

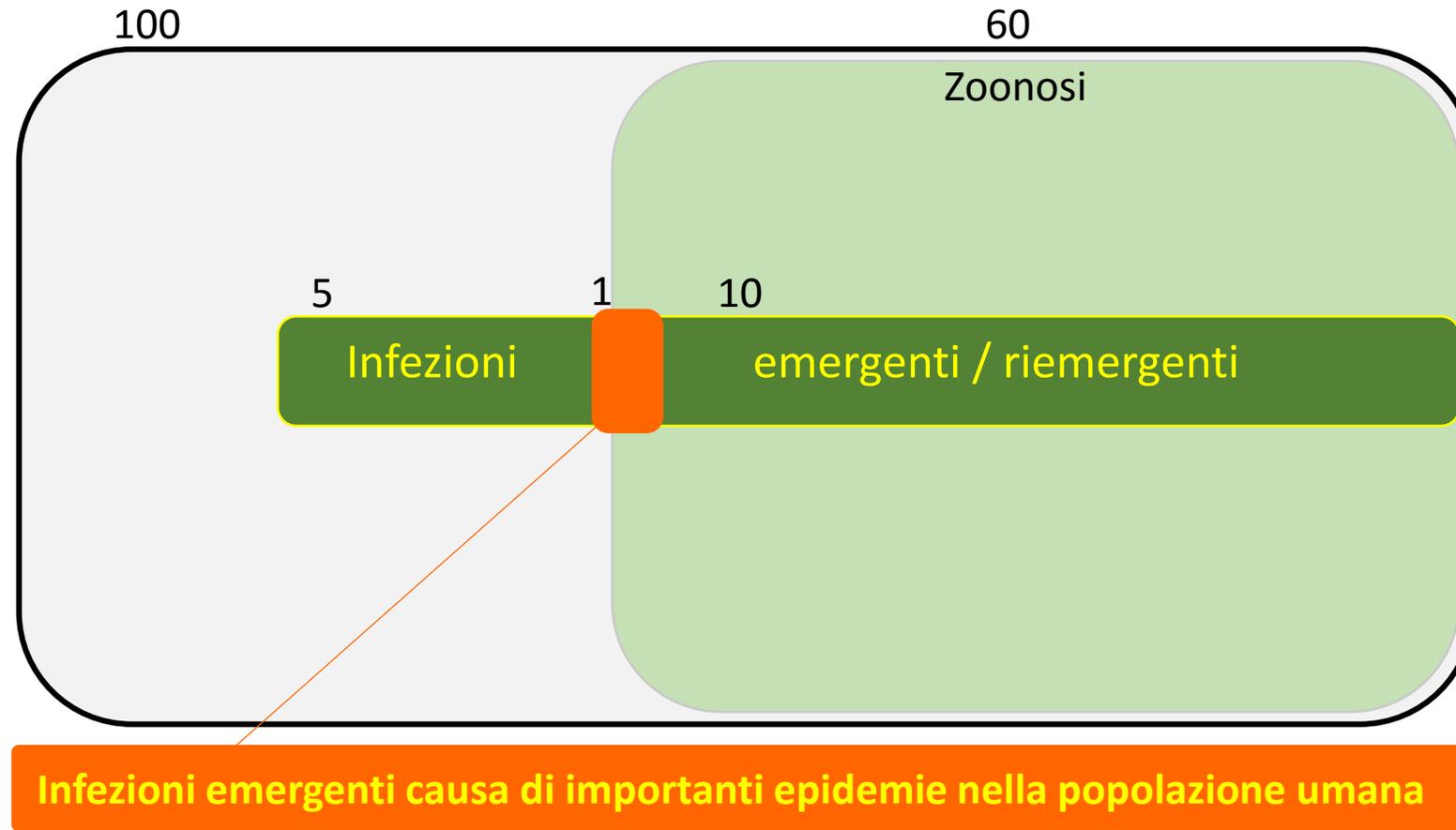
# Infezioni emergenti

## Criteri e modalità di reclutamento

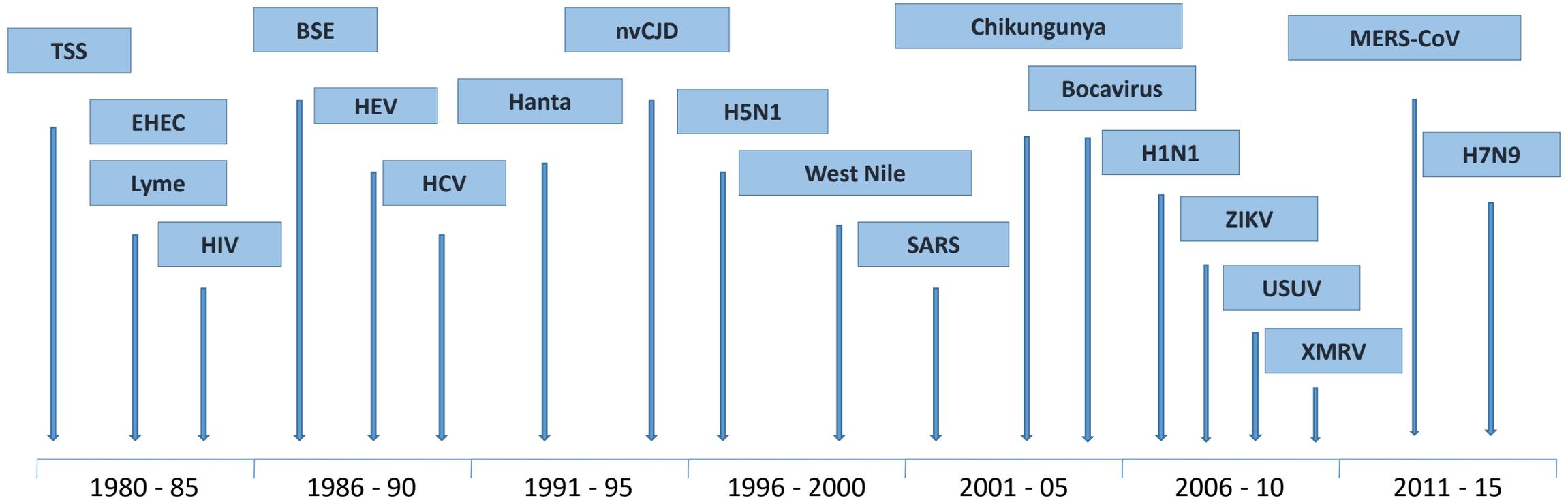
G. Cambié – SIMT ASST Lodi

Il sottoscritto Giuseppe Cambié, in qualità di Relatore, dichiara che nell'esercizio della Sua funzione e per l'evento in oggetto, NON È in alcun modo portatore di interessi commerciali propri o di terzi e che gli eventuali rapporti avuti negli ultimi due anni con soggetti portatori di interessi commerciali non sono tali da permettere a tali soggetti di influenzare le mie funzioni al fine di trarne vantaggio.

