



n. **7**

Quaderni della Società Italiana di
MEDICINA
TROPICALE
e SALUTE GLOBALE

SCHISTOSOMIASI: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE CLINICA IN ITALIA



Edito a cura della
Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)

ISBN 978-88-900025-8-8

Foto di copertina gentilmente fornita dal Dott. Marco Prato, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona;
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa



SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

PRESIDENTE

GUIDO CALLERI (TORINO)

VICE PRESIDENTI

MARIA JOSÉ CALDÉS PINILLA (FIRENZE)

DANIELE DE MENEGHI (TORINO)

SEGRETARIO

LUIGI BERTINATO (ROMA)

CONSIGLIO DIRETTIVO

MARCO ALBONICO (TORINO), LUCIANO ATTARD (BOLOGNA), MARIA JOSÉ CALDÉS PINILLA (FIRENZE), SILVIO CALIGARIS (BRESCIA), GUIDO CALLERI (TORINO), SUSANNA CAPONE (BRESCIA), AGNESE COMELLI (MILANO), ANGELA CORPOLONGO (ROMA), GIUSI DE IACO (BARI), DANIELE DE MENEGHI (TORINO), GIULIA GARDINI (BOLZANO), FEDERICO GOBBI (NEGRAR), MICHELE SPINICCI (FIRENZE), LINA TOMASONI (BRESCIA), LORENZO ZAMMARCHI (FIRENZE)

© SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

C/O DIPARTIMENTO DI MALATTIE INFETTIVE, ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ,
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. +39 06 49906102 - E MAIL: segreteria@simetweb.eu - www.SIMETWEB.EU/

COMPOSIZIONE E IMPAGINAZIONE: MARIA GRAZIA BEDETTI; ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ
E-MAIL: MARIAGRAZIA.BEDETTI@ISS.IT

ISBN 978-88-900025-8-8

TIPOGRAFIA: DE VITTORIA SRL, VIA ALVARI, 36 - 00155 ROMA - 2023



PREFAZIONE

È proprio in concomitanza con la Giornata Mondiale delle Malattie Tropicali Neglette (NTDs), il 30 gennaio, che la SIMET si accinge a pubblicare i frutti di un lavoro, durato circa due anni, di raccolta delle indicazioni per la gestione in Italia della strongiloidosi e della schistosomiasi, malattie neglette ai tropici, ma anche nel nostro Paese: la prima endemica da secoli, ma negli ultimi decenni diventata più rara e quindi più sconosciuta, la seconda tra le più importanti e più frequenti malattie tropicali di importazione.

Molte sono le iniziative che si stanno celebrando nel mondo per rendere un po' meno dimenticate le NTDs, ma ancora oggi anche in Italia esistono grossi problemi nella loro gestione.

Infatti gli accertamenti diagnostici per queste malattie sono a loro volta negletti: sono eseguiti in pochi laboratori in centri specializzati, facilmente accessibili solo a parte dei medici che si occupano di patologia di origine tropicale. Sono invece più difficilmente accessibili alla maggior parte dei sanitari, quali medici di base, centri periferici, centri clinici del terzo settore e del privato.

Molti di questi test diagnostici (strongiloidosi, cisticercosi, dengue, chikungunya, malattia di Chagas ed altri) non sono neppure inclusi nel "tariffario delle prestazioni specialistiche" e quindi non sono richiedibili a carico del Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Tenendo conto che molte delle NTDs sono asintomatiche in una fase della loro storia naturale, sarebbe inoltre necessario uno screening degli individui a rischio. Proprio la schistosomiasi è un esempio classico, poiché è spesso asintomatica, ma se non identificata e trattata può nei tempi lunghi provocare complicazioni come neoplasie vescicali, idronefrosi, anemia, fibrosi epatica, ostruzione intestinale, per cui dovrebbe essere ricercata in tutti coloro che provengono o hanno visitato aree endemiche. Anche la strongiloidosi decorre spesso asintomatica, ma può provocare forme severe ed anche fatali, di tipo settico, in individui immunodepressi o sottoposti a trattamenti immunosoppressivi, per cui lo screening dovrebbe essere esteso a tutti i pazienti a rischio.

Un secondo problema è la terapia. Oltre metà delle 20 NTDs sono malattie parassitarie, per le quali in Italia non è in commercio un farmaco utile.

Farmaci quali il praziquantel (farmaco di scelta nel trattamento della schistosomiasi), il benznidazolo, la dietilcarbamazina, l'eflornitina, la meglumina antimonioato, il melarsoprol, la miltefosina, la nitazoxanide, la primachina, la quinacrina, la suramina, il tiabendazolo, il triclabendazolo, pur inclusi nella lista dei "farmaci essenziali" dell'OMS, non sono in commercio né registrati in Italia. Possono essere acquistati all'estero e utilizzati fuori indicazione, ma i costi sono elevati e la complessità dell'importazione fa sì che sia alla portata solo di centri specializzati con un alto numero di pazienti. Inoltre il costo dei farmaci non è rimborsato dal SSN ma è a carico del cittadino: trattandosi di malattie assai spesso legate alla povertà, molti tra coloro che ne sono affetti non sono in grado di sostenere questi costi e la conseguenza è semplicemente che la cura non viene fatta. L'ivermectina, farmaco cardine del trattamento della strongiloidosi, è stata registrata in questo paese dopo lunga trattativa, ma non è rimborsata dal SSN (classe C), per cui è a carico del paziente, con identiche conseguenze.

In questo ambito sarebbe quindi necessario favorire la registrazione, l'importazione, e la distribuzione senza partecipazione alla spesa, di questi farmaci, che sono definiti orfani in quanto privi di spinte economiche alla commercializzazione.

Queste sostanziali impossibilità alla diagnosi ed alla cura rendono ancor più dimenticate queste malattie anche in Italia. Ne consegue una scarsa conoscenza da parte dei sanitari, nonostante l'incidenza ne sia in continuo aumento.

Di conseguenza il terzo problema su cui è necessario lavorare è la necessità di formazione specifica del personale sanitario sia territoriale che ospedaliero, e di informazione della popolazione appartenente ai gruppi a rischio.

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

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

In questo ambito si inseriscono questi due impegnativi lavori che riempiono un pesante vuoto di indicazioni alla gestione della strongiloidosi e della schistosomiasi. A Giulia Gardini, ad Agnese Comelli, a Lorenzo Zammarchi e ai due gruppi di lavoro va il ringraziamento di tutti coloro che hanno o avranno a lavorare su queste patologie.

SIMET esprime un ringraziamento particolare all'immediato “Past President”, Prof. Alessandro Bartoloni, per aver dato un contributo fondamentale alla ideazione, creazione e al coordinamento dei gruppi di lavoro SIMET sulle NTDs e per aver pazientemente lavorato per far sì che le raccomandazioni fossero frutto di una condivisione multidisciplinare. Questo è stato possibile soltanto coinvolgendo esperti nazionali e internazionali di diversa formazione e rappresentanti di numerose società scientifiche che sono chiamate a svolgere un ruolo fondamentale nella corretta gestione clinica dei soggetti affetti da queste patologie.

PROF. GUIDO CALLERI

PRESIDENTE, SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA TROPICALE E SALUTE GLOBALE (SIMET)

NOTE METODOLOGICHE

La Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET) ha identificato tra i suoi membri un panel esperti nella diagnosi e nella gestione clinica della schistosomiasi nei settori della parassitologia diagnostica, sanità pubblica, medicina tropicale e malattie infettive. Sono stati formati dei sottogruppi, ciascuno responsabile dello sviluppo di raccomandazioni e supporto di evidenze nelle aree specifiche della diagnosi, trattamento, follow-up e problemi associati agli immunocompromessi e altre popolazioni speciali (popolazione pediatrica, donne in gravidanza). Sono stati formulati dei quesiti clinici per ciascuno dei quali è stata effettuata dal gruppo referente una approfondita ricerca bibliografica nella letteratura internazionale avvalendosi principalmente del motore di ricerca Medline (principalmente in lingua inglese) nel periodo 2019-2022. Hanno inoltre contribuito alla realizzazione del documento altre società scientifiche quali il Comitato di studio della parassitologia (CoSP) dell'Associazione dei Microbiologi clinici Italiani (AMCLI), la Società Italiana di Parassitologia, la Società Italiana di Urologia (SIU), la Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Società Italiana di Gastroenterologia (SIGE), la Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), la Società Italiana di Ginecologia (SIGO) oltre ad altri esperti internazionali.

La validazione delle raccomandazioni è stata eseguita utilizzando la metodologia Delphi. Infatti, l'applicazione di tale metodo risulta particolarmente utile nel condurre, in modo strutturato ed efficiente, indagini su aspetti della clinica per i quali non vi siano chiare e univoche indicazioni derivate dalle evidenze scientifiche. È stato richiesto agli autori e a un numero selezionato di esperti in materia di valutare e assegnare un punteggio a ogni raccomandazione (scala Likert a nove punti). La procedura Delphi ha coinvolto quattordici esperti interni al SIMET e quattro esperti esterni che hanno collaborato allo sviluppo di dichiarazioni e hanno esaminato la sintesi delle evidenze.

Gli esperti esterni sono stati selezionati tra professionisti internazionali nel campo della schistosomiasi al fine di coprire diverse aree: produzione di policy, gestione clinica, competenza nel campo diagnostico radiologico e parassitologico.

È stata richiesta l'assegnazione di un punteggio a ogni raccomandazione dove 1 rappresentava il livello di accordo più basso e 9 il grado più alto. Dove il punteggio assegnato alla raccomandazione è risultato <9 è stato richiesto di fornire quale fosse la ragione del voto, di suggerire una modifica della raccomandazione e fornire una o più referenze bibliografiche a supporto della valutazione.

Dal punto di vista metodologico il questionario è stato riproposto su più round successivi al fine di raggiungere il consenso sulla raccomandazione. Tale consenso è stato raggiunto quando almeno il 70% delle risposte è rientrato nel range 7-9 sulla scala Likert a nove punti.

COORDINATORI

Dott.ssa Agnese Comelli
Prof. Lorenzo Zammarchi

PANEL SIMET

- Dott. **Gaetano Brindicci**, AOU Consorziiale Policlinico di Bari, UOC Malattie Infettive Universitaria, Bari
- Dott.ssa **Susanna Capone**, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia
- Dott.ssa **Agnese Comelli**, Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano
- Dott.ssa **Angela Corpolongo**, UOC Divisione di Malattie Infettive ad Elevata Intensità di Cura e Altamente Contagiose, Istituto Spallanzani, Roma
- Dott.ssa **Verena Crosato**, Università degli Studi di Brescia, Brescia
- Prof. **Federico Gobbi**, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona, e Università degli Studi di Brescia, Brescia
- Dott.ssa **Valentina Dianora Mangano**, Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa
- Dott.ssa **Rosalia Marrone**, Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP), Roma
- Dott.ssa **Maria Merelli**, Azienda Sanitaria Universitaria del Friuli Centrale, Udine
- Dott. **Marco Prato**, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona; Dipartimento di Ricerca Traslationale e Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa
- Dott.ssa **Carmen Maria Santoro**, AOU Consorziiale Policlinico di Bari, UOC Malattie Infettive Universitaria, Bari
- Dott. **Salvatore Scarso**, Centro Nazionale per la Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma; Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma
- Dott.ssa **Elisa Vanino**, U.O. Malattie Infettive, Ospedale “Santa Maria delle Croci”, AUSL Romagna, Ravenna
- Prof. **Lorenzo Zammarchi**, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze; SOD Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze

CON IL CONTRIBUTO E LA REVISIONE

Società Scientifiche

- Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Prof. **Spinello Antinori**, Prof. **Claudio Mastroianni**
- Comitato di studio della parassitologia (CoSP) dell’Associazione dei Microbiologi clinici Italiani (AMCLI), coordinatore Dott. **Annibale Raglio**
- Società Italiana di Parassitologia (SoIPa), Presidente Prof. **Fabrizio Bruschi**
- Società Italiana di Urologia (SIU), Prof. **Andrea Minervini**
- Società Italiana di Malattie Infettive Pediatriche (SITIP), Dott. **Daniele Donà**, Dott.ssa **Silvia Garazzino**
- Società Italiana di Pediatria (SIP), Prof.ssa **Luisa Galli**, Dott. **Andrea Lo Vecchio**
- Società Italiana di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva (SIGE), Prof. **Andrea Galli**, Dott. **Gabriele Dragoni**
- Società di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), Presidente Dott. **Claudio Cricelli**
- Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia (SIGO), Presidente Prof. **Nicola Colacurci**, Prof. **Enrico Ferrazzi**

Esperti internazionali

- Dott.ssa **Francesca Tamarozzi**, IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar, Verona
- Dott. **Joachim Richter**, Institute of International Health, Charité Universitätsmedizin, Corporate Member of Freie und Humboldt Universität Berlin and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany
- Dott. **Antonio Montresor**, Department of Control of Neglected Tropical Diseases, World Health Organization, Ginevra, Svizzera
- Dott.ssa **Valentina Marchese**, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia e Bernhard Nocht Institute for Tropical Medicine, Amburgo, Germania
- Dott.ssa **Annalisa Pieralli**, Ginecologia Oncologica Chirurgica, AOU Careggi, Firenze

CON IL PATROCINIO DI

Italian Network for Neglected Tropical Diseases (IN-NTD)

Istituto Nazionale per la promozione della salute delle popolazioni Migranti e per il contrasto delle malattie della Povertà (INMP)

Edito a cura della

Società Italiana di Medicina Tropicale e Salute Globale (SIMET)

SCHISTOSOMIASI: RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE CLINICA IN ITALIA

VERSIONE 1.0 - MARZO 2023

INTRODUZIONE	PAG. 1
DEFINIZIONI	PAG. 3
Schistosomiasi acuta	PAG. 3
Schistosomiasi cronica	PAG. 3
Schistosomiasi cronica attiva/pregressa	PAG. 3
SCHISTOSOMIASI EPATO-INTESTINALE	PAG. 4
SCHISTOSOMIASI URO-GENITALE	PAG. 4
SCHISTOSOMIASI ECTOPICA	PAG. 4
SCHISTOSOMIASI COMPLICATA	PAG. 4
RISPOSTA ADEGUATA ALLA TERAPIA	PAG. 4
TRATTAMENTO ADEGUATO	PAG. 4
SCREENING	PAG. 5
CHI DOVREBBE ESSERE SOTTOPOSTO A SCREENING?	PAG. 5
COME EFFETTUARE LO SCREENING?	PAG. 7
FLOW CHART SCREENING PER INFEZIONE DA SCHISTOSOMA	PAG. 9
DIAGNOSI CLINICA	PAG. 10
CRITERIO EPIDEMIOLOGICO	PAG. 10
Fattori di esposizione/attività a rischio	PAG. 10
SINTOMATOLOGIA SUGGESTIVA/CARATTERISTICA	PAG. 10
Manifestazioni iniziali	PAG. 10
Schistosomiasi cronica	PAG. 11
ESAMI BIOUMORALI UTILI	PAG. 12
COMORBIDITÀ	PAG. 13
DIAGNOSI DI LABORATORIO	PAG. 15
ESAMI PARASSITOLOGICI	PAG. 15
Esame microscopico delle feci	PAG. 15
Esame microscopico delle urine	PAG. 16
Esame microscopico di biopsie tissutali (principalmente rettale o vescicale)	PAG. 17
ESAMI DI RICERCA ANTIGENI	PAG. 17
ESAMI MOLECOLARI	PAG. 19
ESAMI SIEROLOGICI	PAG. 21
Immunocromatografia	PAG. 21
Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay	PAG. 21
Western Blot	PAG. 21
Emoagglutinazione	PAG. 22
DIAGNOSI STRUMENTALE	PAG. 25
ECOGRAFIA	PAG. 25
ALTRI ESAMI STRUMENTALI	PAG. 26
Cistoscopia	PAG. 26
Colposcopia	PAG. 26
Uro-tomografia computerizzata	PAG. 27
Esofagogastroduodenoscopia	PAG. 27
ACCERTAMENTI INVASIVI	PAG. 27
Biopsia vescicale	PAG. 27
Rectal snip	PAG. 27

