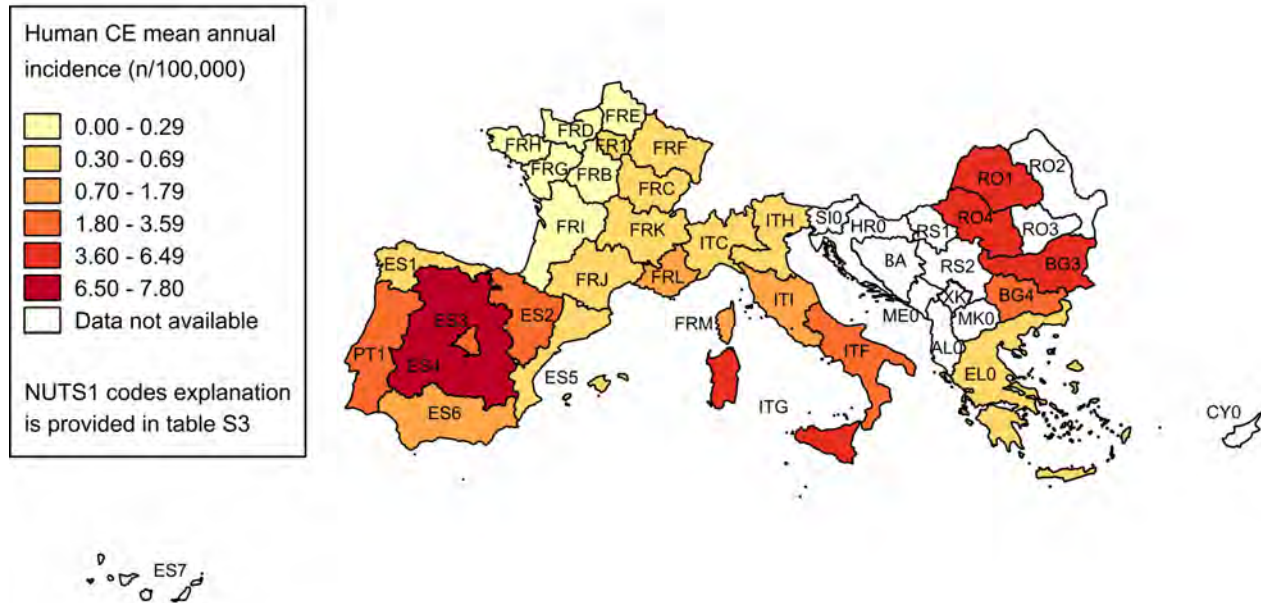
Gobbi F. et al, Trends in parasitology, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2020.05.009>

Echinococcosi cistica

L'Echinococcosi cistica è una zoonosi (ovvero una malattia che si trasmette dagli animali all'uomo) causata dall'*Echinococcus granulosus*, un verme di piccole dimensioni (dai 2 ai 7 millimetri), che si attacca all'intestino degli ospiti, perlopiù canidi (cani, volpi, lupi, sciacalli). Le uova evacuate dagli ospiti, che possono resistere nel terreno sino ad un anno, possono essere ingerite dai mammiferi erbivori, perlopiù pecore e capre, e i canidi che si cibano degli intestini degli ovini infettati si reinfectano a loro volta, riavviando il ciclo. L'uomo è un ospite accidentale intermedio, che può acquisire l'infezione ingerendo le uova. A seguito dell'infezione umana si sviluppano delle cisti cosiddette idiatidee, composte da tessuto fibroso prodotto dall'organismo intorno al corpo estraneo. Le cisti si sviluppano perlopiù nel fegato e nei polmoni, più raramente nelle ossa, nei reni, nella milza e nel sistema nervoso centrale. La malattia può avere un periodo di incubazione asintomatico di svariati anni, sino al momento in cui la dimensione delle cisti innesca sintomi come dolore, nausea e vomito per le cisti epatiche, tosse cronica, dolore al petto e respirazione affannata per le cisti polmonari. Il trattamento della malattia e l'asportazione delle cisti sono complesse e richiedono approcci differenziati in base alla dimensione delle cisti rilevata con ecografia, TAC o risonanza magnetica: si va dal trattamento farmacologico anti-infettivo all'agoaspirazione del liquido contenuto nelle cisti, sino all'intervento chirurgico. L'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha condotto una revisione sistematica della letteratura sull'infezione da echinococco nell'uomo e negli animali (bovini, ovini, cani) nei Paesi europei del Mediterraneo e dei Balcani nel periodo 2000-2019, includendo nella ricerca, per gli uomini, i dati provenienti da cartelle cliniche e ecografie, per i cani i dati provenienti da necropsie e studi coprologici e infine, per i ruminanti, i dati provenienti dalle ispezioni al macello. Dall'analisi è emersa una incidenza annuale (numero di casi per anno) variabile tra 0,1 e 7,74 casi per 100.000 persone. La prevalenza (ovvero la percentuale di infettati) variava da 0,003% a 64,09% nei bovini, da 0,004% a 68,73% negli ovini e da 0 a 31,86% nei cani. L'Italia meridionale e insulare, la Spagna centrale, la Romania e la Bulgaria hanno riportato i valori più alti (Tamarozzi F. et al, PLOS Negl Trop Dis, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008519>).