# Distribuzione (%) delle circa 1400 specie di agenti infettivi patogeni per l'uomo



# Le emergenze



Modificato da

<http://www.medmicro.wisc.edu/undergraduate/courses/554/index.html>

# Fattori favorenti l'emergenza di nuove infezioni

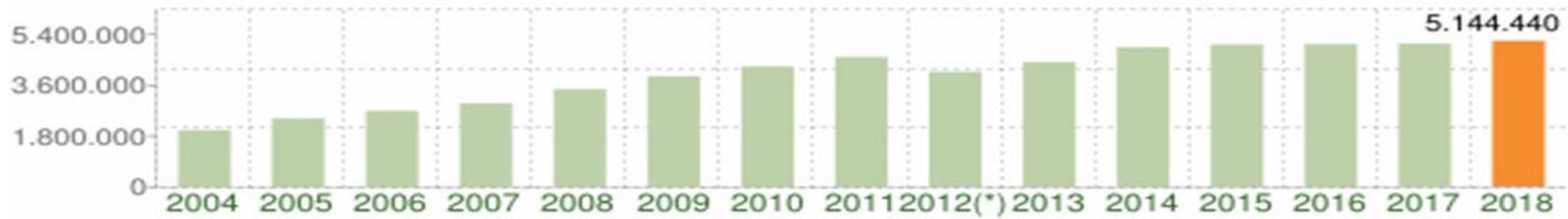
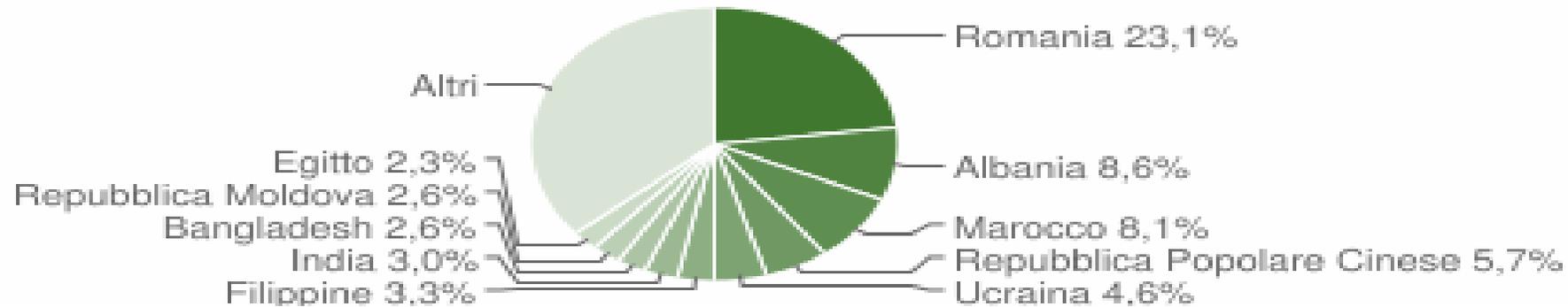


- Mobilità umana / Comportamenti a rischio
- Mobilità vettori, germi, *reservoir* animale
- Urbanizzazione, crescita / invecchiamento della popolazione,
- Mutazioni genetiche e adattamento microbico
- Farmacoresistenza da pressione farmacologica (uomo e animale)
- Aumentata produzione animale
- Alterazioni habitat vettori / animali
- Modificazioni climatiche e dell'ecosistema
- Deforestazione, inquinamento
- Suscettibilità / Immunodeficienza della popolazione
- Bioterrorismo ?

# Stranieri residenti in Italia al 1° gennaio 2018

Regione	Cittadini stranieri				% Stranieri su popolaz. totale	Variazione % anno precedente
	Maschi	Femmine	Totale	%		
1. Lombardia	561.415	592.420	1.153.835	22,4%	11,50%	+1,3%
2. Lazio	328.918	350.556	679.474	13,2%	11,52%	+2,5%
3. Emilia-Romagna	251.079	284.895	535.974	10,4%	12,04%	+1,3%
4. Veneto	230.077	257.787	487.864	9,5%	9,95%	+0,5%
5. Piemonte	201.222	222.284	423.506	8,2%	9,68%	+1,1%
6. Toscana	191.659	216.804	408.463	7,9%	10,93%	+2,0%
7. Campania	128.768	129.756	258.524	5,0%	4,44%	+6,1%
8. Sicilia	101.099	91.915	193.014	3,8%	3,84%	+2,0%
9. Liguria	67.600	74.120	141.720	2,8%	9,10%	+2,5%
10. Marche	61.848	74.197	136.045	2,6%	8,88%	-0,1%
11. Puglia	66.440	67.911	134.351	2,6%	3,32%	+5,0%
12. Calabria	55.332	53.162	108.494	2,1%	5,54%	+5,5%
13. Friuli Venezia Giulia	50.836	55.845	106.681	2,1%	8,77%	+2,3%
14. Umbria	42.209	53.501	95.710	1,9%	10,82%	-0,2%
15. Trentino-Alto Adige	44.553	50.394	94.947	1,8%	8,89%	+1,8%
16. Abruzzo	39.929	47.125	87.054	1,7%	6,62%	+0,6%
17. Sardegna	26.430	27.794	54.224	1,1%	3,29%	+7,7%
18. Basilicata	11.239	11.261	22.500	0,4%	3,97%	+8,3%
19. Molise	7.513	6.430	13.943	0,3%	4,52%	+7,4%
20. Valle d'Aosta	3.556	4.561	8.117	0,2%	6,43%	-1,7%
Totale ITALIA	2.471.722	2.672.718	5.144.440		100,0%	+1,9%

# Stranieri residenti in Italia per provenienza al 1° gennaio 2018



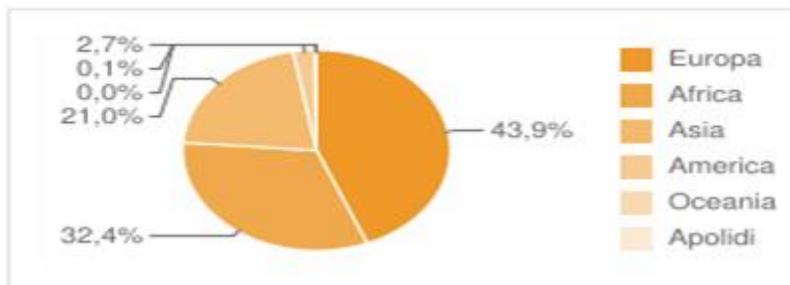
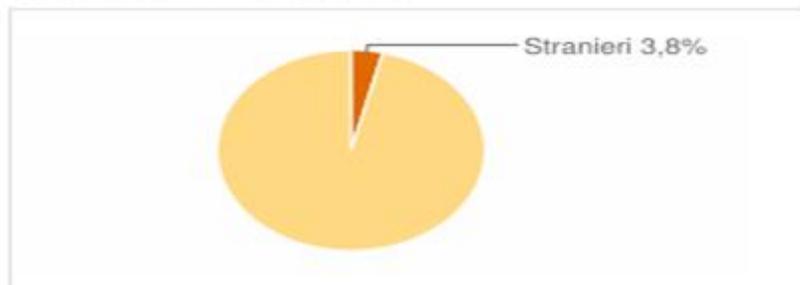
# Flussi migratori in Italia 2016