TERAPIA	PAG. 28
CHI SOTTOPORRE A TRATTAMENTO?	PAG. 28
PRAZIQUANTEL	PAG. 28
Sindrome di Katayama	PAG. 28
Schistosomiasi cronica	PAG. 30
Trattamento delle forme neurologiche	PAG. 30
GESTIONE CLINICA PRE-TRATTAMENTO	PAG. 30
EFFETTI COLLATERALI PRAZIQUANTEL	PAG. 31
INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	PAG. 31
CONTROINDICAZIONI	PAG. 31
POPOLAZIONI SPECIALI	PAG. 31
Trattamento della donna gravida	PAG. 31
Trattamento della donna che allatta	PAG. 31
Trattamento in età pediatrica	PAG. 32
Trattamento nel paziente co-infetto con HIV	PAG. 32
Trattamento nel paziente co-infetto con HCV e HBV	PAG. 32
Trattamento nel paziente con Tubercolosi attiva o Infezione tubercolare latente	PAG. 33
TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE	PAG. 34
Ipertensione portale	PAG. 34
Neoplasia vescicale e uropatia ostruttiva	PAG. 34
Neuroschistosomiasi	PAG. 35
FOLLOW-UP	PAG. 37
ESAMI DI LABORATORIO PER IL FOLLOW-UP	PAG. 37
FOLLOW-UP STRUMENTALE	PAG. 39
PREVENZIONE E SORVEGLIANZA	PAG. 40
PREVENZIONE PER VIAGGIATORI DA AREA NON ENDEMICA	PAG. 40
NOTIFICA	PAG. 40
RISORSE ICONOGRAFICHE	PAG. 41
BIBLIOGRAFIA	PAG. 43

INTRODUZIONE

Schistosoma spp. è un trematode ampiamente diffuso a livello mondiale soprattutto in aree tropicali e sub tropicali. È responsabile di un ampio spettro di condizioni cliniche genericamente indicate con il nome di schistosomiasi o bilharziosi.

Si stima che nel mondo circa 780 milioni di persone siano a rischio di contrarre tale infezione, il 90% dei quali vive in Africa. L'infezione è inoltre endemica in alcune aree dell'America Latina e dell'Asia e recentemente sono stati segnalati casi autoctoni acquisiti nel Sud-Est della Spagna (Almeria) e in Corsica. La maggior parte delle infezioni comunque viene contratta in aree rurali dei Paesi tropicali dove gli standard sanitari di base non sono rispettati. Classicamente vengono distinte manifestazioni cliniche acute (dermatite da cercarie, febbre di Katayama) e croniche (schistosomiasi epato-intestinale e uro-genitale).

Esistono 6 principali specie patogene per l'uomo: *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. intercalatum*, *S. guineensis* e *S. mekongi* che causano la schistosomiasi epato-intestinale e *S. haematobium* responsabile della forma uro-genitale.

In aggiunta, è importante ricordare la presenza di ibridi tra diverse specie strettamente legate dal punto di vista filogenetico, come avviene tra *S. haematobium* e specie di *Schistosoma* zoonotiche. Abitanti e visitatori di aree endemiche possono venire infettati durante le attività agricole, domestiche, occupazionali e ricreative che prevedano immersioni anche parziali in specchi d'acqua dolce infestati da molluschi del genere *Bulinus* spp., *Biomphalaria* spp., *Oncomelania* spp., *Neotricula* spp. che agiscono da ospiti intermedi.

La trasmissione, infatti, avviene tramite la penetrazione della cute integra da parte delle larve di *Schistosoma* spp. rilasciate da parte dell'ospite intermedio. Quest'ultimo si infetta a causa della contaminazione dell'acqua da parte di feci o urine di soggetti con schistosomiasi che contengono le uova del parassita.

Nel corpo, le larve maturano in schistosomi adulti. I vermi adulti vivono nei vasi sanguigni dove le femmine rilasciano le uova. Alcune delle uova vengono eliminate tramite feci o urine, altre rimangono intrappolate nei tessuti del corpo, causando una reazione infiammatoria cronica e fibrosi che determinano danni progressivi agli organi (Fig.1).

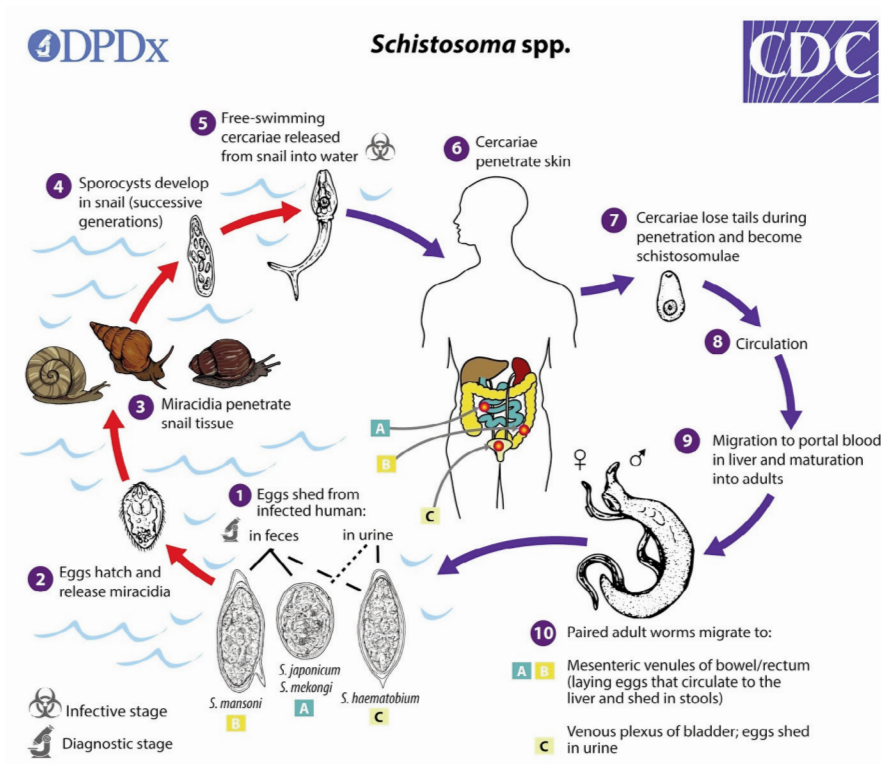


Figura 1 - Ciclo biologico di trasmissione di *Schistosoma* spp.

Fonte: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), disponibile al link <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>. Accesso il 28 gennaio 2022.

I sintomi della schistosomiasi sono causati principalmente dalla reazione infiammatoria alle uova deposte dagli esemplari femmina adulti dopo l'accoppiamento. La sede anatomica dove si localizzano le coppie vermi adulti (plesso venoso mesenterico superiore, inferiore pelvico e peri-vescicale) dipende principalmente dalla specie di *Schistosoma* coinvolto e determina il quadro clinico conseguente.

La schistosomiasi epato-intestinale può causare dolore addominale, diarrea ed emissione di sangue nelle feci. Nelle fasi avanzate di malattia possono comparire fibrosi epatica, ipertensione portale, epatomegalia e splenomegalia.

Il segno classico della schistosomiasi uro-genitale è l'ematuria. Fibrosi della vescica e degli ureteri e il danno renale sono talvolta riscontrati nei casi avanzati. Il cancro alla vescica è un'altra possibile complicazione tardiva. La schistosomiasi uro-genitale può inoltre presentarsi con lesioni genitali, sanguinamento vaginale, dolore durante i rapporti sessuali e può anche avere altre conseguenze irreversibili a lungo termine, tra cui l'infertilità (sia per l'uomo che per la donna).

In letteratura viene in realtà riportata la presenza di uova di *Schistosoma* spp., seppur raramente, in altri organi al di fuori del tratto uro-genitale ed epato-intestinale: rivestono particolare importanza la neuroschistosomiasi e la schistosomiasi polmonare.

In un contesto di continui flussi migratori ed espansione del turismo in aree tropicali e sub-tropicali è importante che anche nel nostro Paese i medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e gli operatori sanitari afferenti ad altre specialità mediche e chirurgiche siano a conoscenza dell'esistenza di questa patologia e dei potenziali segni e sintomi secondari all'infezione.

In un programma di screening eseguito su una popolazione di oltre 300 soggetti migranti da Paesi appartenenti all'Africa sub-Sahariana, il 21% è risultato positivo ad almeno un test (1).

In letteratura sono riportati tassi di prevalenza di infezione cronica da *Schistosoma* spp. in popolazioni migranti asintomatici provenienti dall'Africa Sub-Sahariana del 6-40% utilizzando varie metodiche (sierologia, test antigenici o microscopia) (2-6).

Tra i migranti con diagnosi accertata o probabile, tra il 33-74% possono presentare segni o sintomi di infezione cronica o mostrare già lesioni ecografiche a livello di fegato o vescica (7-9).

Inoltre, lo screening per la schistosomiasi nei migranti, indipendentemente dai sintomi è indicato nelle principali linee guida nazionali ed internazionali (10-14) e la conoscenza delle caratteristiche principali di tale infezione risulta fondamentale per riconoscere tempestivamente segni e sintomi e quindi garantire una diagnosi quanto più tempestiva di una malattia con conseguenze potenzialmente gravi.

DEFINIZIONI

SCHISTOSOMIASI ACUTA/CRONICA

È molto difficile classificare precisamente le entità patologiche schistosomiasi acuta (SA) e schistosomiasi cronica (SC) sia dal punto di vista temporale, che fisiopatogenetico. Alcuni autori definiscono la SA come una patologia insorta entro i 90 giorni dal momento dell'infezione (contatto con acqua dolce contaminata), altri autori pongono questo limite a 120 giorni. La SA inoltre viene diagnosticata quasi esclusivamente in pazienti residenti in aree non endemiche dopo un soggiorno in area endemica, e spesso soltanto dopo la prima infezione. Soltanto in caso di infezione da *S. japonicum* sono riportati casi di SA anche dopo le infezioni successive. Nelle aree endemiche la SA non viene praticamente mai diagnosticata.

Schistosomiasi acuta

La SA comprende la dermatite da cercarie e la febbre o sindrome di Katayama (SK).

La dermatite da cercarie si definisce come una eruzione cutanea maculo-papulare pruriginosa che compare immediatamente o entro 72 ore dal contatto con acqua dolce in un'area endemica per *Schistosoma* spp.

La SK può essere definita come segue:

- **POSSIBILE.** Insorgenza di uno o più dei seguenti sintomi: febbre, tosse, sintomi gastro-intestinali, epatosplenomegalia e *rash* orticarioide in soggetti con storia di soggiorno in paesi endemici negli ultimi 3 mesi in particolare se, durante tale permanenza vi è storia di contatto con acqua dolce.
- **PROBABILE.** SK possibile associata a positività della sierologia per *Schistosoma* spp. e/o ad ipereosinofilia e/o presenza di noduli e aree a vetro smerigliato all'Rx o alla TC torace.
- **ACCERTATA.** SK probabile associata a uno dei seguenti esami di laboratorio:
 - presenza di uova in campione di feci, urine o da biopsia;
 - *Polymerase Chain Reaction* (PCR) su siero positiva per DNA di *Schistosoma* spp.;
 - positività dell'Antigene Anodico Circolante (CAA) su siero o urine;
 - sieroconversione documentata per *Schistosoma* spp. (passaggio da test negativo in fase precoce a test positivo nelle settimane seguenti).

Schistosomiasi cronica

La schistosomiasi viene definita come cronica dopo circa 3 mesi dall'avvenuto contatto con acqua dolce contaminata. Può essere o meno preceduta da sintomi di SA. Il limite dei 3 mesi è legato al tempo di maturazione delle schistosomule a vermi adulti: si presuppone, infatti, che a 3 mesi dall'infezione tutte le schistosomule siano maturate a vermi adulti. In circa il 40% dei casi la schistosomiasi cronica è asintomatica e può venire dunque diagnosticata soltanto tramite screening dei soggetti a rischio.

La SC può essere definita come segue:

- **POSSIBILE.** Presenza di uno o più dei seguenti quadri clinici. Per la forma uro-genitale (*S. haematobium*): ematuria, pseudopolipi vescicali, calcolosi renale, idroureteronefrosi, carcinoma vescicale, infertilità. Per la forma epato-intestinale (altre specie di *Schistosoma* diverse da *S. haematobium*): diarrea cronica infiammatoria, pseudopolipi intestinali, stenosi di colon o retto, fibrosi epatica periportale (di Symmers), ipertensione portale con le complicanze ad essa associate (per esempio splenomegalia e varici esofagee) in soggetti con soggiorno in paesi endemici in un periodo di tempo che sia almeno superiore a 3 mesi prima e in particolare se, durante tale permanenza vi è storia di contatto con acqua dolce.
- **PROBABILE.** Provenienza da area endemica e sierologia positiva;
- **ACCERTATA.** Presenza di uova in campione di feci, urine o da biopsia; PCR su siero, feci, urine e/o CAA su siero o urine positivi.

Schistosomiasi cronica attiva/pregressa

Non è semplice distinguere tra schistosomiasi cronica attiva e pregressa.

I vermi adulti possono sopravvivere nell'uomo fino a 40 anni, sebbene la vita media si aggiri tra i 3 e 10 anni. Gli esami parassitologici diretti, ovvero la ricerca di uova su feci e urine sono poco sensibili, mentre altri esami diretti maggiormente sensibili come la PCR e la ricerca del CAA su siero sono disponibili in pochi centri di riferimento. Gli esami sierologici possono risultare positivi per anni anche dopo trattamento efficace. Considerato ciò nel presente documento si utilizzano le seguenti definizioni:

Schistosomiasi cronica attiva accertata: presenza di positività dell'esame parassitologico su feci o urine o (ove disponibili) positività della PCR o CAA.

Schistosomiasi cronica meritevole di trattamento: diagnosi laboratoristica di schistosomiasi cronica anche solo su base sierologica (diagnosi probabile) senza storia documentata di trattamento.

Schistosomiasi cronica progressa: diagnosi di schistosomiasi cronica (anche con persistente positività della sierologia), storia documentata di trattamento (almeno una dose di praziquantel da 40mg/kg), negatività degli esami diretti (almeno esami parassitologici delle feci e delle urine) e assenza di segni o sintomi di malattia (eccetto quadro clinico imputabile a esiti irreversibili).

SCHISTOSOMIASI EPATO-INTESTINALE

Schistosomiasi cronica dovuta generalmente a *Schistosoma mansoni*, *Schistosoma japonicum* *Schistosoma intercalatum*, *Schistosoma guineensis* o *Schistosoma mekongi*. È dovuta alla reazione infiammatoria e fibrotica attorno alle uova che restano intrappolate all'interno dei tessuti del distretto epato-intestinale.

SCHISTOSOMIASI URO-GENITALE

Schistosomiasi cronica dovuta generalmente a *Schistosoma haematobium* e più raramente a ibridi di *S. haematobium* con *S. intercalatum* o *S. guineensis* o specie zoonotiche come *S. bovis*, *S. mattheei*, *S. margrebowei*, *S. leiperi*, *S. curassoni* e *S. kisumuensis*. È dovuta alla reazione infiammatoria e fibrotica attorno alle uova che restano intrappolate all'interno dei tessuti del distretto uro-genitale (20).