Più centrata sul Veneto è invece una seconda ricerca su questa malattia, coordinata dall'Università di Padova e che ha visto coinvolti, oltre all'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria, anche l'Università di Bologna, la Regione Veneto, l'Istituto Superiore di Sanità e l'azienda ULSS 9 di Verona. Obiettivo della ricerca era l'elaborazione di un modello integrato per stimare l'impatto epidemiologico ed ipo-endemico di diffusione della malattia, e i costi di prevenzione. L'impatto complessivo della malattia nella regione è stato stimato in 0,5 milioni di euro annui, corrispondenti al costo di poco meno di 20 ospedalizzazioni annue e di circa 200 animali infetti, la gran parte dei quali per trasmissione autoctona. Il modello ha stimato non necessaria alcuna azione specifica per la sorveglianza della malattia tra gli uomini, mentre la sorveglianza veterinaria richiederebbe un investimento annuo di circa 22.000 euro, che sarebbe chiaramente vantaggioso (cost-effective) (Cassini R. et al, One Health, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100320>).

Altre ricerche condotte sull'echinococcosi dall'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria negli ultimi anni riguardano la sperimentazione del trattamento con albendazolo in maniera continuativa anziché ciclica come previsto attualmente dalle linee guida (Tamarozzi F et al, PLOS Negl Trop Dis, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008519>), e la messa a punto di strumenti diagnostici più accurati (Tamarozzi F et al, PLOS Negl Trop Dis, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009370>).



Distribuzione in Europa dei tassi di incidenza della Echinococcosi Cistica tra gli uomini. I valori sono indicati in numero di casi per 2100.000 abitanti all'anno.

Fonte

Tamarozzi F. et al, PLOS Negl Trop Dis, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008519>

Cassini R. et al, One Health, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100320>

Altre malattie tropicali neglette

L'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria è impegnato in numerose attività di ricerca e studio su altre malattie tropicali neglette, realizzando review della letteratura disponibile, studi epidemiologici, nuovi approcci diagnostici e nuovi protocolli di cura. A seguire alcune informazioni su alcune altre malattie delle quali il Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali si è occupato negli ultimi anni.

Le filariosi (loiasi, mansoniellosi, oncocercosi)

Loiasi

La loiasi è una infezione causata dal verme parassita *Loa loa*, che si trasmette all'uomo attraverso le ripetute punture di mosche del genere *Chrysops*, presenti nelle foreste pluviali dell'Africa occidentale e centrale. Dopo essere penetrate nel corpo umano attraverso i morsi delle mosche, le larve impiegano circa cinque mesi per diventare vermi adulti all'interno del corpo umano, annidandosi tra gli strati di tessuto connettivo (ad esempio, legamenti e tendini) sotto la pelle e tra i sottili strati di tessuto che ricoprono i muscoli (fascia). I vermi adulti possono vivere fino a 17 anni nel corpo umano, e le femmine fecondate possono produrre migliaia di microfilarie al giorno, che si spostano poi nei vasi linfatici del corpo e nel sangue, dove possono vivere sino ad un anno prima di morire o di infettare una mosca che morde l'ospite umano, facendo ripartire così il ciclo infettivo uomo-mosca.