STATO ESTERO DI CITTADINANZA	SESSO		TOTALE	INCIDENZA % SUL TOTALE DEI FLUSSI	VARIAZIONE % SUL TOTALE DEI FLUSSI RISPETTO AL 2015
	Maschi	Femmine			
Romania	16.740	28.498	45.238	17,2	-2,6
Pakistan	12.179	2.556	14.735	5,6	29,7
Nigeria	11.568	3.161	14.729	5,6	65,8
Marocco	6.781	7.870	14.651	5,6	-2,4
Albania	5.748	7.218	12.966	4,9	12,3
Cina	5.911	6.455	12.366	4,7	-16,8
Bangladesh	8.695	2.038	10.733	4,1	-13,7
Brasile	5.105	5.390	10.495	4,0	49,8
India	5.620	4.360	9.980	3,8	-11,2
Ucraina	2.834	5.906	8.740	3,3	-6,4
Senegal	6.896	1.628	8.524	3,2	14,1
Egitto	4.243	2.388	6.631	2,5	-11,0
Gambia	6.533	91	6.624	2,5	29,7
Mali	5.114	97	5.211	2,0	9,2
Ghana	3.458	636	4.094	1,6	37,3
Altri paesi	39.923	37.289	77.212	29,4	4,2
<b>Totale</b>	<b>147.348</b>	<b>115.581</b>	<b>262.929</b>	<b>100</b>	<b>5,2</b>

# Stranieri residenti in Sicilia 2018

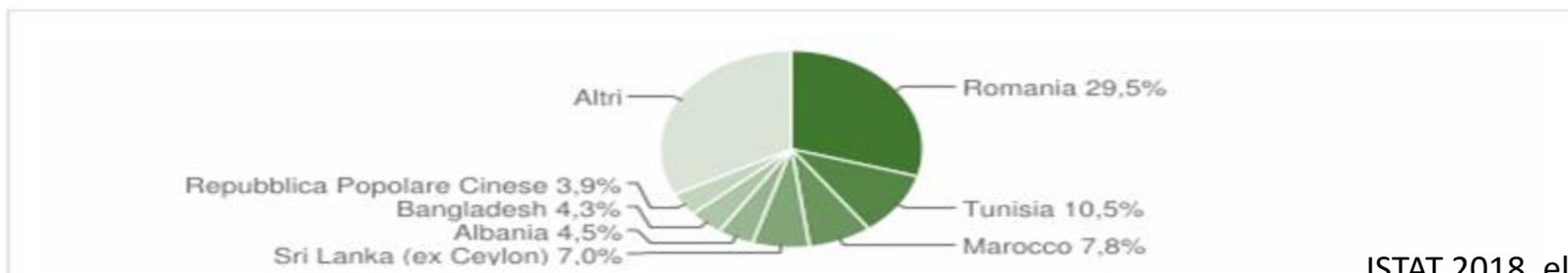


Gli stranieri residenti in Sicilia al 1° gennaio 2018 sono **193.014** e rappresentano il 3,8% della popolazione residente.

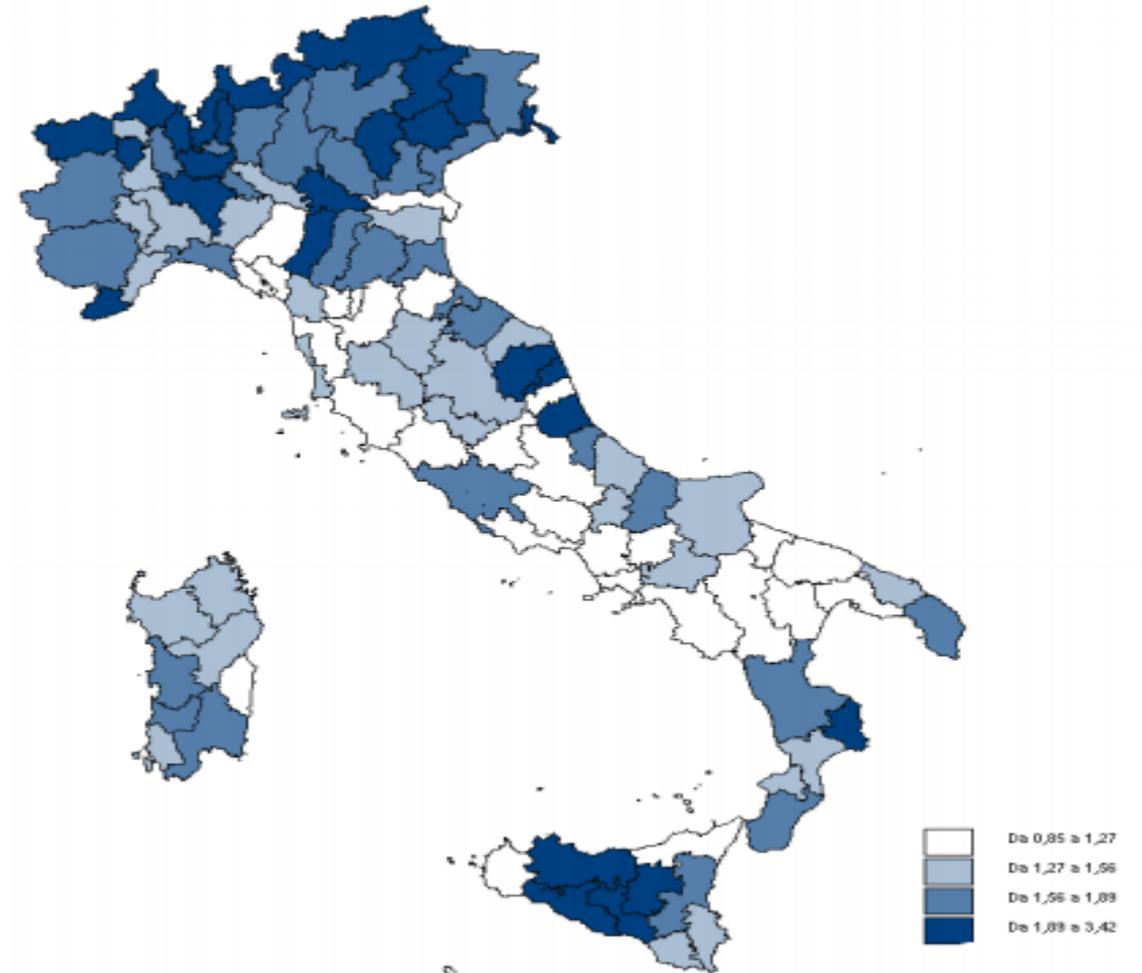
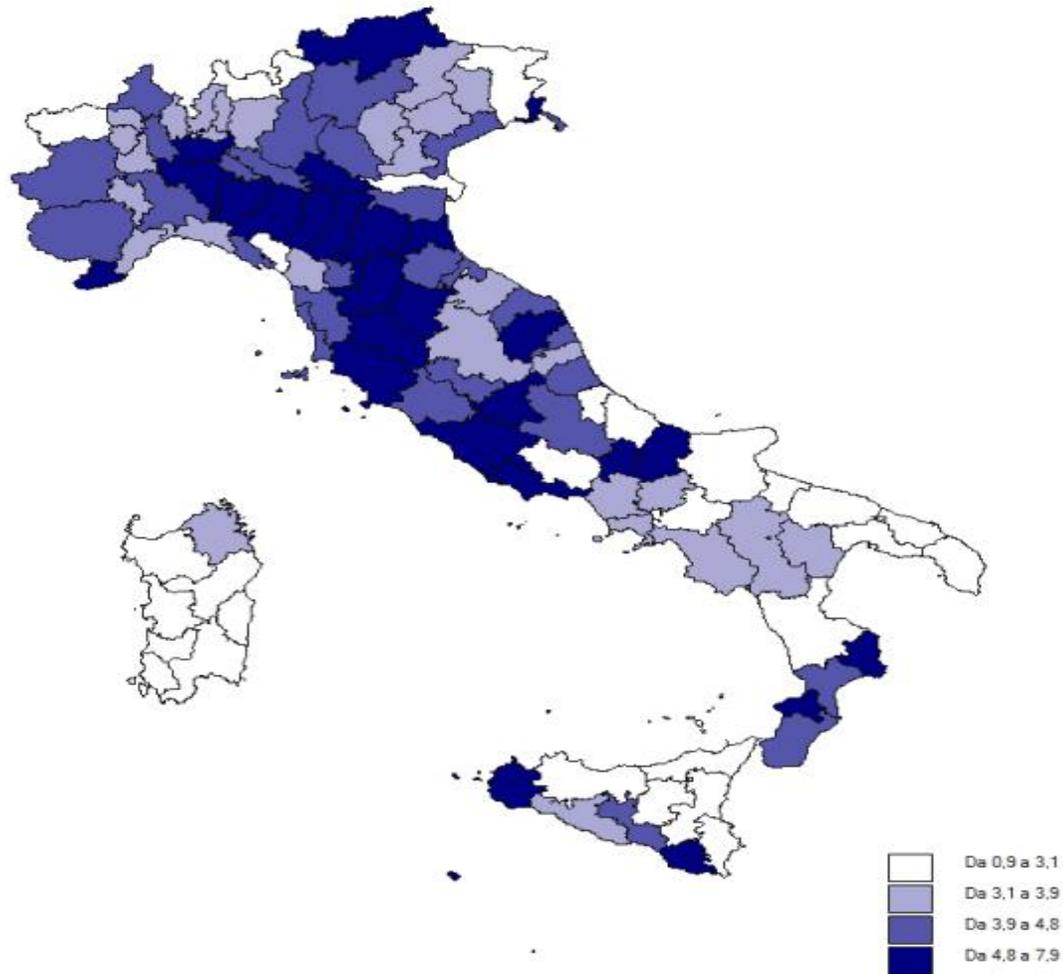