SCHISTOSOMIASI ECTOPICA

La schistosomiasi viene definita ectopica (SE) qualora venga riscontrata la presenza di uova di *Schistosoma* spp. al di fuori del tratto uro-genitale e epato-intestinale. La neuroschistosomiasi è la forma più frequente di SE e può avvenire sia durante la SA sia durante la SC. In letteratura viene in realtà riportata la presenza di uova di *Schistosoma*, seppur raramente, in molti organi: non va dimenticato che i vermi adulti possono migrare in qualsiasi distretto corporeo e deporre in loco uova a loro volta responsabili del quadro infiammatorio. Recentemente sono stati descritti casi di schistosomiasi cronica associati alla presenza di lesioni polmonari nodulari nel contesto delle quali sono state riscontrate uova di *Schistosoma* spp. all'esame bioptico (21). La diagnosi di SE avviene solitamente tramite biopsia e spesso risulta inaspettata.

SCHISTOSOMIASI COMPLICATA

Le manifestazioni patologiche della schistosomiasi sono in gran parte causate dalla risposta immunitaria dell'ospite a causa della presenza di uova. A seconda della localizzazione vi possono essere delle complicanze:

- **Schistosomiasi uro-genitale complicata:** schistosomiasi complicata da presenza di carcinoma delle vie urinarie o uropatia ostruttiva o insufficienza renale o infertilità (definita come assenza di concepimento dopo 12/24 mesi di rapporti mirati non protetti), o aborto o gravidanza ectopica, o la necessità di intervento chirurgico o altra procedura invasiva (es. *stenting* o resezione vescicale transuretrale come conseguenza di mancata risposta alla terapia medica), per cui la schistosomiasi è reputata la sola causa o la causa principale
- **Schistosomiasi epato-intestinale complicata:** schistosomiasi complicata da presenza di fibrosi periportale con varici gastriche ed esofagee o sanguinamento gastrointestinale o splenomegalia, per cui la schistosomiasi è stata reputata la sola causa o la causa principale

RISPOSTA ADEGUATA ALLA TERAPIA

In caso di schistosomiasi accertata senza lesioni d'organo: negativizzazione degli esami diretti (esame parassitologico delle feci e/o urine, CAA) a distanza del trattamento se positivi prima della terapia: esame parassitologico delle feci e/o urine a 2-3 mesi, CAA a 6 settimane

In caso di schistosomiasi accertata con lesioni della parete vescicale: negativizzazione degli esami diretti (esame parassitologico delle feci e/o urine, CAA, PCR) se positivi prima della terapia, eseguiti a distanza dal termine del trattamento (vedi sopra) e risoluzione delle lesioni della parete vescicale entro 6 mesi dal trattamento.

Negli altri casi possono essere indicativi di una risposta adeguata alla terapia la risoluzione della sintomatologia e la riduzione della conta degli eosinofili.

TRATTAMENTO ADEGUATO

Paziente con diagnosi di schistosomiasi (probabile o accertata) sottoposto ai regimi di trattamento attualmente raccomandati dalle linee guida internazionali (vedi capitolo TERAPIA).

SCREENING

CHI DOVREBBE ESSERE SOTTOPOSTO A SCREENING?

Recenti linee guida (LG) nazionali ed internazionali raccomandano lo screening per *Schistosoma* spp. nei migranti, anche asintomatici, di ogni età provenienti (nati/vissuti) da aree endemiche per schistosomiasi (10-14, 22, 23).

Unica eccezione sono i neonati/lattanti per i quali non è chiaro il beneficio dello screening a meno di confermata esposizione a rischio. Infatti, madri affette da schistosomiasi, trasmettono le IgG specifiche ai nascituri e la persistenza delle immunoglobuline materne nel sangue del bambino non è nota.

Facendo riferimento ai dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le principali aree endemiche per *Schistosoma* spp. sono le seguenti (per informazioni dettagliate si veda Tab.1, Fig. 2,3):

- Africa, principalmente l'area sub-Sahariana, Egitto;
- costa orientale del Brasile, Venezuela, Suriname e alcune isole dei Caraibi;
- Medio Oriente, alcune aree circoscritte della Cina e dell'Indonesia, Filippine, Laos, Cambogia.

Tabella 1 - Elenco dei Paesi endemici

Fonte: <https://www.iamat.org/world-schistosomiasis-risk-chart>. Accesso 03/2022

Benin	Guinea-Bissau	Ruanda
Botswana	Guinea Equatoriale	Sao Tome e Principe
Burkina Faso	Kenya	Senegal
Burundi	Liberia	Sierra Leone
Camerun	Libia*	Somalia
Costa d'Avorio	Madagascar	Sudafrica
Ciad	Malawi	Sudan
Congo	Mali	Sudan del Sud
Egitto	Mauritania	Swaziland
Eritrea	Mozambico	Tanzania
Etiopia	Namibia	Togo
Gabon	Niger	Uganda
Gambia	Nigeria	Zambia
Ghana	Repubblica Centrafricana	Zimbabwe
ASIA		
Arabia Saudita*	Indonesia	Siria*
Cina	Iraq*	Yemen
Cambogia	Laos	
Filippine	Oman*	
SUD AMERICA		
Brasile	Suriname*	
Santa Lucia (Caraibi)*	Venezuela	
* Stato della trasmissione differente all'interno delle diverse aree del Paese.		
Interruzione della trasmissione da confermare, non consigliato screening: Algeria, Antigua e Barbuda, Gibuti, Giappone, Giordania, Guadalupa, India, Iran, Libano, Malesia, Marocco, Martinica, Mauritius, Montserrat, Porto Rico, Repubblica Dominicana, Tailandia, Tunisia, Turchia.		
Recentemente è stata riportata la trasmissione in altri paesi e territori in precedenza non considerati (in soggetti asintomatici lo screening di solito non è raccomandato): Myanmar, Nepal e Pakistan in Asia, Corsica (Francia) e Almeria (Spagna sud-orientale) nell'Europa mediterranea (15-19).		

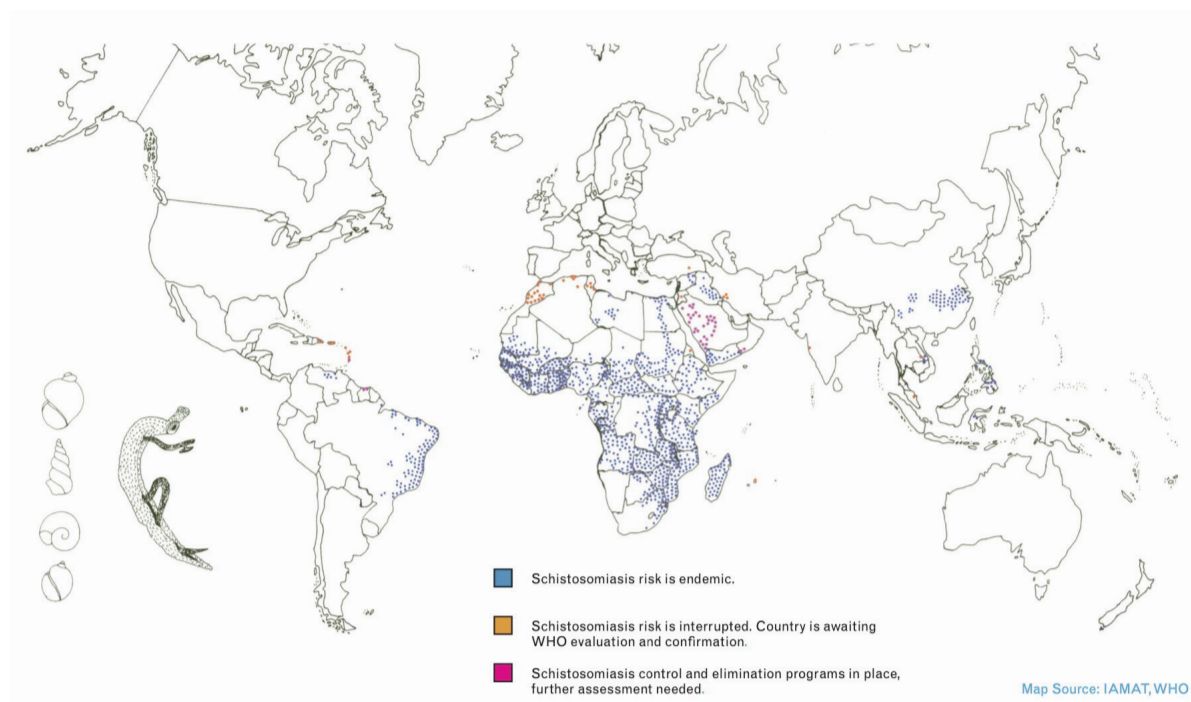


Figura 2 - Aree endemiche per Schistosomiasi

Fonte: IAMAT. World schistosomiasis risk chart 2020. Available from: <https://www.iamat.org/world-schistosomiasis-risk-chart>. Accesso 01 febbraio 2022.

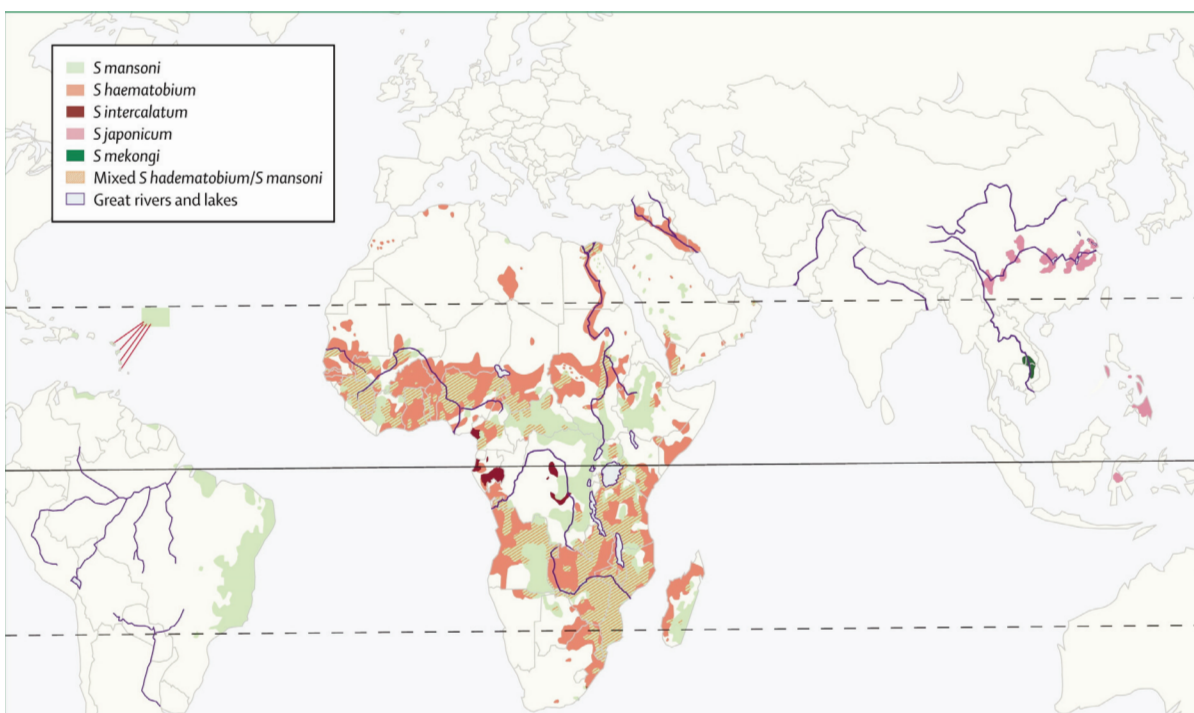


Figura 3 - Distribuzione geografica della Schistosomiasi in base alla specie

Fonte: Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. Lancet. 2006 Sept 23;368(9541):1106-18. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69440-3

È necessario comunque ricordare che negli ultimi anni la patologia è stata segnalata per la prima volta in aree precedentemente ritenute non endemiche. È il caso di Myanmar, Nepal e Pakistan per quanto riguarda l'Asia e Corsica e Spagna per quanto riguarda il bacino del Mediterraneo (15-19).

Le LG internazionali concordano nel suggerire protocolli di screening che vengano applicati in tempi brevi dopo l'arrivo nel paese di destinazione (10, 11, 13).

D'altra parte, in considerazione del predominante carattere cronico e progressivo dell'infezione da *Schistosoma* spp., tale approccio rischia di non identificare soggetti ad alto rischio che si trovino già da tempo sul territorio nazionale o che arrivino nel Paese di destinazione al di fuori dei canali ufficiali.

Le LG canadesi sono le uniche ad affrontare tale tema consigliando di sottoporre a screening tutti i soggetti nati e/o vissuti in aree del mondo in cui questi parassiti sono endemici indipendentemente dal tempo trascorso dal loro arrivo nel Paese di destinazione e affidando tale compito a qualsiasi medico che si trovi dinnanzi, durante la sua pratica clinica, a un soggetto con caratteristiche che lo rendano eleggibile allo screening per schistosomiasi.

Inoltre, come da LG dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC), anche i soggetti nati/provenienti da aree non endemiche che abbiano trascorso almeno 6 mesi in aree rurali di paesi endemici e confermino l'esposizione a fonti d'acqua potenzialmente contaminate da *Schistosoma* spp. sono eleggibili allo screening (24). Utilizzare come criterio di inclusione per l'accesso allo screening la storia di esposizione all'acqua dolce può essere rischioso a causa del rischio di *recall bias*, in particolare tra gli espatriati che vivono ai tropici per lunghi periodi (25).

Lo screening per *Schistosoma* spp. è particolarmente importante in soggetti affetti da epatopatia virale (HBV e HCV) e che siano provenienti (nati/vissuti) da aree endemiche.

Infatti è noto come la fibrosi portale secondaria a schistosomiasi epatica possa complicare la progressione delle epatopatie HBV o HCV relate (26, 27).

RACCOMANDAZIONI

Chi dovrebbe essere sottoposto a screening?

- Lo screening per schistosomiasi è consigliato in tutti i soggetti, anche asintomatici, nati o vissuti (per almeno 6 mesi) in paesi endemici (Tab. 1).
- Lo screening è consigliato anche in soggetti che, indipendentemente dalla loro origine (es. viaggiatori) abbiano visitato paesi endemici anche per brevi periodi e che non possano escludere l'esposizione a fonti d'acqua dolce potenzialmente contaminate da *Schistosoma* spp. (es. fiumi o laghi).

COME EFFETTUARE LO SCREENING?

In Europa, oltre agli European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (10), anche Italia (11) e UK (14) hanno pubblicato linee guida sullo screening dei migranti che riportano l'indicazione a utilizzare lo screening sierologico nei migranti provenienti dalle aree endemiche. A livello extra-europeo, la stessa indicazione viene posta dalle LG canadesi (13) e australiane (12).

Fanno eccezione le LG irlandesi (23) che propongono uno screening tramite test parassitologici (ricerca diretta di uova su materiale biologico) solo nei soggetti sintomatici e in particolare in coloro che presentino eosinofilia, che hanno vissuto o viaggiato in aree endemiche o che migrano da Africa sub-Sahariana o Sudest Asiatico.