La maggior parte delle persone affette da loiasi non presenta alcun sintomo. Le manifestazioni più comuni della malattia sono gli "edemi di Calabar" e il cosiddetto verme dell'occhio. Gli edemi di Calabar sono gonfiori localizzati, non molto dolorosi, che di solito si trovano su braccia e gambe e vicino alle articolazioni e hanno la caratteristica di spostarsi ("migrare") da una sede all'altra. Il verme dell'occhio è il movimento visibile del verme adulto sulla superficie dell'occhio, che può causare congestione oculare, prurito, dolore e sensibilità alla luce, ma di solito dura meno di una settimana, spesso appena qualche ora, e provoca danni minimi all'occhio. Le persone affette da loiasi possono avere prurito in tutto il corpo, orticaria, dolori muscolari, dolori articolari e stanchezza. Tradizionalmente considerata una malattia benigna, di recente la loiasi è stata associata ad un più elevato rischio di mortalità, in special modo nei casi di elevata concentrazione di microfilarie nell'organismo dell'ospite umano.

Il farmaco considerato più efficace per trattare la loiasi è la dietilcarbamazina (DEC), che uccide le microfilarie e i vermi adulti ma implica un grave rischio di reazioni avverse anche mortali se la carica parassitaria è elevata. L'albendazolo può essere utilizzato con successo, come dimostrato anche da ricerche coordinate

in passato dall'IRCCS. L'IRCCS ha inoltre valutato nuovi test diagnostici di biologia molecolare (real-time PCR) per questa filariosi e per quella da *Mansonella perstans* (Formenti F et al, Acta Trop, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.105838>).

Mansonella Perstans

L'infezione da *Mansonella perstans* è una filariosi particolarmente trascurata, causata da un nematodo (verme cilindrico), ampiamente distribuita nell'Africa subsahariana, caratterizzata da un quadro clinico sfuggente a causa della mancanza di sintomi specifici, che rende particolarmente difficile la diagnosi; il trattamento non è standardizzato ed è estremamente eterogeneo: nell'esperienza del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali dell'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria il protocollo più comunemente utilizzato prevede la somministrazione di mebendazolo per un mese.

Tra il 2019 e il 2022 l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha coordinato un progetto della rete europea TropNet che ha analizzato retrospettivamente circa 400 casi di infezioni da mansonella diagnosticati tra il 1994 e il 2018 in Italia, Belgio e Spagna. (Tamarozzi F et al, J Trav Med, 2022. <https://doi.org/10.1093/jtm/taac048>. Ferreira MU et al, Exp Opin on Pharmacotherapy, 2023. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2240235>).

Oncocercosi

L'Oncocercosi, detta anche Cecità fluviale e diffusa soprattutto nei paesi dell'Africa sub-sahariana, è una malattia parassitaria causata dal verme filariale *Onchocerca volvulus*, trasmesso da ripetute punture di mosche nere infette che si riproducono lungo fiumi e torrenti, in prossimità di villaggi remoti abitati da comunità che praticano l'agricoltura. Una volta penetrati nel corpo umano, i vermi adulti producono larve embrionali (microfilarie) che migrano verso la pelle, gli occhi e altri organi, causando intense risposte infiammatorie. Le persone infette possono manifestare forte prurito e varie alterazioni cutanee, e possono sviluppare lesioni oculari che possono portare a disturbi visivi e cecità permanente. Il farmaco utilizzato per il trattamento di questa malattia è l'ivermectina.

Neurocisticercosi

La cisticercosi è una infezione causata dalle larve della *Taenia solium*, ed è tipica degli ambienti in cui gli uomini vivono a stretto contatto con i maiali. La tenia è un parassita umano che alberga nell'intestino e produce uova che vengono espulse con le feci. I maiali mangiando cibo contaminato dalle feci umane ingeriscono le uova, che all'interno dell'organismo del suino si schiudono e migrano dall'intestino ai muscoli trasformandosi nelle forme larvali del verme, i cosiddetti cisticerchi; quando infine una persona mangia carne di maiale infetta cruda o poco cotta può sviluppare la cisticercosi.

La cisticercosi può avere effetti devastanti sulla salute umana: le larve possono svilupparsi nei muscoli, nella pelle, negli occhi e nel sistema nervoso centrale. Quando le cisti si sviluppano nel cervello, la condizione viene definita neurocisticercosi, e può causare cefalea grave, cecità, convulsioni e crisi epilettiche, e può portare anche alla morte.

La neurocisticercosi è la più frequente causa prevenibile di epilessia in tutto il mondo: si stima che causi il 30% di tutti i casi di epilessia nei Paesi in cui il parassita è endemico. Nei contesti remoti e poveri in cui la malattia è presente, l'epilessia è difficile da diagnosticare e trattare e provoca un forte stigma, soprattutto nelle ragazze e nelle donne, dove è comunemente associata alla stregoneria.