	2017	2016	2018
Sicilia	101 099	91 915	193 014
Trapani	11 718	8 110	19 828
Palermo	18 167	18 214	36 381
Messina	13 299	15 382	28 681
Agrigento	8 263	6 999	15 262
Caltanissetta	4 897	3 647	8 544
Enna	1 874	1 880	3 754
Catania	17 817	18 192	36 009
Ragusa	16 819	12 008	28 827
Siracusa	8 245	7 483	15 728

La comunità straniera più numerosa è quella proveniente dalla **Romania** con il 29,5% di tutti gli stranieri presenti sul territorio, seguita dalla **Tunisia** (10,5%) e dal **Marocco** (7,8%).



# Tassi di immigrazione e di emigrazione 2016



# Ricoveri di stranieri a totale carico del SSN

## Anno 2008

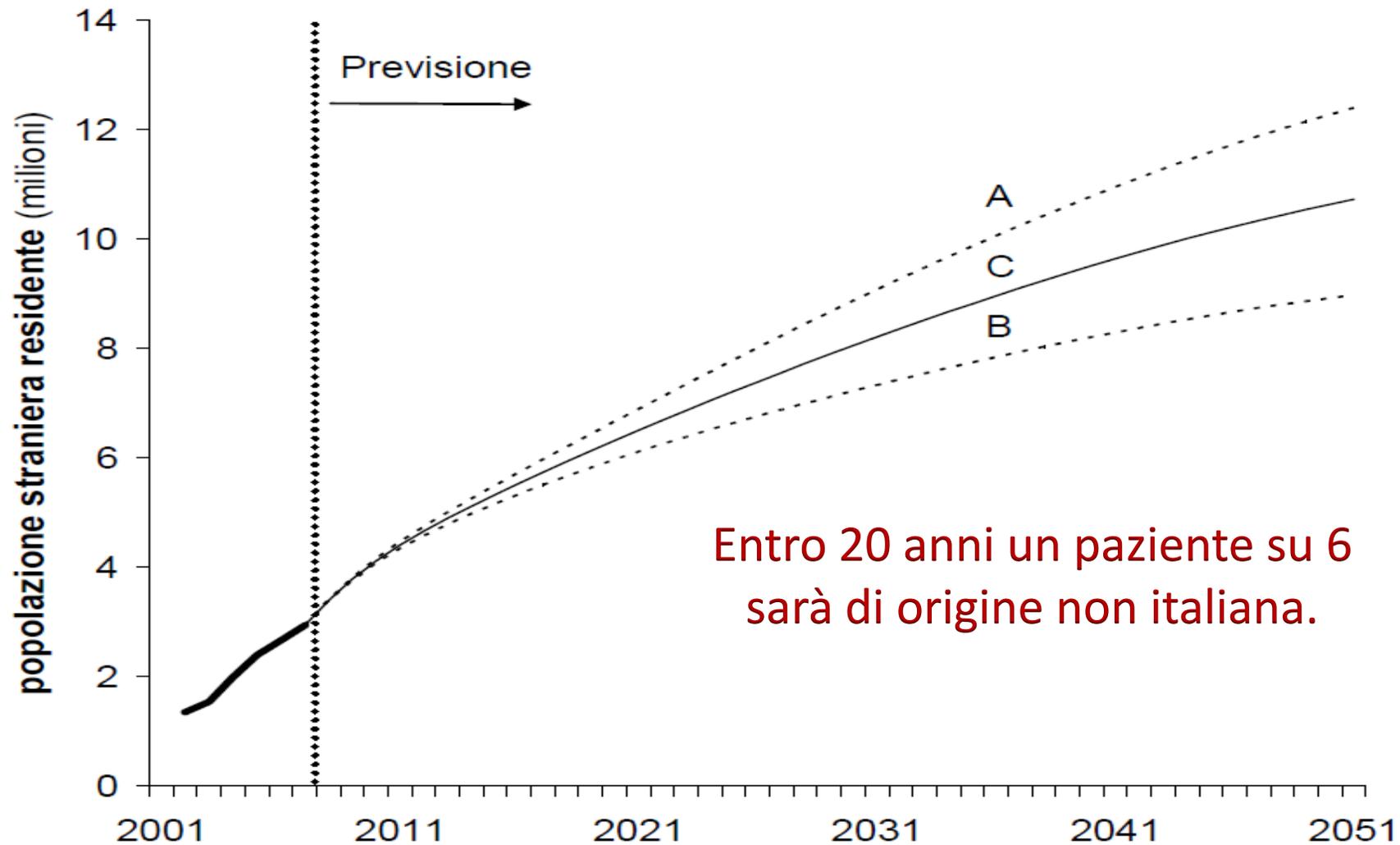
	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale ricoveri	%
Europa UE	121293	41898	163191	26.8
Altri paesi europei	94649	31463	126112	20.7
America	42120	18856	60976	10.0
Africa	117232	30443	147675	24.3
Asia	63388	16942	80330	13.2
Oceania	695	172	867	0.1
Apolide	5111	1775	6886	1.1
Non attribuibile	15205	7661	22866	3.8
TOTALE	459693	149210	608903	100.0