Anche le LG statunitensi pubblicate dai CDC si discostano in parte da quanto supportato da altri Paesi. Infatti, oltre a concentrarsi prevalentemente sui soggetti migranti dall' Africa sub-Sahariana, consigliano come primo approccio il trattamento presuntivo con praziquantel (ove non già ricevuto in fase pre-arrivo) mentre riservano l'utilizzo dello screening sierologico solo negli individui per cui sussistano controindicazioni alla terapia antiparassitaria (nota ipersensibilità, bambini di età inferiore a 4 anni) o nel caso di indisponibilità del farmaco (22).

Le indicazioni dei CDC sono supportate da una analisi di costo-efficacia realizzata nel setting canadese che ha confrontato tre approcci: i) osservazione passiva in attesa di eventuale comparsa di sintomi (*watch and wait*), ii) screening sierologico e trattamento dei sieropositivi e iii) trattamento presuntivo.

L'analisi ha evidenziato che il trattamento presuntivo risulta avere un migliore rapporto di costo-efficacia rispetto alle due alternative sopracitate.

Precisamente questo risultato è vero quando ci riferiamo a una popolazione in cui la prevalenza di schistosomiasi si stima essere superiore a 2,1% (28) e in Italia gli studi a nostra disposizione confermano come la prevalenza di infezione (definita come test sierologico positivo) sia intorno al 6-20% (1,29,30). Uno studio di costo-efficacia simile a quello sopra citato è stato recentemente pubblicato in Italia. Tale studio dimostra che il trattamento presuntivo e lo screening sierologico sistematico dei soggetti provenienti da area endemica mostrano un profilo di costo-efficacia più favorevole rispetto alla diagnosi passiva nei soggetti sintomatici (attuale approccio in Italia). Più precisamente i risultati del modello suggeriscono che sia il trattamento presuntivo che lo screening sierologico sistematico siano convenienti rispetto alla strategia attuale e permettano un risparmio sui costi dopo 15 anni e 27 anni, rispettivamente (31).

D'altra parte, in Italia l'utilizzo della terapia presuntiva con praziquantel nei soggetti migranti da zona endemica, oltre a non essere raccomandata dalle LG nazionali, è ostacolato da vari fattori.

In primo luogo in Italia i percorsi di accoglienza dei migranti sono organizzati in maniera disomogenea all'interno del territorio nazionale il che non consente, allo stato attuale, di poter applicare in maniera strutturata un programma di screening.

In secondo luogo il praziquantel è un farmaco non registrato in Italia e ogni trattamento deve essere somministrato previo consenso del paziente dopo colloquio informativo da parte del personale medico, iter che chiaramente complica il suo utilizzo su larga scala.

Inoltre, essendo acquistabile solo dall'estero, la disponibilità di tale farmaco è ridotta sul territorio italiano e attualmente solo i centri di riferimento riescono ad approvvigionarsi regolarmente (importazione di medicinali ai sensi del D.M. 11/02/1997).

Tali elementi attualmente escludono l'utilizzo della terapia presuntiva come prima scelta nella gestione della schistosomiasi nei soggetti eleggibili in Italia.

Ai fini dello screening rimane quindi consigliato dalla maggior parte delle linee guida nazionali e internazionali l'utilizzo di tecniche sierologiche poiché dotate di elevata sensibilità e specificità, nonostante possano esserci reazioni crociate con altri elminti (in particolare cestodi e altri trematodi) tali da determinare falsa positività. Infatti, sebbene l'identificazione delle uova nelle feci e nelle urine sia il *gold standard* per confermare la presenza dei parassiti, per migliorare la sensibilità diagnostica dell'esame parassitologico sarebbe necessario raccogliere numerosi campioni di feci/urine, con un aumento generale dei costi e difficoltà logistiche soprattutto in una fase di screening.

Un recente studio sull'accuratezza di diversi test di screening per la schistosomiasi in soggetti provenienti dall'Africa sub-Sahariana ha confrontato la performance di tre metodiche sierologiche [ELISA, Western-blot (WB), e test immunocromatografico (ICT)] rispetto a uro/coproparassitologico (utilizzato nello studio come gold standard) e ricerca dell'antigene catodico circolante (CCA) su urine tramite test rapido con dipstick (32).

Come visibile dai risultati (Tab. 4 in sezione DIAGNOSI DI LABORATORIO), il test immunocromatografico IgG/IgM ha mostrato la migliore accuratezza come test diagnostico di screening in soggetti migranti provenienti dall'Africa (sensibilità: 96% (IC 95%; 91-99), specificità: 83% (IC 95%; 77-87).

La maggior parte dei test sierologici commerciali disponibili in Italia ed Europa si basano su vari tipi di antigeni di *S. mansoni* (eccetto un test Western-blot che utilizza antigeni di *S. mansoni* e *S. haematobium*, *Schistosoma* II LDBIO). Tuttavia le performance sulle due specie prevalentemente osservate (*S. mansoni* e *S. haematobium*) appaiono essere simili (32).

Al contrario, soprattutto per le specie asiatiche, *S. intercalatum*, *S. guineensis* e specie ibride è probabile una ridotta sensibilità dei test commerciali (33,34).

Nessuna delle linee guida internazionali si esprime in merito al tipo di test sierologico (formato e antigene utilizzato) consigliato come strumento di screening.

I test ELISA e ICT rimangono i più diffusi e possiedono una buona accuratezza diagnostica negli studi attualmente disponibili (30,35) facendo di queste due metodiche quelle più utilizzate nei programmi di screening.

Al fine di identificare precocemente soggetti che invece hanno già alla prima osservazione medica un quadro di malattia sintomatica si ritiene opportuno indagare la presenza di macroematuria nell'anamnesi patologica prossima e remota del soggetto nel caso provenga da aree endemiche per *S. haematobium*.

Altri sintomi o segni da indagare alla prima osservazione medica sono: dolore addominale di tipo colico, diarrea muco-ematica, epatosplenomegalia, presenza di varici, disuria, coliche renali, emospermia, sanguinamenti vaginali anomali, dolore durante i rapporti sessuali.

Per i soggetti che risultino positivi allo screening sierologico, oltre alla prescrizione della terapia specifica (v. sezione TERAPIA), sarà necessario prescrivere (v. algoritmo): esame uroparassitologico e coproparassitologico su tre campioni consecutivi raccolti in tre giorni diversi (si rimanda alla sezione Diagnosi per maggiori specifiche).

È consigliabile eseguire una ecografia dell'addome al fine di valutare il danno d'organo nei pazienti che:

- ad un approfondimento dell'anamnesi riferiscano sintomi sospetti per schistosomiasi cronica (vedi capitolo dedicato)
- presentino microematuria, epatosplenomegalia o altri segni sospetti per schistosomiasi cronica (vedi capitolo dedicato)
- presentino positività dell'esame parassitologico su feci o urine o (ove disponibili) positività di CAA o ricerca di DNA

Questo approccio è supportato da recenti studi che hanno dimostrato come lesioni ecografiche evidenti siano rare in soggetti asintomatici e in particolare quando non vi sia eliminazione urinaria o intestinale di uova (8,36).

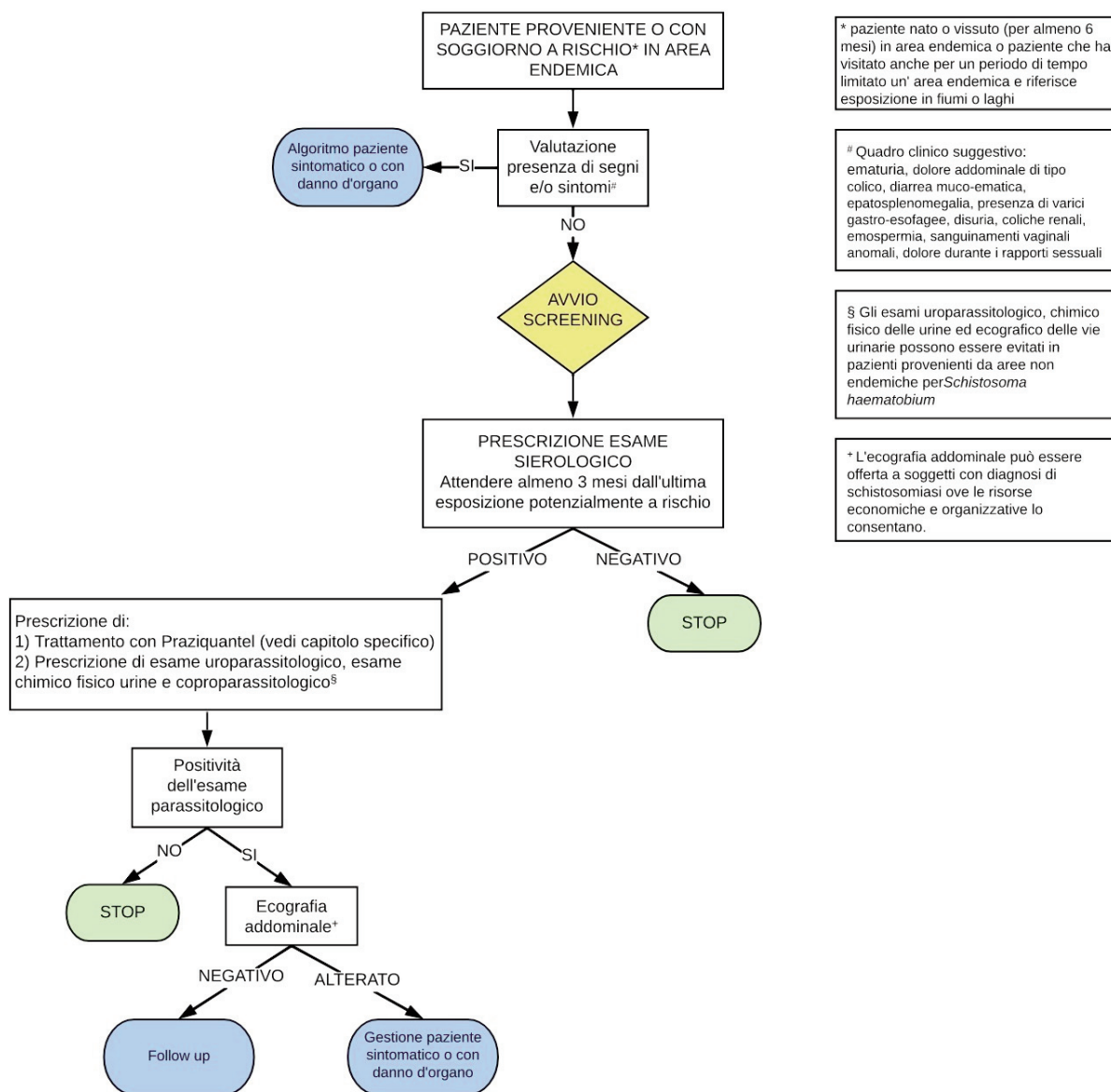
D'altra parte, dove le risorse economiche e organizzative lo consentano è possibile offrire l'ecografia a tutti i pazienti con diagnosi di schistosomiasi probabile o accertata, considerando il rischio di falsi negativi causati dalla bassa sensibilità dell'esame parassitologico, soprattutto se non eseguiti presso centri di riferimento.

RACCOMANDAZIONI

Come effettuare lo screening?

- I metodi sierologici presentano alta sensibilità e sono raccomandati a scopo di screening.
- I soggetti positivi al test sierologico devono essere indagati con metodiche dirette: esame parassitologico (feci, urine) e, ove disponibile, ricerca di DNA (feci, urine o sangue), CAA su siero.
- L'esecuzione dell'ecografia addominale è consigliata nei seguenti casi:
 - sintomi sospetti per SC;
 - presenza di microematuria, epatosplenomegalia o altri segni sospetti per SC;
 - positività dell'esame parassitologico su feci o urine oppure positività della ricerca di DNA.
- l'esecuzione dell'ecografia addominale può essere comunque offerta a soggetti con diagnosi di schistosomiasi ove le risorse economiche e organizzative lo consentano.

FLOW CHART SCREENING PER INFEZIONE DA SCHISTOSOMA



DIAGNOSI CLINICA

CRITERIO EPIDEMIOLOGICO

Distribuzione geografica

L'attuale distribuzione geografica conosciuta della schistosomiasi è riportata nelle figure 2 e 3 e tabelle 1 e 2. Il criterio epidemiologico è sicuramente molto importante per la diagnosi in quanto la patologia dovrebbe essere sospettata soprattutto in soggetti originari di un'area endemica o che l'abbiano visitata. Tuttavia, come riportato anche nella sezione epidemiologia, sono stati segnalati casi di infezione acquisita in aree precedentemente non ritenute endemiche, per cui, in presenza di un quadro clinico suggestivo, la diagnosi dovrebbe essere perseguita e approfondita anche in assenza di storia di esposizione in un'area notoriamente endemica.

Tabella 2 - Sintesi della distribuzione geografica della Schistosomiasi in base alla specie e alla forma clinica.

Adattato da WHO, disponibile al link. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schistosomiasis>

Forma clinica	Specie	Distribuzione geografica
Schistosomiasi epato-intestinale	<i>Schistosoma mansoni</i>	Africa, Medio-Oriente, Caraibi, Brasile, Venezuela e Suriname
	<i>Schistosoma japonicum</i>	Cina, Indonesia, Filippine, Myanmar
	<i>Schistosoma mekongi</i>	Cambogia, Laos, Myanmar
	<i>Schistosoma guineensis</i>	Africa Sud-Occidentale
	<i>Schistosoma intercalatum</i>	Repubblica Democratica del Congo
Schistosomiasi uro-genitale	<i>Schistosoma haematobium</i>	Africa, Medio Oriente, Corsica (Francia)

Fattori di esposizione/attività a rischio

La schistosomiasi si contrae tramite il contatto con acque dolci (fiumi o laghi) contaminate, a seguito della penetrazione nella cute delle larve (cercarie), rilasciate dai molluschi.

Nelle regioni endemiche la malattia ha un'incidenza maggiore nei soggetti giovani e di sesso maschile, dediti all'agricoltura e alla pesca e, quindi, più esposti al contatto con le acque dolci contaminate.

Anche coloro che hanno frequenti contatti con l'acqua dolce per attività ludiche come nuotare o giocare come nel caso dei bambini, oppure per igiene personale o per svolgere mansioni domestiche come lavare i panni, come nel caso delle donne, sono a rischio di contrarre la schistosomiasi (37,38).

SINTOMATOLOGIA SUGGERITIVA/CARATTERISTICA

Manifestazioni iniziali

Dermatite da cercarie: eruzione cutanea maculo-papulare pruriginosa nel punto di ingresso delle cercarie, si verifica generalmente entro le prime ore dopo contatto con acqua contaminata (massimo entro 72 ore) ma non viene sempre riportata dal soggetto. L'eruzione cutanea pruriginosa è tipicamente limitata alla superficie corporea immersa. Tale manifestazione può essere dovuta anche ad altri parassiti (schistosomi aviari come quelli del genere *Trichobilharzia* spp. o altri schistosomi zoonotici). Il prurito, sempre associato a eruzione cutanea è autolimitante ma in rari casi può perdurare anche alcune settimane. La diagnosi spesso si basa sulla raccolta dell'anamnesi mentre è difficile avere una conferma laboratoristica.