Le infezioni da tenia vengono trattate con farmaci come praziquantel, albendazolo, niclosamide. Nei casi di neurocisticercosi, dal momento che la distruzione delle cisti può portare ad una risposta infiammatoria, viene utilizzata anche una terapia di supporto a base di cortisone e farmaci antiepilettici, ed in alcuni casi può essere richiesto un intervento chirurgico.

Tra le attività di ricerca svolte negli ultimi anni su questa malattia dall'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria, va segnalato un report realizzato tra il 2019 e il 2021 che ha monitorato e descritto i casi di due pazienti incinte immigrate in Italia dalla Bolivia e dall'Ecuador che avevano sviluppato crisi epilettiche nell'immediato post-parto, causate da lesioni calcificate dovute a neurocisticercosi nel cervello. (Ursini T et al, *The Lancet Inf Dis*, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30240-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30240-1)).

Malattia di Chagas

La malattia di Chagas, nota anche come tripanosomiasi americana, è una malattia potenzialmente letale causata dal protozoo *Trypanosoma cruzi*, veicolato da cimici dette triatomine che vivono nelle fessure dei muri o dei tetti delle case mal costruite nelle aree rurali o suburbane, e si attivano di notte, mordendo le aree di pelle esposte e poi defecando vicino al morso. Dopo l'infezione, la malattia può anche essere trasmessa da uomo a uomo attraverso la trasfusione di sangue o di prodotti ematici o il trapianto di organi da donatori infetti, o attraverso la trasmissione da madre a figlio durante la gravidanza o il parto. Questa malattia, di cui si stima soffrano circa 6-7 milioni di persone in tutto il mondo, è diffusa principalmente nelle aree endemiche di 21 Paesi continentali dell'America Latina, ma negli ultimi decenni, a causa della mobilità della popolazione, dell'urbanizzazione e dell'emigrazione, si è diffusa anche in contesti urbani ed in paesi interessati dalle migrazioni di persone provenienti dall'America Latina, in primo luogo il Canada e gli Stati Uniti d'America, ma anche Paesi europei, primi fra tutti Spagna e Italia.

Dopo la trasmissione dell'infezione si ha una prima fase acuta che dura circa due mesi, con sintomi nella maggior parte dei casi assenti o lievi e poco specifici. I primi segni visibili caratteristici possono essere una lesione cutanea o un rigonfiamento violaceo delle palpebre di un occhio (il cosiddetto segno di Romaña), successivamente i pazienti possono presentare febbre, cefalea, ingrossamento delle ghiandole linfatiche, pallore, dolori muscolari, difficoltà respiratorie, gonfiore e dolore addominale o toracico. Durante la fase cronica che segue quella acuta, fino al 30% dei pazienti soffre di disturbi cardiaci e fino al 10% di disturbi digestivi, neurologici o misti. L'infezione cronica può portare anche a morte improvvisa, principalmente a causa di aritmia cardiaca o insufficienza cardiaca causata dalla distruzione del muscolo cardiaco e delle sue fibre nervose.

La malattia di Chagas può essere trattata con due farmaci antiparassitari: il benznidazolo e il nifurtimox. Entrambi sono efficaci quasi al 100% nel curare la malattia se somministrati subito dopo l'infezione, compresi i casi di trasmissione congenita, ma la loro efficacia diminuisce se vengono somministrati a persone che hanno contratto l'infezione da molto tempo.

Tra il 2020 e il 2022 l'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria ha coordinato un progetto al quale hanno partecipato tra gli altri lo Spallanzani di Roma, la fondazione ICONA di Milano e l'Institute for Global Health di Londra. Sono stati sottoposti a screening poco meno di 400 migranti latino-americani HIV positivi residenti in Italia per verificare la prevalenza di malattie come la strongiloidosi o la malattia di Chagas che, se riattivate, potrebbero avere complicanze anche fatali in questi soggetti con sistema immunitario indebolito. Dallo studio è emersa una prevalenza della malattia di Chagas intorno all'1% (Rodari P et al, Trav Med & Inf Dis, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102324>). Un'altra ricerca a cui l'IRCCS ha partecipato, coordinata dall'Università di Firenze, ha analizzato i report di trasmissione da madre a figlio della malattia di Chagas al di fuori delle aree endemiche (Zammarchi L et al, J Trav Med, 2021. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa201>). Sono stati

inoltre realizzati vari studi sugli strumenti diagnostici per la diagnosi della malattia (Longoni SS et al, microorganisms, 2020. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111692>).