# Ricoveri di stranieri a totale carico del SSN

## Anno 2016

	Ricoveri ordinari	Ricoveri DH	Totale ricoveri	%
Europa UE	126989	34343	161332	24,3
Altri paesi europei	102103	27663	129766	19,5
America	36800	11716	48516	7,3
Africa	116387	22633	139020	20,9
Asia	71010	15645	86655	13,1
Oceania	649	95	744	0,1
Apolide	5331	1002	6333	1,0
Non attribuibile	71531	19946	91477	13,8
TOTALE	530800	133043	663843	100

# Popolazione di immigrati, Italia 2002-2051



# Banca di sangue cordonale

## Simulazione per 50.000 donatori

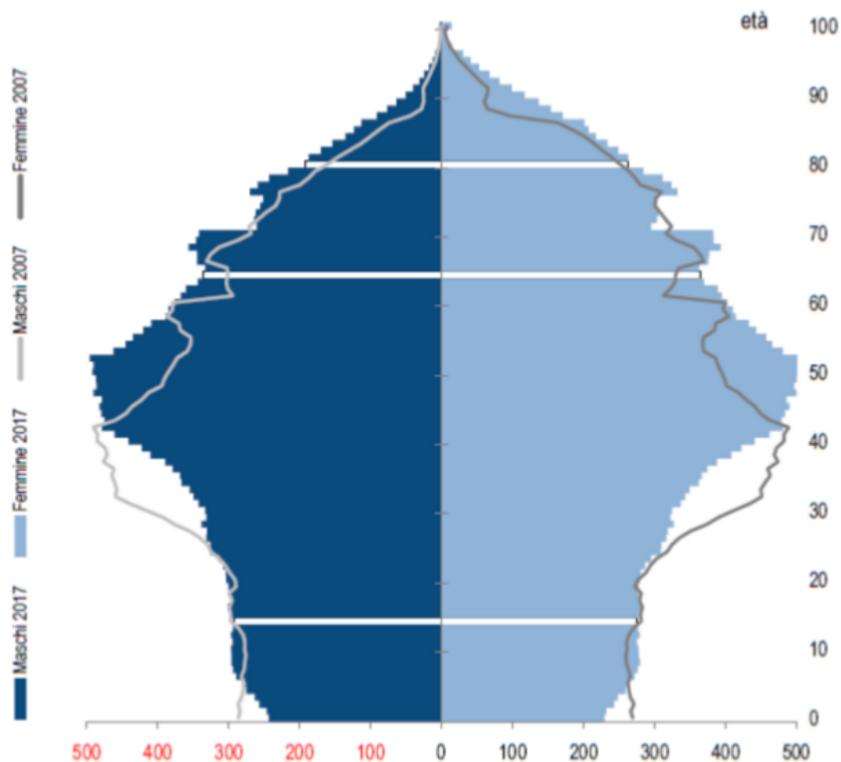
Donatori	Pazienti totali	Pazienti di minoranze
minoranze etniche (%)	Probabilità di matching (%)	Probabilità di matching (%)
15	80	36
30	74	52
50	71	67

Querol 2009

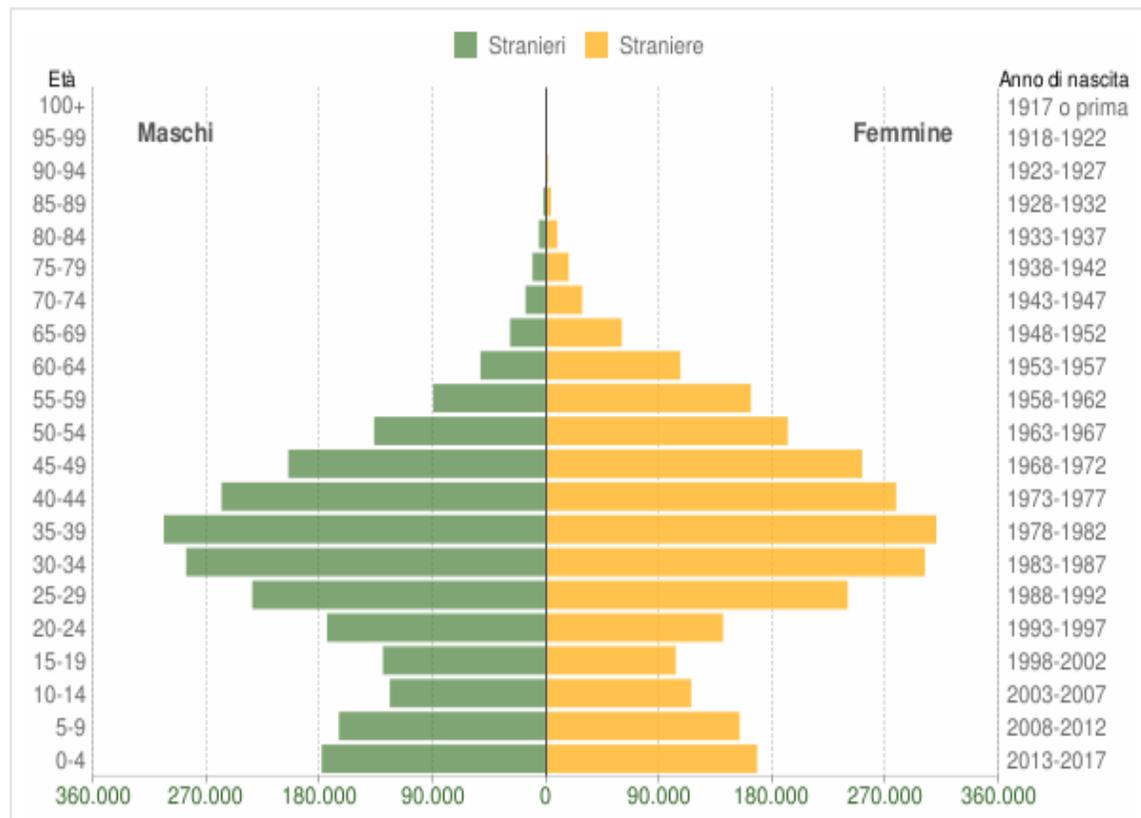
**= DIVERSITA' PIUTTOSTO CHE QUANTITA'**

# Piramidi delle età a confronto

## Popolazione italiana



## Popolazione di stranieri residenti in Italia



# Donatori immigrati in Italia

	Periodo	% su donatori totali
Lombardia	2006 - 2008	1.5 - 5
	2017	2.0
Torino	2005 - 2010	4.3
Bologna (candidati donatori)	2004 – 2007	2 - 5
Toscana	2004 - 2009	0.3 - 1
Italia	2009	2.7

	Periodo	Indice di penetrazione (% sulla popolazione)	
		Immigrati	Totale
Lombardia	2006 - 2008	0.35 - 1.7	3.65
	2017	0.64	5.97
Roma	2014	4.1 *	