Sindrome da invasione precoce, o febbre di Katayama, compare 3-12 settimane dopo l'infestazione. Può manifestarsi con febbre, cefalea, mialgie, sudorazioni, tosse asmatiforme, rash orticarioidi e dolori addominali associati ad eosinofilia. Talora anche epatosplenomegalia, addensamenti polmonari nodulari, adenopatie, edemi al volto e grave compromissione dello stato generale. La sintomatologia può differire in base alla specie di schistosoma responsabile dell'infezione (Tab. 3) (39). Quasi sempre è presente ipereosinofilia. È verosimilmente causata da una reazione immuno-mediata alla migrazione di larve e/o di vermi adulti. L'ipotesi secondo cui sarebbe causata dalla risposta immunitaria alla prima deposizione di uova pare invece meno

avvalorata, in quanto recenti studi sperimentali hanno evidenziato la presenza di un quadro clinico riferibile a SK anche dopo l'infezione con cercarie di solo sesso maschile, in assenza quindi di produzione di uova (4-42).

Tabella 3 - Segni e sintomi principali osservati durante la fase acuta dell'infezione da schistosoma in base alla specie responsabile. Adattata da Jauréguiberry S et al Clin. Microbiol. Infect. 2010

Segni e sintomi (%)	<i>S. mansoni</i>	<i>S. haematobium</i>
Febbre	54-100	93-94
Dolore addominale	33-93	0
Tosse secca	17-91	44-86
Cefalea	33-87	31-93
Diarrea	25-81	14
Epatomegalia	17-75	0-25
Mialgie	50-74	14-69
Dolore cervicale	64	71
Orticaria	8-17	13-57

Schistosomiasi cronica

La fase di stato o di malattia cronica si manifesta da alcune settimane a diversi anni dopo l'infezione. Le manifestazioni possono variare a seconda della specie in causa e sono dovute alla deposizione delle uova da parte del parassita adulto.

Malattia epato-intestinale: determinata dalla risposta immunitaria di tipo granulomatoso, evocata dagli antigeni prodotti dalle uova imprigionate nei tessuti del tratto intestinale e nel fegato. Generalmente paucisintomatica. Quando presenti, i sintomi prevalenti sono dolore addominale di tipo colico e diarrea muco-ematica (43).

A livello della mucosa intestinale, l'infiammazione cronica e la successiva sostituzione fibrotica possono determinare la formazione di retrazioni, aderenze, calcificazioni, poliposi colica, con un quadro di stipsi e ostruzione intestinale. In seguito allo sviluppo di edema, ulcerazioni della parete e fibrosi, può causare una enteropatia protido-disperdente con astenia e ritardo nello sviluppo, prevalentemente nei bambini.

In circa il 20% dei soggetti, nell'arco di 5-15 anni, a livello epatico l'infezione induce un processo di fibrosi epatica periportale pre-sinusoidale ("fibrosi di Symmers") con comparsa delle complicanze dell'ipertensione portale (splenomegalia e varici esofagee) (43). La funzionalità epatica è generalmente conservata fino alle fasi più avanzate di malattia, ove vi può essere la presenza di versamento ascitico, scompenso epatico. L'evoluzione della fibrosi epatica è più frequente e rapida in caso di infezione da *S. japonicum* e *S. mekongi* (44,45). La coinfezione con HBV o HCV è associata ad un più rapido deterioramento della funzionalità epatica e alla possibile evoluzione a cirrosi (46). Contribuiscono ad accelerare il deterioramento del quadro epatico l'abuso di alcol etilico, esposizione a veleni organici o aflatoxina, deficit nutrizionali (47,48).

Malattia genito-urinaria: le manifestazioni cliniche più frequenti del coinvolgimento del tratto urinario sono: ematuria ricorrente (in genere è il primo segno dopo 10-12 settimane dall'infezione), disuria, dolori lombari e addomino-perineali (43,49). A livello della mucosa vescicale, organo maggiormente colpito, possono comparire ulcerazioni, ispessimenti, pseudopolipi sessili o pedunculati, e fenomeni di cicatrizzazione e calcificazione e livello della parete vescicale. Anche nella fase precoce dell'infezione si può assistere all'insorgenza di idroureteronefrosi secondaria a lesioni mucosali che coinvolgono gli orifizi ureterali.

Nelle fasi più tardive vi può essere la formazione di granulomi nella mucosa ureterale, con conseguente idroureteronefrosi e insufficienza renale cronica. Quest'ultima può inoltre essere causata anche dall'insorgenza di sindrome nefrosica secondaria glomerulopatia descritta più frequentemente con infezione da *S. mansoni* e meno frequentemente per *S. haematobium* (49,50). Un'ulteriore complicanza a lungo termine dell'infezione da *S. haematobium* è rappresentata dal carcinoma della vescica, che generalmente ha un istotipo a cellule squamose (51,52).

Altre manifestazioni tardive possono essere: proteinuria, litiasi vescicale e coliche renali. Sono frequenti le infezioni delle vie urinarie secondarie.

La schistosomiasi genitale colpisce sia il sesso femminile (schistosomiasi genitale femminile o *female genital schistosomiasis*, FGS) che quello maschile.

Il deposito di uova vitali, non vitali o calcifiche negli epiteli del tratto genitale femminile inferiore determina una risposta infiammatoria tissutale cronica responsabile dei cambiamenti epiteliali tipici della schistosomiasi genitale femminile dovuti a la formazione di granulomi che si manifestano con aspetto a chiazze color sabbia (“*sandy patches*”) o con papule rilevate e a neoangiogenesi che determina un aspetto mosaiciforme delle mucose coinvolte e aumento della friabilità delle stesse (vedi RISORSE ICONOGRAFICHE). Vagina, cervice e talvolta vulva possono essere coinvolte separatamente o in modo sincrono in qualsiasi età della vita.

I cambiamenti patologici mucosali caratteristici della FGS sono responsabili di un quadro variabile di manifestazioni cliniche aspecifiche quali leucorrea con prurito, sanguinamenti spontanei o post-coitali, lesioni ipertrofiche, ulcerative o fistolose del tratto riproduttivo, presenza di dolore addominale cronico e disturbi mestruali (53). La mancata diagnosi della patologia e il conseguente mancato trattamento è associato a complicanze a breve e a lungo termine come l’incremento di rischio di acquisizione di patologie sessualmente trasmissibili o patologia infiammatoria pelvica cronica con conseguente infertilità primaria o secondaria per abortività, o gravidanza ectopica, complicanze nel parto e basso peso alla nascita (54-60).

Anche nel maschio può causare lesioni granulomatose e conseguente fibrosi o lesioni ostruttive ad ogni livello del sistema genitale e vascolare locale (da valutare in diagnosi differenziale con tubercolosi urogenitale). I quadri clinici più comuni sono prostatiti, orchiti, presenza di emospermia, disfunzione erettile, idrocele, fimosi e oligo o azospermia con conseguente infertilità o subfertilità (61-63).

Altre possibili manifestazioni possono riguardare:

- *Polmoni*: in tutte le fasi della malattia. I noduli sono generalmente asintomatici. Nelle forme complicate di schistosomiasi epato-splenica, nella fase tardiva, può essere presente ipertensione polmonare. Quest’ultima è dovuta a meccanismi patogenetici complessi tra cui l’embolizzazione di uova provenienti dalle vene mesenteriche che raggiungono il polmone tramite circoli collaterali e rimodellamento vascolare (21,64,65).
- *Milza*: frequente riscontro di splenomegalia e milza a cielo stellato (noduli di emosiderina e depositi di calcio chiamati corpi di Gamna Gandy, non specifici solo per infezione da *Schistosoma*, possono infatti essere riscontrati in soggetti con ipertensione portale da altre cause o con anemia falciforme).
- *Sistema nervoso*: le uova sono rilasciate in sito da vermi adulti e possono localizzarsi sia a livello del sistema nervoso centrale sia di quello periferico.

Un altro segno comune, anche se estremamente aspecifico, è l’anemia. Questa è principalmente dovuta a infiammazione cronica, deficit marziale secondario a stitico ematico a livello intestinale e urinario, sequestro splenico in soggetti con schistosomiasi epatosplenica e emolisi a genesi autoimmune (37,66). Può avere effetti particolarmente gravi durante la gravidanza (67). Nonostante i soggetti provenienti da area endemica per schistosomiasi possano avere numerose altre cause di anemia (ad es. malnutrizione, anemie emolitiche congenite, altre parassitosi intestinali) rimane indicato escludere un possibile contributo da parte di una schistosomiasi cronica.

ESAMI BIOUMORALI UTILI

Eosinofilia: ampie casistiche di pazienti osservati in area non endemica mostrano che essa è presente in percentuali variabili a seconda del *cut-off* utilizzato per la sua definizione. In un recente studio, su 845 pazienti l’eosinofilia ($>0.4 \times 10^9$ cellule/L) è stata riscontrata nel 42% dei soggetti (68). In una casistica osservata nel centro di Negrar, Verona su 272 pazienti l’eosinofilia ($>0.3 \times 10^9$ cellule/L) veniva rilevata nel 48% dei pazienti (8). In una casistica multicentrica di pazienti con schistosomiasi uro-genitale su 166 pazienti, il 52% presentava eosinofili al di sopra di 0.3×10^9 cellule/L (3). In una casistica pediatrica osservata in Spagna la prevalenza dell’eosinofilia ($>0.45 \times 10^9$ cellule/L) era del 29% su un campione di 76 soggetti (69). Va ricordato che l’eosinofilia può essere dovuta a infezioni elmintiche concomitanti (8,69).

Aumento IgE totali: nella coorte osservata presso il centro di Negrar, su 272 pazienti il 64% presentava IgE >120 IU/mL (8). In una casistica pediatrica l’aumento delle IgE (>100 IU/mL) è invece stato riscontrato nel 22% dei 171 soggetti osservati (69). Come per l’eosinofilia, gli elevati livelli di IgE tot nei migranti potrebbero essere correlati anche a infezioni parassitarie concomitanti (8,69).

Calprotectina e sangue occulto nelle feci (SOF): entrambi i test hanno dimostrato una correlazione con la gravità dell’infezione intestinale da schistosoma. Alcuni studi hanno mostrato una correlazione tra calprotectina e intensità dell’infezione da *S. mansoni* mentre invece il SOF può essere utile nel valutare la morbilità associata alla schistosomiasi. Entrambi i markers sembrano diminuire dopo trattamento con praziquantel (70,71).

Microematuria (5-10 eritrociti per campo) e **Proteinuria** (≥ 300 mg/dl): in aree ad elevata endemia per schistosomiasi, microematuria e proteinuria possono essere considerati validi markers di morbilità. La proteinuria è maggiormente indicativa di alterazione severa del tratto urinario superiore (72-74).

RACCOMANDAZIONI**Quando sospettare una schistosomiasi acuta (Sindrome di Katayama)?**

- La diagnosi di schistosomiasi acuta dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti che presentino il criterio epidemiologico (soggiorno in paesi endemici negli ultimi 3 mesi e riferito, o non escludibile, contatto con acqua dolce) e l'insorgenza di uno o più tra i seguenti:
 - a) comparsa dei seguenti segni e/o sintomi, anche se non specifici: febbre notturna, cefalea, tosse non produttiva, sudorazioni, astenia, sintomi gastro-intestinali, epatosplenomegalia, *rash* orticarioide, dolore cervicale.
 - b) eosinofilia.

Quando sospettare una schistosomiasi cronica?

- La diagnosi di schistosomiasi cronica dovrebbe essere presa in considerazione nei soggetti che presentino il criterio epidemiologico (viaggi o provenienza da area endemica) ed almeno uno tra a) eosinofilia, b) manifestazioni, anche aspecifiche, a carico dell'apparato gastroenterico (come addominalgia, diarrea, epato e/o splenomegalia), c) manifestazioni, anche aspecifiche, a carico dell'apparato uro-genitale (come ematuria, disuria, dolori lombari, perdite vaginali, emospermia).

COMORBIDITÀ

La schistosomiasi può verificarsi in associazione ad altre malattie infettive e può influenzare l'interazione tra l'ospite e gli agenti patogeni a seguito della down-regulation della risposta immune di tipo T-helper 1 associata al controllo delle infezioni virali o da protozoi (37). Inoltre, alcuni studi hanno mostrato come la schistosomiasi possa incrementare la gravità di altre infezioni batteriche, protozoarie ed elmintiche acquisite successivamente (75).

Di seguito alcuni esempi di tali co-infezioni:

- **HIV e schistosomiasi genitale femminile**

La schistosomiasi urogenitale può essere considerata un fattore di rischio per l'infezione da HIV specialmente nelle donne (53).

La revisione sistematica condotta da *Patel et al.*, mostra un'associazione significativa tra FGS e rischio di contrarre l'infezione da HIV (76). Ciò avverrebbe in quanto l'infiammazione, la neovascolarizzazione e l'erosione cervicale e vaginale, rendono l'epitelio friabile e sanguinante, facilitando la trasmissione del virus durante i rapporti sessuali.

Alla diagnosi di schistosomiasi è raccomandato eseguire lo screening per HIV.

- **Malaria e schistosomiasi**

Alcuni studi hanno riportato un effetto protettivo della schistosomiasi rispetto all'infezione da *Plasmodium* spp. con aumento della risposta immune in particolare nel caso della schistosomiasi da *S. haematobium* (77,78). Altri studi, invece, hanno rilevato nelle persone con schistosomiasi, in particolare da *S. mansoni*, una più elevata suscettibilità alla malaria, una maggiore prevalenza di malaria, anemia e complicanze soprattutto nei bambini (79,80). Tale effetto sembrerebbe mediato dal fatto che gli sporozoi di *Plasmodium* spp. attraverserebbero un ambiente epatico immunologicamente alterato dalla presenza di granulomi dovuti alle uova dei parassiti.

- **Epatiti virali (HBV e HCV) e schistosomiasi**

La coinfezione schistosomiasi ed epatite B e/o epatite C è segnalata in molti paesi dove la schistosomiasi è endemica (27,46,81). In Egitto, la prevalenza di schistosomiasi in pazienti con epatite C è circa il 50% mentre nei pazienti con infezione da HBV varia dal 19.6-33% (27,46). In Cina, invece, uno studio riporta un tasso di positività ad HBsAg del 58.4% di soggetti con schistosomiasi epato-intestinale (81). Nelle persone con coinfezione da HCV e/o HBV e schistosomiasi, il decorso clinico della malattia è più grave rispetto a chi ha una sola infezione con maggior rischio di evoluzione in cirrosi, carcinoma epatico e con più elevata mortalità (27,46,81,82). Inoltre, alcuni studi hanno rilevato un prolungamento dello stato di portatore nei coinfeziti *Schistosoma*/epatite B, mentre nei soggetti con coinfezione *Schistosoma*/epatite C è stata riscontrata una ridotta risoluzione spontanea dell'infezione e una più precoce insorgenza di fibrosi (27). Lo studio di *Zhang et al* ha mostrato una prevalenza di infezione da HBV maggiore nei soggetti con schistosomiasi (8.27%) rispetto a un gruppo di pazienti residente della stessa area (83). Secondo altri studi i soggetti con schistosomiasi cronica hanno avuto un maggior rischio di contrarre l'epatite B e C a seguito dell'uso di siringhe non sterili durante campagne di trattamento antiparassitario di massa quando questo veniva effettuato per via parenterale, oppure a causa di trasfusioni di emocomponenti o in seguito ad interventi chirurgici ed endoscopici (84,85). Al momento della diagnosi di schistosomiasi è raccomandato eseguire lo screening sierologico per HBV, HCV e HAV (quest'ultimo per valutare l'indicazione alla vaccinazione in caso di patologia epatica avanzata).