Lebbra

La lebbra o malattia di Hansen è una malattia infettiva cronica causata da un batterio, il *Mycobacterium leprae*, che colpisce la pelle, i nervi periferici, le mucose del tratto respiratorio e gli occhi, e si trasmette da uomo a uomo attraverso le goccioline emesse dal naso e dalla bocca durante la respirazione, a seguito di contatti ravvicinati e prolungati con una persona infetta. Secondo gli ultimi dati disponibili, relativi al 2019, Brasile, India e Indonesia hanno riportato più di 10.000 nuovi casi, mentre altri 13 Paesi di Africa e Sud-Est Asiatico hanno segnalato ciascuno da 1.000 a 10.000 nuovi casi. È molto probabile che l'incidenza reale sia molto più alta.

La malattia, se non trattata tempestivamente, può assumere varie forme anche molto gravi. Il periodo di incubazione prima che si manifestino i sintomi è di circa un anno, ma può durare anche dieci anni. La malattia si manifesta con lesioni cutanee e il coinvolgimento dei nervi periferici, che possono progredire verso forme più gravi, con interessamento di vari organi come gli occhi, i testicoli, il midollo osseo, il fegato, la milza. La terapia è basata sul trattamento combinato, a lungo termine, di tre antibiotici: dapsonsone, rifampicina e clofazimina.

L'IRCCS Sacro Cuore-Don Calabria sta lavorando prevalentemente sulla messa a punto di test diagnostici (Longoni SS et al, Pathogens, 2022. <https://doi.org/10.3390/pathogens11080894>).

Malattia di Whipple

La malattia di Whipple non figura nella lista delle NTD stilata dall'OMS, ma in Italia è considerata una malattia infettiva rara dal Ministero della Salute. È una malattia cronica e sistemica causata dal batterio Gram-positivo *Tropheryma whipplei* che colpisce principalmente il tratto gastrointestinale, causando malassorbimento, ma che può interessare altri organi, compreso cuore, cervello, polmoni, occhi, pelle e articolazioni. Dal momento che questo batterio è spesso presente nel tratto gastrointestinale, senza dare abitualmente sintomi, si ritiene che lo sviluppo della malattia avvenga in presenza di una risposta immunitaria insufficiente, ereditaria o acquisita, a questo specifico batterio. I sintomi più frequenti sono perdita di peso, diarrea, dolori articolari, artrite, ma il quadro dei sintomi è molto vario. Quasi il 90% dei pazienti è di sesso maschile. La terapia prevede l'utilizzo di più antibiotici per lunghi periodi (almeno un anno).

Negli ultimi anni sono stati condotti dall'IRCCS vari studi sulla prevalenza del batterio *Tropheryma whipplei* nella popolazione autoctona e immigrata, e sulla sua interazione nell'intestino con protozoi intestinali o altri

batteri come l'*Helicobacter Pylori* (Moro L. et al, Microorganisms, 2022. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040769>). L'IRCCS ha inoltre collaborato con l'università iraniana di Qom e con l'Istituto Pasteur di Teheran nell'analisi della presenza del batterio in una popolazione di un centinaio di bambini iraniani immunocompromessi (Shams S. et al, Future Microbiology, 2021. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0091>).







Istituto Don Calabria
**IRCCS Ospedale
 Sacro Cuore Don Calabria**
 Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto



PH. RENZO UDALI

Laboratorio di ricerca del Dipartimento di Malattie Infettive e Tropicali e Microbiologia ▲

LA TUA FIRMA È VITA CHE SCORRE

**Dona il tuo 5xmille alla Ricerca Sanitaria
 dell'IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria di Negrar
 Codice Fiscale 00280090234**

Grazie al tuo contributo del 5X1000, l'IRCCS Sacro Cuore Don Calabria rende concreta la ricerca, con lo sviluppo di nuove terapie e di innovativi strumenti diagnostici a vantaggio dei pazienti affetti da varie patologie.

SCOPRI DI PIÙ
5xmille.sacrocuore.it



ISTITUTO DON CALABRIA
 IRCCS OSPEDALE SACRO CUORE - DON CALABRIA

C.F. 00280090234

**INSIEME NELLA RICERCA
 PIÙ FORTI NELLA CURA**



IRCCS "ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO" SACRO CUORE - DON CALABRIA
 Ospedale Classificato e Presidio Ospedaliero Accreditato - Regione Veneto Via Don A. Sempreboni, 5 - 37024 Negrar (VR)
 Tel. 045 6013111 • www.sacrocuore.it - Seguici **f** **@** **in**