\* Immigrati latinoamericani

# Criticità del reclutamento e fidelizzazione dei donatori immigrati

- differenti riferimenti e sensibilità culturali
- valore simbolico di: sangue, corpo, salute, malattia ...
- motivazioni prevalenti
- esperienza di relazioni significative
- idea di bene comune e solidarietà
- concetti di stato, socialità, cittadinanza
- fiducia nelle istituzioni
- conoscenza e fiducia nel sistema trasfusionale
- propensione alla donazione periodica
- tipologia di donazione

# Circolare regione Lombardia

4 maggio 2005

- Regolare residenza in Italia da almeno 2 anni
- Iscrizione al SSN e possesso del CF
- Padronanza della lingua italiana
- Tipologia dell'eventuale convivenza e anamnesi familiare
- Paese di provenienza ed eventuale rientro periodico
- Donazione differita
- Non si suggeriscono indagini laboratoristiche diverse da quelle adottate per i donatori italiani

# Elementi di valutazione (e decisione strategica) per il contenimento delle infezioni emergenti

- Prevalenza e incidenza nella popolazione e nei donatori
- Presenza di sintomi / segni patognomonic
- Durata della fase ematica (+ frequenza di donazione)
- Asintomaticità in alcune fasi (acute o croniche di infezione)
- Sopravvivenza durante la conservazione degli emocomponenti
- Possibilità / probabilità di contagio per via ematica o evidenza di casi di trasmissione donatore-ricevente
- Morbilità / mortalità conseguente all'infezione
- Disponibilità di test di laboratorio validati per lo screening
- Ruolo e possibilità di controllo di insetti vettori
- Diffusione interumana per vie non trasfusionali
- Prevalenza di immunità protettiva nella popolazione

# Zoonosi / Infezioni emergenti

## Il ruolo del medico responsabile della Selezione

### **Anamnesi ed esame clinico:**

- attenzione al quadro epidemiologico
- stile e ambiente di vita, occupazione, viaggi, abitudini alimentari, contatti con animali
- nascita in area endemica o madre nata in area endemica o soggiorno prolungato in area endemica
- comportamenti sessuali
- condizioni igienico-sanitarie
- puntura di zecca (o triatoma o flebotomo o zanzara)
- febbre o altri segni o sintomi suggestivi , pregressi o in atto, anche se sfumati
- trasfusione in area endemica



Richiesta di eventuali **test di screening mirati**

# Barriere applicabili alla trasmissione trasfusionale dei principali patogeni emergenti

	origine	anamnesi	clinica	screening	inattivazione
plasmodio	*	*	(*)	*	*
tripanosoma	*	*	(*)	*	*
arbovirus	(*)	*	(*)	*	*
HEV	(*)	(*)	(*)	*	
prioni		(*)			

# Plasmodio Malaria

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(66-100) 0-10	9 – >365 gg	sì	Fino a 50 anni	sì	sì	Alta nei pz a rischio*	< 11

\* Età <5, >65, origine da paesi a bassa endemia, immunodepressione

## Trasmissione trasfusionale

Dimostrata e frequente in area endemica (Africa); eccezionale in area non endemica



## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Selezione	Screening	Trattamenti
Geografia, Clinica	ELISA, PCR	Psoralene Riboflavina

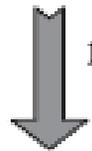
# Malaria: Criteri di accettazione per la donazione di emocomponenti cellulari e plasma per uso clinico\*

	DM 26.1.2001	DM 3.3.2005	DM 2.11.2015
Malaria o febbre durante il soggiorno in zona endemica o nei primi 6 mesi dal rientro	3 anni dopo la guarigione, purchè test immunologici negativi *	Escluso dalla donazione di emocomponenti labili *	6 mesi dalla cessazione dei sintomi, purchè test immunologici negativi *
Soggiorno prolungato in zona endemica per malaria	<b>Nei primi 5 anni di vita o per 5 anni consecutivi:</b> 6 mesi dall'ultima visita nella zona, purchè test immunologici negativi, oppure 3 anni senza test *	<b>Nei primi 5 anni di vita o per 5 anni consecutivi:</b> 3 anni di asintomaticità dall'ultima visita nella zona *	<b>Per 6 mesi o più continuativi in qualsiasi momento della vita:</b> 6 mesi dall'ultimo soggiorno purchè test immunologici negativi *
Soggiorno in zona endemica per malaria: soggiorno recente in assenza di sintomatologia	6 mesi se asintomatico, 6 mesi se episodi febbrili, purchè test immunologici negativi, oppure 3 anni senza test *	6 mesi dal rientro *	6 mesi dall'ultima visita, purchè senza febbre e test immunologici negativi, oppure 12 mesi senza test *
Soggiorno in zona endemica per malattie tropicali	6 mesi dopo il ritorno purchè asintomatici	3 mesi con rivalutazione clinica	6 mesi dal rientro con valutazione clinica ed epidemiologica

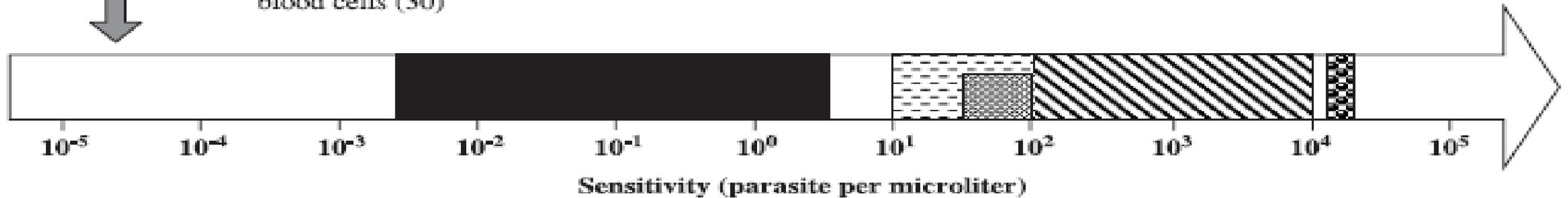
\*Donatore idoneo per la donazione di plasma destinato all'industria

# Test diretti per diagnosi di Malaria

Presumed Infective Dose



10 parasites in a 250  $\mu$ L unit of red blood cells (30)



- PCR (27)
- Microscopic (Wrights/Giemsa) (32,33)
- Microscopy (Fluorescence) (26)
- Rapid Diagnostic Tests (37,38)
- Haemozoin (44)

# Tripanosoma (Chagas)

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(3-30) 0-5	7 – 60 gg	sì	Fino a 30 anni	sì	sì	Alta nei pz a rischio*	< 35

\* Pz immunocompromessi

## Trasmissione trasfusionale

Dimostrata (tasso 12-25%) in area endemica (America Latina); sporadica in USA ed Europa