- **HPV e schistosomiasi**
Lo studio di *Rafferty et al.* ipotizza che l'infiammazione cronica legata alla deposizione delle uova di *S. haematobium* nella FGS, contribuisca alla patogenesi del cancro della cervice uterina (86). La distruzione dell'epitelio e le modificazioni a livello locale delle citochine pro-infiammatorie potrebbero promuovere la trascrizione e la persistenza dell'HPV, aumentando gli effetti carcinogeni del virus sulla cervice uterina determinando una progressione delle lesioni cervicali (60,87).
- **HTLV-1 e schistosomiasi**
In uno studio condotto in Brasile è stata osservata una significativa associazione tra infezione da *S. mansoni* e HTLV-1 (88). Inoltre, dallo stesso gruppo, è stato riportato un maggior rischio di fallimento terapeutico di praziquantel nei pazienti co-infetti con HTLV-1(89).
- **Salmonella e schistosomiasi**
In tutte le forme di schistosomiasi è frequente l'associazione con la salmonellosi cronica (ripetuti episodi batteriemicici per liberazione delle salmonelle localizzate nel falso tubo intestinale dei vermi adulti) (90-92). Tale coinfezione è descritta particolarmente nei Paesi dove tali infezioni sono endemiche. Le lesioni fibrotiche secondarie all'infezione da *Schistosoma* spp. risultano in potenziali foci di infezione da *Salmonella* spp., inoltre l'infezione parassitaria riduce la funzionalità del sistema immunitario rendendolo meno in grado di eliminare l'infezione. Nello stato di coinfezione, data la relativa protezione che il parassita fornisce a *Salmonella* spp., l'efficacia della terapia antibiotica può essere incompleta con il rischio potenziale di favorire l'insorgenza di resistenza agli antibiotici impiegati. Dal punto di vista pratico è necessario valutare questa coinfezione in caso di soggetti provenienti da aree endemiche per schistosomiasi con recidive di infezione da *Salmonella* spp.; in tal caso è consigliato somministrare contemporaneamente il trattamento con praziquantel e la terapia antibiotica mirata (61,93).
- **Strongiloidosi e schistosomiasi**
In considerazione della sovrapposizione epidemiologica esistente tra queste due infezioni è sempre utile sottoporre a screening per strongiloidosi i soggetti avviati allo screening per schistosomiasi (10,11). Iper eosinofilia e disturbi gastrointestinali possono essere presenti in entrambe le condizioni.
- **Tubercolosi e schistosomiasi**
In considerazione della sovrapposizione epidemiologica esistente tra queste due infezioni è sempre utile da una parte ricercare eventuali sintomi che possano porre il sospetto di malattia tubercolare attiva e, ove esclusa clinicamente, valutare l'opportunità di sottoporre a screening per tubercolosi latente nei soggetti avviati allo screening per schistosomiasi (10,11). Tale indicazione dev'essere valutata caso per caso in base alle raccomandazioni delle linee guida locali al fine di sottoporre a screening solo i soggetti per i quali vi sia indicazione al trattamento una volta ottenuta la diagnosi di infezione tubercolare latente.
Al di fuori del contesto di screening, la tubercolosi va posta in diagnosi differenziale con le forme sintomatiche di schistosomiasi:
 - tubercolosi urogenitale: spesso si presenta con segni e sintomi compatibili anche con un sospetto di schistosomiasi uro-genitale da *S. haematobium*. Nel sospetto avviare indagini microbiologiche atte ad escludere la tubercolosi come diagnosi differenziale o concomitante.
 - tubercolosi intestinale: in caso di ispessimento della parte intestinale può essere utile prendere in considerazione sia un'eziologia micobatterica che da *Schistosoma* spp. Anche se spesso le indagini radiologiche possono evidenziare reperti in grado di indirizzare il sospetto diagnostico, non sempre questi sono sufficienti per escludere a priori una delle due diagnosi.

RACCOMANDAZIONI

Quali coinfezioni sono da indagare alla diagnosi di schistosomiasi?

- In considerazione della frequente aggregazione geografica di altre infezioni con la schistosomiasi si consigliano i seguenti esami di screening nel soggetto con diagnosi possibile, probabile e accertata (ove non eseguiti in fase di screening):
 - HIV- Ab;
 - HCV-Ab, HBsAg, HBcAb, HBsAb; particolarmente raccomandata nei soggetti con schistosomiasi epato-intestinale anche la sierologia per HAV;
 - *Strongyloides*-Ab;
 - Valutare indicazione a screening per infezione tubercolare latente con test IGRA (Interferon-Gamma Release Assays) o Mantoux ove siano assenti segni o sintomi di malattia tubercolare attiva.

DIAGNOSI DI LABORATORIO

La diagnosi di laboratorio di schistosomiasi si basa sia su metodi diretti (ricerca microscopica delle uova, ricerca di antigeni circolanti tramite metodi immunocromatografici, ricerca di DNA specifico tramite metodi molecolari) che su metodi indiretti per la ricerca di anticorpi specifici nel siero.

ESAMI PARASSITOLOGICI

Gli esami parassitologici consistono nella ricerca al microscopio ottico delle uova di *Schistosoma* spp. in campioni di feci (esame coproparassitologico) e di urine (esame uroparassitologico) per la diagnosi diretta di schistosomiasi epato-intestinale e genitourinaria, rispettivamente. Questi esami hanno per definizione una specificità del 100% e pertanto vengono usati come metodi diagnostici di riferimento, mentre la sensibilità varia considerevolmente in relazione all'intensità dell'infezione. Inoltre, l'emissione delle uova può essere scarsa e discontinua nel tempo, ed è pertanto necessario analizzare più campioni biologici dello stesso paziente (ad esempio 3 campioni raccolti a giorni alterni) prima di considerare l'esame negativo. È inoltre possibile ricercare le uova in campioni biotici di intestino, vescica e altri tessuti.

Esame microscopico delle feci

L'esame coproparassitologico consiste nella ricerca delle uova di *S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi*, *S. intercalatum* e *S. guineensis* (quest'ultimo non distinguibile da *S. intercalatum*) nelle feci al microscopio ottico. L'identificazione di specie viene eseguita analizzando le caratteristiche morfologiche, strutturali e dimensionali delle uova stesse. Presenza, posizione e dimensione della "spicola, spina, sperone o mucrone" costituiscono un carattere essenziale per il riconoscimento di specie, aggiungendo a queste la dimensione, la forma e il colore delle uova.

Le uova di *S. mansoni* hanno una lunghezza di 114-180 µm, una larghezza di 45-70 µm, presentano una caratteristica e ben visibile spina laterale adiacente alla porzione posteriore, ed è possibile vedere il miracidio al loro interno.

Le uova di *S. japonicum* sono più larghe e arrotondate, hanno una lunghezza di 70-100 µm, una larghezza di 55-64 µm, presentano un opercolo laterale più piccolo e meno evidente rispetto alle altre specie. Le uova di *S. mekongi* sono morfologicamente simili a *S. japonicum* ma di dimensioni inferiori.

Le uova di *S. intercalatum* e *S. guineensis* sono molto simili dal punto di vista morfologico a quelle di *S. haematobium* si rilevano però nelle feci e si distinguono per una maggiore lunghezza (140-240 µm) e una bozzatura nella sezione centrale.

Ai fini della definizione di specie, possono essere utili informazioni relative al paese di provenienza del paziente.

L'esame copro-microscopico può anche essere eseguito con metodiche atte a quantificare il numero di uova eliminate, in tal senso è possibile stabilire una relazione tra la carica parassitaria e l'evoluzione temporale dell'infezione poiché vi è una diretta corrispondenza tra il numero di uova eliminate e il numero di elminti. Convenzionalmente si usa calcolare il numero di uova per grammo di feci.

La ricerca delle uova per osservazione microscopica può essere eseguita analizzando direttamente il materiale fecale a fresco, ma sebbene la metodica risulti molto semplice e rapida, non mostra una sensibilità elevata e può essere considerata una risorsa più utile come metodo di screening sul campo e in area endemica.

Specifiche metodiche di preparazione e/o arricchimento del campione sono ampiamente utilizzate, sia in zona endemica che non, al fine di aumentare la sensibilità del metodo microscopico, di ottimizzare la visualizzazione delle uova, nonché di facilitare il loro riconoscimento di specie.

Ricerca microscopica con concentrazione formolo-etere (metodo Allen & Ridley).

Il campione viene trattato con formaldeide che fissa e preserva gli eventuali parassiti presenti, i residui grossolani sono rimossi tramite filtrazione, mentre la porzione lipidica viene estratta attraverso trattamento con etere. In seguito a centrifugazione e separazione delle fasi, è possibile osservare al microscopio il sedimento.

Diafanizzazione o conteggio secondo metodo Kato-Katz

Dopo aver rimosso i residui grossolani mediante compressione del materiale attraverso una rete metallica (sez. 200 µM), una piccola quantità di feci viene raccolta e apposta sopra un vetrino utilizzando un'apposita forma in plastica dotata di un foro centrale a dimensioni note. In seguito, si applica sopra il campione una striscia di cellophane precedentemente immersa in una soluzione acquosa al 50% di glicerolo e verde malachite, con una decisa pressione si allarga il materiale fecale in modo da ottenere un sottile strato omogeneo. Si lascia asciugare il vetrino all'aria, quindi è possibile procedere con l'osservazione microscopica del campione. Si osserva a cento ingrandimenti tutto il vetrino in modo sistematico e si registra il numero delle uova trovate; applicando un apposito fattore di conversione (x20 se si usa uno stampo da 50 mg) è possibile ottenere il numero di uova/grammo di feci analizzate.

Grazie alla buona sensibilità per le infezioni a medio-alta carica e alla relativa facilità d'impiego, questo metodo trova ampia applicazione nelle indagini epidemiologiche e nel contesto dei programmi di controllo in aree endemiche soprattutto per la ricerca di uova di *S. mansoni*.

Conta con camera di McMaster

Il metodo di McMaster prevede l'impiego di una specifica camera di conta che grazie all'uso di un'apposita soluzione flottante, permette di evidenziare e contare le uova presenti nelle feci. In seguito ad opportuna filtrazione, una quantità nota di feci (circa 2 gr) viene emulsionata ad un dato volume di soluzione flottante (60 ml). Una volta ottenuta una sospensione omogenea, 150 µl vengono depositati all'interno della camera di conta e osservati al microscopio ottico. L'osservazione microscopica si effettua a cento ingrandimenti, analizzando in modo sistematico tutti i campi che compongono la camera. Attraverso l'applicazione di una formula di conversione (n° uova x100) è possibile ottenere il numero di uova/grammo di campione analizzato.

Metodo di Stoll

Tecnica piuttosto vetusta e ormai poco utilizzata.

FLOTAC

Tecnica innovativa e molto efficace che permette l'identificazione e la quantificazione dei parassiti attraverso l'impiego di uno specifico dispositivo, chiamato FLOTAC, che possiede due camere di flottazione da 5 ml ciascuna e un reticolo di lettura diviso in quattro quadranti. Il dispositivo FLOTAC può essere utilizzato a partire da un campione di feci fresche oppure fissate con formalina 5% (94). Esistono due versioni del dispositivo che permettono un'osservazione massima a x100 ingrandimenti (FLOTAC-100) e a x400 ingrandimenti (FLOTAC-400).

Sono disponibili tre protocolli differenti che prevedono l'impiego di diverse soluzioni flottanti: tecnica base, tecnica *dual* e tecnica *double*. È inoltre possibile utilizzare un protocollo quantitativo che impiega una massa nota di pellet di feci e che permette la contemporanea diagnosi di elminti e protozoi (Tecnica pellet routine). Applicando una formula di conversione è possibile, quindi, ottenere il numero di uova/grammo di feci analizzate (94).

Attraverso studi di comparazione tra differenti metodiche copro-parassitologiche è emerso che in determinate condizioni di trattamento e conservazione del campione (83 gg in SAF) la sensibilità del FLOTAC si attesta a 91.4%, rispetto al 77.4% di sensibilità per il Kato-Katz eseguito in triplicato per la ricerca di uova di *S. mansoni* (95).

mini-FLOTAC

Si tratta di una versione semplificata del FLOTAC composto solo da due elementi: base e disco lettura. Comprende sempre due camere di lettura da 1ml cadauno e permette lettura microscopica a x400 ingrandimenti. Uno studio condotto su 149 pazienti di età scolare in Costa d'Avorio ha mostrato che l'impiego di un mini-FLOTAC con soluzione flottante di ZnSO₄ (peso specifico 1.35) raggiunge una sensibilità pari a 89.9%, in confronto all'esecuzione di 15 vetrini allestiti con tecnica di Kato-Katz che mostrano una sensibilità del 90% (96).

HELMINTEX

Metodica che si basa sul principio dell'interazione tra le uova di *S. mansoni* e delle biglie paramagnetiche sotto l'influenza di un campo magnetico. La capacità delle biglie di legare le uova permette di identificarne la presenza, in seguito ad osservazione microscopica del pellet, anche a partire da una grande quantità di campione fecale. Circa 30 gr di feci fissate in formalina 10% vengono filtrate, lavate e fatte sedimentare per centrifugazione. Quindi al sedimento finale vengono aggiunti 19 µl di biglie paramagnetiche che in seguito a incubazione legheranno le eventuali uova presenti nel campione. Attraverso l'impiego di un magnete viene recuperato il materiale trattenuto dall'interazione magnetica e osservato al microscopio ottico a cento ingrandimenti. Il metodo sembra mostrare il 100% di sensibilità in casi di intensità di infezione non inferiore a 1.3 uova/grammo (97). Sebbene la sensibilità sembri ottimale, la grande quantità di tempo richiesta per la preparazione e l'osservazione microscopica del pellet rendono la metodica piuttosto difficile da impiegare per indagini di screening sul campo e per attività diagnostiche di routine. A tale scopo sono stati proposti dei protocolli modificati che mirano a ridurre il volume di pellet da analizzare e a ridurre il tempo dell'osservazione microscopica (98).

Esame microscopico delle urine

L'esame uroparassitologico viene effettuato per la diagnosi diretta di schistosomiasi uro-genitale e consiste nella ricerca delle uova di *S. haematobium* nelle urine al microscopio ottico. Ai fini di aumentare la presenza delle uova nelle urine e quindi la sensibilità dell'esame, è consigliabile che il paziente raccolga almeno 10 ml della

parte terminale del mitto preferibilmente in orario tra le 10:00 e le 14:00. In alternativa è possibile eseguire l'esame utilizzando le urine raccolte nelle 24 ore precedenti. Da ricordare di proteggere dalla luce il contenitore in cui si trasportano i campioni (ad esempio avvolgendolo in carta stagnola). Rispetto a quanto indicato in passato, oggi WHO non raccomanda la raccolta dei campioni di urina per l'esame microscopico dopo l'esercizio (es. dopo aver effettuato circa 20 piegamenti sulle gambe) e anche un recente lavoro condotto in Costa d'Avorio non conferma una maggiore escrezione di uova in seguito a questa pratica (99). Il campione di urine va raccolto in contenitore sterile, conservato idealmente in modo protetto dalla luce se si vuole valutare la vitalità delle uova, a temperatura ambiente e osservato al microscopio quanto prima possibile dal prelievo dopo concentrazione per sedimentazione o filtrazione. Il metodo di sedimentazione consiste nel centrifugare 10 ml di urine a 2000 rpm per 3 minuti, eliminare il sovranatante, dispensare 2-3 gocce di sedimento e 1 goccia di soluzione fisiologica o iodina sul vetrino, miscelare e applicare il coprioggetto; si raccomanda di analizzare tutto il sedimento attraverso l'allestimento di più vetrini per ottenere la massima sensibilità. Il metodo di filtrazione consiste invece nel filtrare 10 ml di urine utilizzando una siringa e un supporto per filtro contenente una membrana di policarbonato o nylon con pori di diametro di 12-20 μm , rimuovere la membrana dal filtro e applicarla su un vetrino, aggiungere 1 goccia di soluzione fisiologica o iodina; questo metodo, che richiede l'osservazione dell'intero filtro, è considerato il gold standard per la sua maggiore sensibilità e per la possibilità di contare le uova e quindi quantificare l'intensità dell'infezione come numero di uova per ml di urine. In entrambi i metodi i vetrini devono essere osservati al microscopio ottico con obiettivo 40x avendo cura di analizzare tutti i campi ottici. Le uova di *S. haematobium* hanno una lunghezza di 110-170 μm , una larghezza di 40-70 μm , presentano una caratteristica e ben visibile spina terminale, ed è possibile vedere il miracidio al loro interno (100). Le uova di ibridi tra *S. haematobium* e specie zoonotiche possono avere delle caratteristiche atipiche pur mantenendo la spina terminale.