## Possibilità di prevenzione trasfusionale

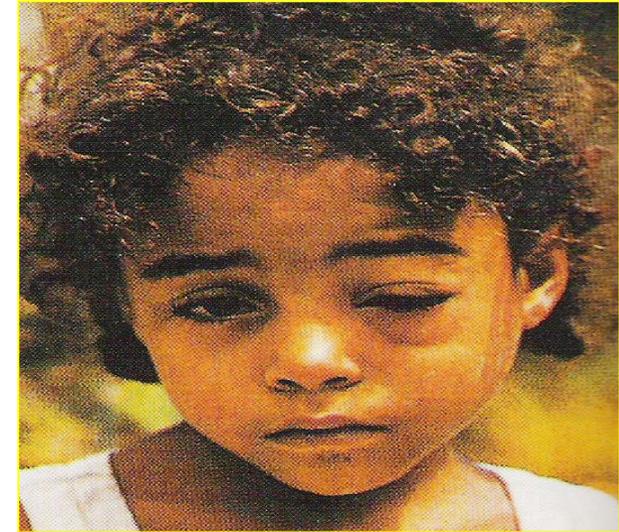
Selezione	Screening	Trattamenti
Geografia, Discendenza, Clinica	Sierologia PCR	Congelamento Psoralene Riboflavina

# Segni clinici di m. di Chagas

Incubazione: 8-120 giorni (20-40)

## MALATTIA ACUTA

- febbre
- mialgie
- edema palpebrale (segno di Romaña)
- linfadenite satellite / generalizzata
- epato splenomegalia
- meningoencefalite o miocardite (2- 5% dei casi)

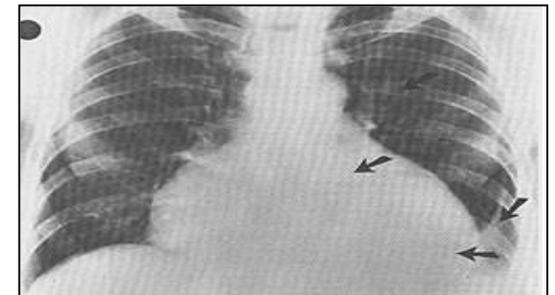


## FASE CRONICA ASINTOMATICA

Parassitemia scarsa (<1/20 ml) e intermittente per 10-30 anni

## MALATTIA CRONICA (20-30%)

- cardiopatia (aritmia fatale, insufficienza cardiaca congestizia)
- enteropatia (discinesia, acalasia, megaesofago, megacolon)



# Test di laboratorio per Tripanosoma

<b>Objectives/Applications</b>	<b>Conventional</b>			<b>Non-conventional</b>	
	ELISA	IFA	IHA	Rec. antigens	PCR
Serological evidence (two tests recommended)	✓	✓	✓	✓	—
Blood bank screening (one test recommended)	✓	—	—	—	—
Transplacental and peri-natal; transmission (two tests recommended)	✓	✓	—	✓	✓
Treatment follow-up (two tests recommended)	✓	✓	✓	—	✓

# West Nile e Usutu Virus

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(55) < 5	2-14 gg	sì	-5 +10	no	no	alta nei pz a rischio*	< 20

\*Età >50, IRC, immunodepressione, trapianto, pregresso stroke

## Trasmissione trasfusionale

Dimostrata fin dal 2002 (USA) per WNV; teorica per Usutu

## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Anamnesi	Screening	Trattamenti
Epidemiologia Clinica	NAT	Riboflavina Psoralene UV-C Frazionamento



# Clinica WNV e USUV in pz\*

West Nile	Usutu
<p>Qualsiasi persona che presenti febbre o almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- encefalite;</li><li>- meningite a liquor limpido;</li><li>- poliradicolo-neurite (simil Guillain-Barré);</li><li>- paralisi flaccida acuta.</li></ul>	<p>Qualsiasi persona che presenti febbre o almeno una delle seguenti manifestazioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- encefalite;</li><li>- meningite a liquor limpido;</li><li>- poliradicolo-neurite (simil Guillain-Barré);</li><li>-paralisi flaccida acuta.</li></ul>

Ministero Salute, 2018

\*Prevalentemente pz fragili e/o immunocompromessi

# Criteri di laboratorio WNV e USUV

West Nile	Usutu
<p>Test di laboratorio per caso probabile:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Risposta anticorpale IgM specifica al WNV nel siero;</li></ul> <p>Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- isolamento del WNV nel siero, nelle urine e/o nel liquor;</li><li>- identificazione dell'acido nucleico del WNV nel sangue, nelle urine e/o nel liquor;</li><li>- risposta anticorpale specifica al WNV (IgM) nel liquor;</li><li>- titolo elevato di IgM WNV e identificazione di IgG WNV nel siero e conferma mediante neutralizzazione.</li></ul>	<p>Test di laboratorio per caso probabile:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Risposta anticorpale IgM specifica all'USUV* nel siero;</li></ul> <p>Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- isolamento dell'USUV nel siero, nelle urine e/o nel liquor;</li><li>- identificazione dell'acido nucleico dell'USUV* nel sangue, nelle urine e/o nel liquor;</li><li>- risposta anticorpale specifica all'USUV (IgM)* nel liquor;</li><li>- titolo elevato di IgM USUV* e identificazione di IgG USUV nel siero e conferma mediante neutralizzazione.</li></ul>

Ministero Salute, 2018

\* N.B: non disponibili in commercio test molecolari e per la rilevazione di IgM specifiche per USUV

# Zika Virus

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(66) < 3	3-12 gg	sì	-2 +11	no	sì	neurologica*	rara

\* GBS negli adulti, microcefalia e lesioni cerebrali nel feto

## Trasmissione trasfusionale

Quattro casi in Brasile (dal 2015)

## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Anamnesi	Screening	Trattamenti
Epidemiologia Clinica	NAT	Riboflavina Psoralene UV-C Frazionamento



# Dengue Virus

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(40-80) <1	3-14 gg	sì	-3 +5	no	sì	Alta nei pz a rischio*	0.2 - 20

\* Bambini

## Trasmissione trasfusionale

Dimostrata (tasso 36%) fin dal 2002 (Hong Kong) e dal 2007 (Puerto Rico)

## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Anamnesi	Screening	Trattamenti
Epidemiologia Clinica	Ag NS1 RT-PCR / TMA	Psoralene Frazionamento



## Vaccinazione

Disponibile dal 2015: efficace per prevenire manifestazioni gravi in soggetti già sieropositivi

# Chikungunya Virus

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(40) < 3	3-12 gg	sì	-2 +5	no	sì	Alta nei pz a rischio*	rara

\*Età >50, gravidanza, immunodepressione

Trasmissione trasfusionale
Mai dimostrata

Possibilità di prevenzione trasfusionale		
Anamnesi	Screening	Trattamenti
Epidemiologia Clinica	RT-PCR	Psoralene Frazionamento



# Manifestazioni cliniche

## CHIKV

Febbre ad esordio acuto e poliartralgia grave (tale da limitare le normali attività quotidiane),

in assenza di altre cause

## ZIKV

eritema cutaneo (rash maculopapulare), con o senza febbre, cefalea, dolore retro-orbitale

**e almeno uno dei seguenti segni o sintomi**

- artralgia,
- mialgia,
- congiuntivite non purulenta/iperemia congiuntivale

## DENV

Dengue classica:

- febbre per 2-7 giorni

**e almeno 2 o più dei seguenti sintomi**

- dolore oculare o retro-orbitale,
- cefalea,
- esantema cutaneo maculo-papulare,
- mialgia e artralgie.

Altre forme

- Dengue emorragica (febbre, manifestazioni emorragiche, trombocitopenia, emoconcentrazione, versamento pleurico, ascite, ipo-proteinemia)
- Dengue con shock (febbre, almeno 2 manifestazioni emorragiche, collasso cardio-circolatorio)

# Criteri di laboratorio

## CHIKV, DENV, ZIKV

Test di laboratorio per caso probabile:

- presenza di anticorpi specifici di tipo IgM in un unico campione di siero.

Test di laboratorio per caso confermato (almeno uno dei seguenti):

- Isolamento virale effettuato su campioni clinici prelevati entro 7 giorni dalla comparsa dei sintomi;
- Identificazione di acido nucleico in campioni biologici;
- Identificazione dell'antigene virale (solo per DENV o ZIKV ) in campioni biologici
- Sieroconversione o incremento di 4 volte del titolo anticorpale per anticorpi specifici in campioni consecutivi (ad almeno 14 giorni l'uno dall'altro) e conferma mediante neutralizzazione. ;
- Identificazione di anticorpi di tipo IgM in un unico campione di siero e conferma con test di neutralizzazione.

# HEV

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
(30-80) 0-20	2-8 sett.	sì	3-6 sett.	sì	sì	alta nei pz a rischio*	0.2 - 20

\* In soggetti immunodepressi, epatopatici, gravide, anziani, bambini <2anni

## Trasmissione trasfusionale

Comune nelle aree endemiche (tasso 25-100%); documentata dal 2004 ma rara nei paesi industrializzati

## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Anamnesi	Screening	Trattamenti
Clinica Stile di vita (Geografia)	PCR	Frazionamento

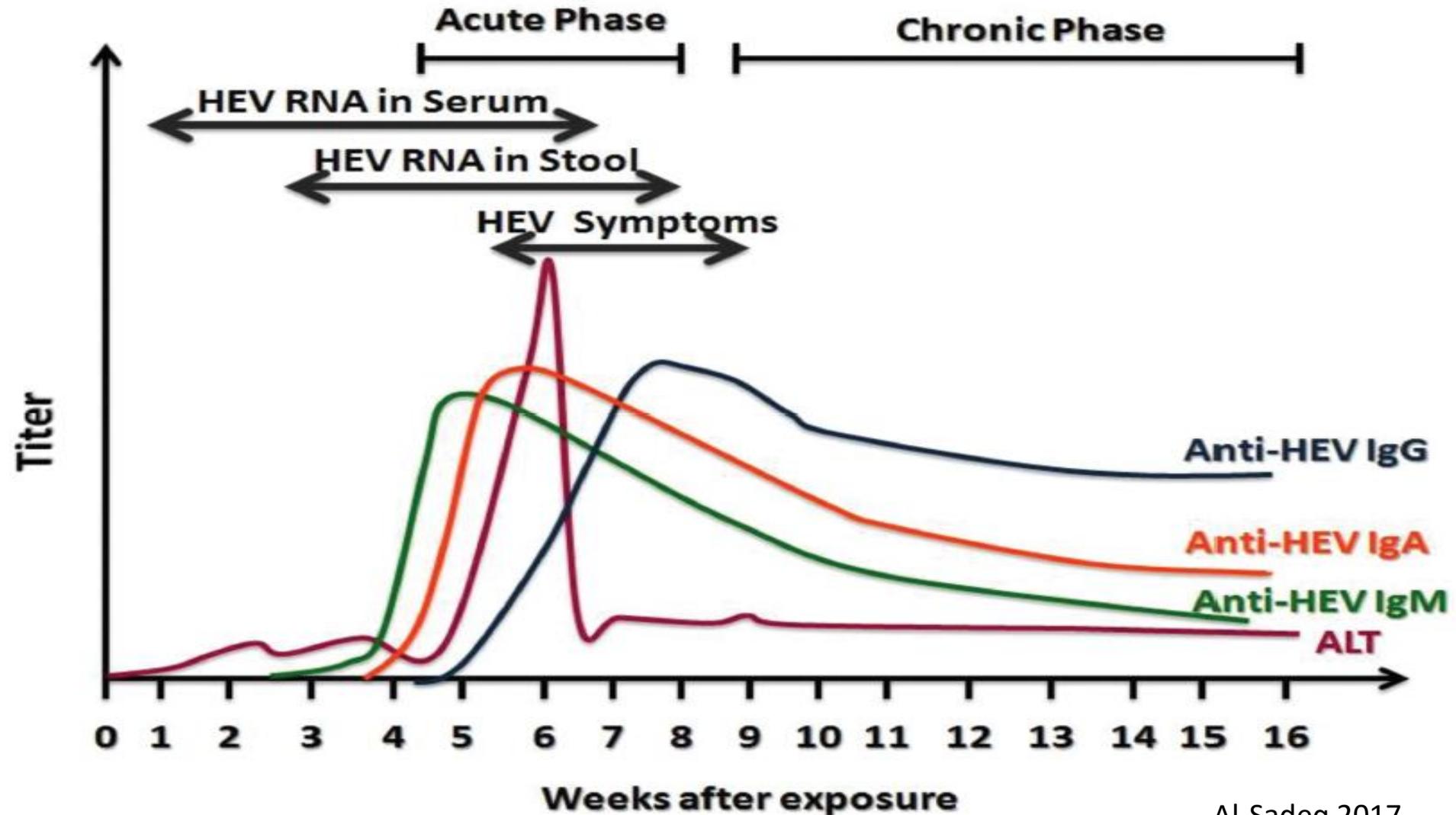


**Figatellu de  
Porc Nustrale  
(Cochon Noir)  
Disponibile l'hiver  
Uniquement**

# Clinica

Clinical Situation	HEV Infection Misdiagnosis
Subclinical infection; patient does not seek care	No diagnosis made
Symptomatic infection; practitioner does not consider HEV infection	Non-HEV diagnosis
Indistinguishable acute HEV infection	Acute hepatitis, cause unknown Chronic liver disease (in a patient with known chronic liver disease) Flare of disease in a patient with chronic autoimmune hepatitis <sup>27</sup> Acute liver injury <sup>26</sup> Liver injury from a drug etiology <sup>28</sup>
Chronic HEV infection	Chronic liver disease due to HBV or HCV Chronic liver disease due to HBV/HIV or HCV/HIV coinfection <sup>18</sup> Autoimmune hepatitis <sup>18</sup> Idiopathic hepatitis <sup>18</sup> Acute cryptogenic hepatitis <sup>18,21</sup> Acute cellular rejection
HEV-induced neuralgic amyotrophy	Neuralgic amyotrophy <sup>73</sup>
HEV-associated Guillain-Barre syndrome	Guillain-Barre syndrome, unknown etiology

# Diagnosi di laboratorio HEV



# Prioni

Prevalenza %	Incubazione	Infezione asintomatica	Fase ematica	Carrier cronico	Serbatoio umano	Morbilità nel ricevente	Mortalità %
< 0,1	decenni	sì	anni	sì	ipotizzato	Alta *	alta

\* Omozigoti MM129 PRNP

## Trasmissione trasfusionale

Cinque casi riportati dal 2004

## Possibilità di prevenzione trasfusionale

Anamnesi (Geografia)	Screening	Trattamenti (Leucodeplezione)