Esame microscopico di biopsie tissutali (principalmente rettale o vescicale)

Il prelievo e l'analisi di materiale biotico può essere indicato quando ripetuti esami parassitologici delle feci/urine hanno dato esito negativo ma rimane un forte sospetto clinico di schistosomiasi. Il prelievo va effettuato a livello delle lesioni infiammate o granulomatose o, in assenza di queste, in almeno 6 siti casuali.

Il materiale prelevato viene posto tra due vetrini portaoggetto e schiacciato delicatamente in modo da rendere quasi trasparente il preparato che viene poi esaminato al microscopio con ingrandimento 100x e 400x. Le uova degli schistosomi appaiono rifrangenti, spesso raggruppate, e possono essere identificate morfologicamente. Il rilevamento del movimento delle cellule a fiamma dell'apparato escretore, all'interno dei miracidi, indicherà la vitalità delle uova. In rari casi è possibile osservare in campioni rettali anche uova di *S. haematobium* che andranno differenziate dalle uova di *S. intercalatum* (entrambe con spina terminale). Queste ultime, così come le uova degli altri schistosomi intestinali sono acido resistenti, mentre le uova di *S. haematobium* in genere non hanno questa caratteristica; quindi una colorazione di Ziehl-Neelsen modificata può essere di aiuto per la diagnosi di specie (101).

È inoltre possibile ritrovare uova di *Schistosoma* spp. a livello di lesioni infiammate o granulomatose in biopsie di diversi tessuti (oltre quelli già citati anche cervice uterina, testicolo, fegato), prelevate per indagini esplorative in assenza di un sospetto clinico specifico per schistosomiasi (102,103).

ESAMI DI RICERCA ANTIGENI

I parassiti adulti degli schistosomi producono antigeni intestinali che vengono rigurgitati e rilasciati nel circolo sanguigno, definiti *Circulating Cathodic Antigen* (CCA) e *Circulating Anodic Antigen* (CAA) per la loro carica positiva e negativa, rispettivamente. Poiché questi antigeni sono prodotti da parassiti vitali, la loro presenza può essere considerata indice di infezione attiva e i loro livelli sono direttamente proporzionali all'intensità dell'infezione e diminuiscono in seguito al trattamento farmacologico. Esistono diversi test immunologici di ricerca di CCA o CAA nelle urine o nel siero, basati su saggi ELISA o immunocromatografici.

POC-CCA

Tra questi, il test più diffuso, e disponibile anche in Italia, è un saggio immunocromatografico per la ricerca di CCA nelle urine, in formato a cassetta adatto alla diagnosi *Point-of-Care* (POC) di schistosomiasi nel singolo paziente. La sensibilità di questo saggio rispetto all'esame microscopico in aree endemiche varia con la prevalenza e l'intensità dell'infezione, ed è maggiore per *S. mansoni* (89%, 95% CI 86%-92%) rispetto a *S. haematobium* (39%, 95% CI 6%-73%), probabilmente perché *S. mansoni* rilascia maggiori quantità di antigene in circolo, mentre non è stata valutata in modo approfondito per le altre specie (104). Questo test è prevalentemente usato per la diagnosi, la stima della prevalenza e il controllo di *S. mansoni* in aree endemiche (105).

Rispetto ai valori di specificità dichiarati dal produttore del test (95%), studi successivi hanno misurato specificità inferiori, intorno a 74-81% (106,107), il che comporta un numero non irrilevante di falsi positivi.

La cassetta del test POC-CCA è provvista di: un pozzetto campione contenente particelle di lattice colorate

coniugate con anticorpi monoclonali specifici per antigeni di *S. mansoni*; una striscia di nitrocellulosa per la migrazione cromatografica a flusso laterale del campione; una finestra per la lettura di risultati che rivela la porzione della striscia contenente una banda di test, dove sono adesi anticorpi monoclonali specifici per antigeni di *S. mansoni*, e una banda di controllo, dove sono adesi anticorpi anti-Ig. Il test viene eseguito dispensando con una pipetta Pasteur una goccia di urina nel pozzetto campione della cassetta e successivamente una goccia di soluzione di eluizione, che permetterà la migrazione del campione lungo la striscia di nitrocellulosa fino a raggiungere le linee di test (dove sono adesi anticorpi monoclonali specifici per antigeni di *S. mansoni*) e di controllo (dove sono adesi anticorpi anti-Ig) in 20 minuti. Se nel campione di urina sono presenti antigeni CCA, nel pozzetto campione si forma un immunocomplesso tra l'antigene e l'anticorpo monoclonale che viene catturato sulla banda test, risultando in una linea colorata che indica la positività del campione. La cattura diretta dell'anticorpo monoclonale sulla banda di controllo risulta in una linea colorata che indica la validità del test.

In uno studio condotto in Italia in una coorte di soggetti provenienti da paesi africani (n=373), la sensibilità di questo test (NADAL CCA Bilharzia test, nal von minden, Germany; non più commercializzato in Italia) per la diagnosi di *Schistosoma* spp. è risultata del 29% (95% CI=22%-37%; Tab. 4) rispetto a quella di uno standard di riferimento costruito sulla base di diversi esami diretti e indiretti (*Composite Reference Standard*, CRS) o metodo statistico (*Latent Class Analysis*, LCA) (32).

Tabella 4 - Accuratezza e valori predittivi di diversi test diagnostici per schistosomiasi in una coorte adulta di migranti africani in Italia (da Beltrame et al. PLoS NTDs 2017).

Test	Sensitivity (95% CI)		Specificity (95% CI)		PPV		NPV	
	CRS	LCA	CRS	LCA	CRS	LCA	CRS	LCA
CCA	29% (22–37)	29% (21–37)	95% (91–97)	93% (89–96)	78%	76%	68%	70%
ELISA	71% (63–78)	76% (67–84)	99.6% (98–100)	99.4% (95–100)	99%	99%	84%	88%
WB	92% (86–96)	94% (88–97)	94% (90–97)	91% (85–95)	90%	85%	95%	97%
ICT	96% (91–99)	96% (90–99)	83% (77–87)	79% (73–84)	78%	72%	97%	97%
Micro	45% (37–54)	48% (39–57)	100% ¹	99% (96–100)	100%	98%	74%	77%

¹ by definition

<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005593.t002>

In un secondo studio condotto in Svizzera in una coorte di rifugiati di origine eritrea (n=107) per la diagnosi di *S. mansoni*, la percentuale di soggetti risultati positivi a questo test (Rapid Medical Diagnostics, Pretoria, South Africa) rispetto al totale dei positivi identificati anche da esami sierologici e microscopici è risultata del 80% (43/64), confermando la maggiore sensibilità nel diagnosticare l'infezione da *S. mansoni* rispetto a quella da *S. haematobium* (108). Tale differenza di sensibilità tra le due specie è stata confermata anche dallo studio di Beltrame et al. (*S. mansoni* 72% versus 24% per *S. haematobium*) (32).

Per quanto riguarda l'impiego del POC-CCA per altre specie, è stato studiato il suo impiego in soggetti con esposizione al rischio di infezione da *S. japonicum*. La sensibilità del POC-CCA si attestava attorno al 40%, cioè nello stesso ordine dell'esame microscopico su un singolo campione di feci (109).

Attualmente in Italia non sono disponibili test commerciali per la determinazione del CCA.

UP-LF CAA (fluorescent Up converting phosphor particles-Lateral Flow CAA test)

Più recentemente è stato sviluppato un saggio immunocromatografico per la ricerca di CAA nelle urine o nel siero (110,111), la cui sensibilità e standardizzazione sono aumentate dalla concentrazione del campione, dall'utilizzo di particelle di fosforo che producono un segnale fluorescente per la rilevazione dell'antigene e dalla lettura digitalizzata del risultato, ma che richiede l'utilizzo di strumentazione di laboratorio e pertanto nella versione attuale non è ancora adatto come test POC. L'impiego in aree endemiche ha mostrato una buona performance nella diagnosi di tutte le specie di *Schistosoma* spp., anche a basse prevalenze e basse intensità di infezione (109,112). Il test UP-LF CAA, sviluppato dal Leiden University Medical Center in Olanda, è ad oggi disponibile solo come servizio da parte di questa struttura. La performance del test UP-LF CAA su siero è stata valutata anche in aree non endemiche per la diagnosi di schistosomiasi in viaggiatori e migranti. In uno studio retrospettivo condotto in Olanda è stato proposto l'utilizzo di questo test in soggetti (n=81) considerati esposti all'infezione sulla base di esito positivo del test sierologico per la conferma di infezione attiva, ottenuta nel 69% dei casi (113). Sono stati osservati livelli di CAA più elevati nei migranti rispetto ai viaggiatori, e una diminuzione significativa dei livelli antigenici in seguito al trattamento farmacologico. Un ulteriore studio prospettico condotto in Olanda ha utilizzato questo test e due test sierologici in house (IFAT, ELISA) in viaggiatori (n=106) di ritorno da paesi dell'Africa sub-Sahariana che riportavano di aver avuto contatto con acque dolci e segni e sintomi compatibili con schistosomiasi (114). Il test UP-LF CAA è risultato positivo in 3

soggetti tra i 22 con sierologia positiva (14%), con una diminuzione significativa dei livelli antigenici post-trattamento. Uno studio condotto in Italia in soggetti (n=48) con schistosomiasi confermata (esame parassitologico e/o molecolare positivo) o sospetta (solo esame sierologico positivo) ha riportato una positività a questo esame antigenico nel 87% dei casi confermati e nel 20% dei casi sospetti, e una diminuzione significativa e progressiva dei livelli antigenici con negativizzazione dopo 6 e 12 mesi dal trattamento (115). Infine, uno studio recente ha valutato l'accuratezza dei diversi esami diretti (esame parassitologico, POC-CCA, UP-LF CAA su siero/urine, *real-time* PCR su feci/urine) e indiretti (3 esami sierologici in house) tramite il confronto con un CRS per la diagnosi di schistosomiasi in una coorte di rifugiati eritrei in Svizzera (n=92) (116). La sensibilità più elevata (>90%) è stata osservata per il test UP-LF CAA, seguita dagli esami sierologici, dal test POC-CCA, dalla *real-time* PCR e infine dalla microscopia (Tab. 5). Questi risultati nel loro complesso mostrano come il test UCP-LF CAA su siero abbia una sensibilità maggiore del test POC CCA su urine, e come possa essere utile per la diagnosi di infezione attiva da *Schistosoma* spp. nonché di grande valore per il monitoraggio dell'efficacia del trattamento nei viaggiatori e migranti, incoraggiando lo sviluppo di un test commerciale.

Tabella 5 - Accuratezza e valori predittivi di diversi test diagnostici per schistosomiasi in una coorte adulta di migranti africani in Svizzera (da Hoekstra et al. Am J Trop Med Hyg 2022).

Accuracy of the different diagnostic tests compared against a composite reference standard in a group of 92 asymptomatic Eritrean refugees									
Diagnostic test and location	Outcome	CRS ^a , n		Diagnostic accuracy, %		Cohen's κ			
		Positive	Negative	Sensitivity	Specificity	κ value	Interpretation†	P value	McNemar's P value
LUMC, Leiden, the Netherlands									
CAA (urine)	Positive	36	4	92	92	0.845	Almost perfect	< 0.001	1.000
	Negative	3	49						
CAA (serum)	Positive	37	0	95	100	0.955	Almost perfect	< 0.001	0.500
	Negative	2	53						
PCR (stool)‡	Positive	22	1	56	98	0.576	Moderate	< 0.001	< 0.001
	Negative	17	52						
POC-CCA§	Positive	24	4	62	92	0.561	Moderate	< 0.001	0.019
	Negative	15	49						
Swiss TPH, Basel, Switzerland									
Microscopy (stool)¶	Positive	22	0	56	100	0.599	Moderate	< 0.001	< 0.001
	Negative	17	53						
Serology	Positive	31	8	79	85	0.644	Substantial	< 0.001	1.000
	Negative	8	45						
POC-CCA§	Positive	29	10	74	81	0.555	Moderate	< 0.001	1.000
	Negative	10	43						

CAA = circulating anodic antigen; CRS = composite reference standard; LUMC = Leiden University Medical Center; PCR = polymerase chain reaction; POC-CCA = point-of-care circulating cathodic antigen; Swiss TPH = Swiss Tropical and Public Health Institute.
^a The CRS was based on the detection of eggs in stool and/or CAA in urine/serum and/or DNA in stool. An individual was considered positive if either microscopy was positive or at least two of the other diagnostic tests were positive.
[†] Interpretation of κ coefficient: ≤0, chance; 0.01 to 0.20, slight; 0.21 to 0.40, fair; 0.41 to 0.60, moderate; 0.61 to 0.80, substantial; 0.81 to 0.99, almost perfect.
[‡] All urine samples were negative by urine PCR.
[§] The same POC-CCA batch was used at LUMC and Swiss TPH (no. 50182), but a different scoring approach was used; see Materials and Methods.
^{||} Data available from Swiss TPH.
[¶] All urine samples were negative by urine microscopy.

ESAMI MOLECOLARI

La diagnosi molecolare di schistosomiasi si basa sul rilevamento del DNA del parassita estratto da campioni biologici che potenzialmente contengono uova di *S. mansoni* o di *S. haematobium*. Tale test attualmente non è validato ma viene eseguito in laboratori ad alta specializzazione. I campioni clinici comunemente utilizzati sono feci, urine, raramente biopsie e più recentemente materiali genitali (lavaggio vaginale e/o tamponi cervicali e vaginali). Altri tessuti (siero, saliva e liquor) sono utilizzati in particolare per il rilevamento del DNA libero circolante (*cell-free* DNA). Il *cell-free* DNA di *Schistosoma* spp. viene rilasciato dal parassita a vari stadi di sviluppo all'interno dell'ospite e potrebbe essere il risultato di parassiti morti o in decomposizione, di emissione attiva da parte del parassita o della disintegrazione delle uova (117). Sono stati descritti diversi test molecolari basati sull'amplificazione di determinate regioni del DNA del parassita mediante *real-time* PCR, anche in combinazione con ELISA (PCR-ELISA), o mediante amplificazione isotermica loop-mediata (LAMP) o amplificazione polimerasi ricombinante (RPA). La maggior parte di questi test sostengono una specificità del 100% con una sensibilità che varia da uguale a significativamente superiore alla microscopia standard (118). In uno studio condotto in Francia da Guegan e colleghi, sono state utilizzate due *real-time* PCR basate sulle sequenze Sml-7 per *S. mansoni* e Dra1 per *S. haematobium* applicata su diverse matrici biologiche (feci, urine, biopsie e siero; n=194). La *real-time* PCR nei campioni di urina e di feci ha aumentato il tasso di diagnosi di infezione da *S. haematobium* e *S. mansoni* rispettivamente di 2.6 e 1.4 volte rispetto all'esame microscopico. Inoltre gli autori osservano come la *real-time* PCR eseguite su siero per la ricerca del *cell-free* DNA di *Schistosoma* spp. possa essere utilizzata per l'identificazione di specie quando l'esame parassitologico è negativo, e potenzialmente per il follow-up post trattamento del paziente, in quanto la positività all'esame e i livelli di DNA rilevati (Ct) diminuiscono nel tempo, anche se in modo meno veloce rispetto al CAA (119). Al contrario, in un successivo studio condotto in Francia una *real-time* PCR basata sul gene 28S rRNA genere-

specificità di *Schistosoma* applicata alle feci (n=51) e urine (n=77) in un gruppo di bambini provenienti da aree endemiche, non ha rivelato alcun caso aggiuntivo rispetto all'analisi sierologica o microscopica (4). Infine, in uno studio condotto in Svizzera da *Hoekstra et al.* è stata valutata l'accuratezza diagnostica di diversi test per la diagnosi di schistosomiasi di importazione tramite il confronto con un CRS: i test UCP-LF CAA su siero ha mostrato la più alta sensibilità (95%), seguita dal UCP-LF CAA nelle urine (92%), POC-CCA (62%), mentre la *real-time* PCR ha mostrato sensibilità risultata paragonabile alla microscopia (56%) (Tab. 5) (116). L'accuratezza degli esami molecolari tramite amplificazione e rilevazione del DNA varia a seconda del saggio impiegato, la sequenza genica bersaglio e il tipo di campione biologico testato. I risultati sopra descritti mostrano come l'esame molecolare possa contribuire alla diagnosi di schistosomiasi, ma sottolineano allo stesso tempo la necessità di mettere a punto procedure standardizzate.

Nonostante le buone performance, queste metodiche trovano ancora scarsa applicazione nella diagnostica di routine. I principali limiti sono costituiti dalla necessità di laboratori e personale specializzati e dai costi ancora piuttosto elevati. Recentemente per superare queste necessità, sono state sviluppate alternative più favorevoli da impiegare in contesti periferici, come ad esempio LAMP (120) e RPA (121) anche se entrambi necessitano di ulteriore convalida. L'elevata sensibilità e specificità, nonché la semplicità di interpretazione e riproducibilità dei risultati rendono queste tecniche uno strumento estremamente valido soprattutto per la diagnosi in presenza di infezioni a bassa intensità.

La *real-time* PCR basata sull'amplificazione della sequenza ITS-2 genere-specifica di *Schistosoma* spp. è il saggio molecolare che ha trovato maggiore impiego e standardizzazione nelle pratiche diagnostiche di routine (122). In base al sospetto diagnostico ed epidemiologico può essere eseguita su feci e/o urine. Questo saggio applicato sul singolo campione mostra una specificità del 100% ed un range di sensibilità tra 80 e il 100% nei diversi studi (123,124). La stessa PCR eseguita su campioni di lavaggio vaginale e in tamponi cervicali e vaginali si è rivelata uno strumento promettente nella diagnosi notoriamente difficile di FGS. La presenza di DNA di *Schistosoma* spp. negli escreti genitali (ad esempio tamponi o lavaggi vaginali, anche autoprolevati) è associata a manifestazioni della mucosa genitale tipiche della FGS mentre la sola PCR sulle urine potrebbe non essere sufficiente per diagnosticare la FGS (125). Tale metodica, nel contesto della FGS può rappresentare un sistema diagnostico agevole anche in età giovanile dove le metodiche di visualizzazione delle lesioni (colposcopia) non sono eseguibili nei soggetti pre-coitarca (prima del primo rapporto sessuale completo).

Raccolta e conservazione dei campioni

Le modalità di raccolta e conservazione dei campioni hanno un'influenza significativa sui risultati della PCR. L'estrazione del DNA da campioni clinici freschi spesso non è fattibile ed in genere deve essere eseguita in un laboratorio centrale. Questo rende necessarie misure appropriate per conservare i campioni fino all'estrazione del DNA. I campioni devono essere conservati preferibilmente appena raccolti e non oltre le 24 ore. Per i campioni di feci è sufficiente trasferire 1 grammo di materiale in una provetta sterile con eventuale aggiunta di una piccola quantità di soluzione fisiologica o acqua mescolando accuratamente. La conservazione ed il trasporto devono avvenire a temperatura refrigerata tra -20 °C e -80 °C. Le feci possono anche essere conservate in etanolo, con rapporto massa/volume da 1:1 a 1:4, permettendo una conservazione a temperatura ambiente per un massimo di 3 mesi prima dell'isolamento del DNA.

Per i campioni di urina, è sufficiente centrifugare per 3 minuti un volume di 10 ml a 2000 rpm e trasferire 1 ml di sedimento in una provetta sterile. Se non è disponibile una centrifuga, è possibile lasciare sedimentare l'urina per due ore e scartare il surnatante. Come per i campioni di feci, la conservazione ed il trasporto devono avvenire a temperatura tra -20 °C e -80 °C.

I campioni senza etanolo possono essere conservati congelati per un periodo indefinito.

I campioni di sangue e di siero possono essere conservati se possibile a -80°C o in alternativa a -20°C. Le biopsie possono essere conservate in etanolo con rapporto massa/volume da 1:1 a 1:4 o congelato a -20°C.

La conservazione in etanolo richiede una procedura di lavaggio aggiuntiva prima dell'effettivo isolamento del DNA. Questo rende più laboriosa e costosa l'analisi. D'altra parte, i risultati della PCR sembrano essere più affidabili. Per tutti i tipi di campione non mescolare in alcun modo con un fissativo come formalina o SAF.

Isolamento del DNA

L'isolamento del DNA ha l'obiettivo di massimizzare il recupero e la qualità del DNA dalle uova di *Schistosoma*.

Il rilascio efficiente degli acidi nucleici di *Schistosoma* dipende da una combinazione equilibrata di azioni nella procedura di estrazione: preriscaldamento del campione di feci, ripetuti lavaggi in PBS (*phosphate-buffered saline*), aggiunta di sostanze assorbenti come il polivinilpirrolidone (PVP), lisi meccanica utilizzando biglie di ceramica agitate mediante strumenti specifici, sonicazione, aggiunta di enzimi litici e/o cicli ripetuti di congelamento/scongelo.

Ad oggi l'estrazione del DNA di *Schistosoma* viene eseguita spesso mediante l'impiego di kit commerciali basati sull'utilizzo di colonnine con membrane di silice o sistemi di estrazione automatizzati che utilizzano sfere magnetiche.

Amplificazione del DNA

Ogni campione di DNA estratto viene analizzato in *real-time* PCR utilizzando un set di primers/sonda specifici, per esempio per *ITS-2 Schistosoma* spp. Le reazioni di amplificazione, il rilevamento e l'analisi dei dati vengono eseguiti con un sistema di rilevamento di PCR in tempo reale. Le reazioni di PCR sono considerate negative se non si rileva nessun valore Ct (*cycle threshold*). Ogni prova contiene un controllo negativo ed uno positivo (DNA di *S. haematobium/S. mansoni*).

Nel complesso, i test in-house richiedono più misure di controllo della qualità rispetto ai test commerciali e soffrono maggiormente di variazioni inter-sperimentali nelle prestazioni dei test. La partecipazione a un sistema di valutazione esterna della qualità è essenziale per raggiungere una più elevata qualità diagnostica. Recentemente, il *Global Schistosomiasis Alliance Diagnostic Workstream* ha reso disponibile un elenco di tutti i sistemi diagnostici attualmente disponibili in commercio per la schistosomiasi e si spera che tale elenco possa essere ulteriormente esteso nel prossimo futuro (126).

ESAMI SIEROLOGICI

La diagnosi indiretta di schistosomiasi si basa sull'impiego di esami sierologici per la ricerca di anticorpi specifici anti-*Schistosoma* spp. nel siero dei pazienti. Gli esami sierologici mostrano una maggiore sensibilità rispetto a quella degli esami microscopici in particolare nelle infezioni a bassa intensità. Esistono diversi test basati su immunocromatografia, ELISA, Western-Blot e emoagglutinazione indiretta. Questi test mostrano diversa sensibilità, la quale non raggiunge in nessun caso il 100%, ed è pertanto consigliabile eseguirne almeno due prima di considerare negativo il campione di siero ed escludere la diagnosi. In particolare, poiché la maggior parte dei test utilizza antigeni di *S. mansoni*, la sensibilità è sub-ottimale per *S. haematobium* e le altre specie. I test sierologici vanno eseguiti su campione di siero conservato a 4°C per un massimo di 24 ore. Di seguito vengono descritti i test disponibili in commercio in Italia.

La sieroconversione avviene normalmente dopo 4-8 settimane dall'infezione ma sono descritti casi di sieroconversione fino a dopo 22 settimane (127).

Immunocromatografia

Il test immunocromatografico (*Schistosoma* ICT IgG-IgM, LD-BIO Diagnostics, Lyon France) rileva in modo qualitativo le IgG e le IgM anti-*Schistosoma* presenti nel siero utilizzando antigeni solubili del verme adulto di *S. mansoni* e il principio di sandwich omogeneo (due epitopi antigenici identici legano i due siti di legame di un anticorpo specifico) in un formato cassetta utilizzabile per un singolo saggio. Il test viene eseguito dispensando 30 µl di siero e successivamente 2 gocce di una soluzione eluente nel pozzetto campione della cassetta. L'aggiunta dell'eluente avvia la contestuale migrazione cromatografica a flusso laterale del siero e delle particelle di lattice rosso (coniugato con antigene di *Schistosoma*) e blu (coniugato con Ig di capra anti-coniglio), che si completa in 20-30 minuti. Se nel campione di siero sono presenti anticorpi anti-*Schistosoma* (IgG e/o IgM), si forma un immunocomplesso antigene-anticorpo tra le particelle di lattice rosse e le immunoglobuline del paziente, che viene catturato dalla banda test, risultando in una linea rossa che indica la positività del campione. La cattura diretta delle particelle di lattice blu sulla banda di controllo risulta in una linea blu che indica la validità del test.

Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)

Il test ELISA (ELISA Bordier Affinity Products, Crissier, Switzerland) rileva in modo semi-quantitativo le IgG anti-*Schistosoma* presenti nel siero utilizzando antigeni solubili del verme adulto di *S. mansoni* adesi sul fondo dei micropozzetti di una piastra da 96 saggi. I pozzetti vengono incubati con una soluzione tampone per 5-15 minuti a temperatura ambiente, aspirati e successivamente incubati con 100 µl di campione diluito 1:201 (es. 10 µl di siero in 2 ml di tampone) per ciascun siero da testare e per ciascun controllo interno al kit (positivo, negativo, *cut-off*, bianco) per 30 minuti a 37°C. Dopo lavaggio, i pozzetti vengono incubati con l'anticorpo secondario coniugato con enzima per 30 minuti a 37°C, nuovamente lavati e incubati con il substrato enzimatico per 30 minuti a 37°C. La reazione colorimetrica viene quindi arrestata aggiungendo 100 µl di soluzione di stop. La lettura dell'assorbanza viene effettuata utilizzando uno (405 nm) entro 1 ora dall'aggiunta della soluzione di stop. I campioni vengono definiti come positivi quando il rapporto tra la densità ottica (OD) del siero da testare e quella del controllo di *cut-off* (debole positivo) è uguale o maggiore a 1. Per aumentare la precisione del saggio i campioni possono essere testati in doppio, e in caso di risultati discordanti (es. *coefficient variation* tra le due OD >25%) il test può essere ripetuto su un altro prelievo di sangue.

Western Blot

Il test Western Blot (Schisto II Western Blot IgG, LD-BIO Diagnostics, Lyon France) rileva in modo qualitativo le IgG specifiche per *Schistosoma* spp. nel siero utilizzando antigeni di *S. mansoni* e *S. haematobium* separati per elettroforesi e trasferiti su una striscia di nitrocellulosa. Si utilizza una striscia per ciascun campione da testare e per il controllo positivo interno al kit. Vengono dispensati nei diversi canali 25 µl di ciascun siero di

test/controllo e si lasciano in incubazione le strisce per 90 minuti. Dopo lavaggio le strisce vengono incubate con 1.2 ml di anticorpo secondario coniugato con enzima per 60 minuti. Dopo un nuovo lavaggio le strisce vengono incubate con il substrato enzimatico per 60 minuti. Infine la reazione colorimetrica viene interrotta e le strisce vengono quindi prelevate dai canali e lasciate asciugare all'aria su carta da filtro, e i risultati interpretati dopo completa asciugatura tramite lettura delle bande violette eventualmente presenti nei campioni e confronto con il controllo. Un campione viene definito positivo se sono presenti bande violette nel range di peso molecolare (P) nel range 8-34 kDa.

Emoagglutinazione

Il test di emoagglutinazione indiretta (Indirect HemoAgglutination, IHA; Bilharziose Fumouze, Fomouze Diagnostics, Signes, France) rileva in modo semi-quantitativo le IgG specifiche per *Schistosoma* spp. nel siero utilizzando antigeni di *S. mansoni* esposti da emazie di pecora. Per ciascun campione e per i controlli positivo e negativo interni al kit vengono utilizzati 8 pozzetti: 6 in cui si dispensano diluizioni seriali del siero in una soluzione tampone (1:80, 1:160, 1:320, 1:640, 1:1280, 1:2560) che verranno testate per la presenza di anticorpi specifici tramite aggiunta di emazie sensibilizzate con l'antigene e forniranno eventuale titolo anticorpale; 1 contenente una diluizione 1:80 del siero che verrà testata per la presenza di emoagglutinine naturali tramite aggiunta di emazie non sensibilizzate (controllo del siero); 1 senza siero a cui verranno aggiunte emazie sensibilizzate con l'antigene (controllo del reagente). I pozzetti vengono incubati per 2 ore a temperatura ambiente su un agitatore per micropiastre prima di procedere alla lettura dei risultati. La presenza di anticorpi specifici viene rilevata dalla emoagglutinazione delle emazie sensibilizzate con l'antigene dovuta alla formazione di immunocomplessi anticorpo-antigene e tale reazione causa la formazione di una pellicola estesa nel pozzetto (campione positivo); l'ultima diluizione del siero a cui si osserva la formazione della pellicola indica il titolo anticorpale. In assenza di anticorpi specifici e di emoagglutinazione delle emazie queste formano un anello sul fondo del pozzetto (campione negativo). I controlli del siero e del reagente devono risultare entrambi negativi per la validità del test.

CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

Uno studio retrospettivo è stato condotto da Beltrame e colleghi nel 2017 (32) in Italia per confrontare diversi test diretti (esame parassitologico, esame di ricerca CCA su urine) e indiretti (ICT, ELISA, WB) e valutarne l'accuratezza come metodi di diagnosi per la schistosomiasi in una coorte di migranti e richiedenti asilo di provenienza africana (n=373). Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo sono stati valutati tramite confronto con un riferimento standard composto sulla base dei risultati dei diversi test (*Composite Reference Standard*, CRS), e con un riferimento standard costruito con il metodo statistico *Latent Class Analysis* (LCA). La Tabella 4 mostra i risultati ottenuti dallo studio. La sensibilità più elevata è mostrata dal test sierologico ICT, che ha quindi anche il valore predittivo negativo più alto nella coorte di studio; pertanto ne viene consigliato l'utilizzo come metodo di screening delle persone migranti da aree endemiche per schistosomiasi. La specificità più elevata è, per definizione, quella dell'esame parassitologico, seguita da quella del test sierologico ELISA, dal test di ricerca antigene CCA nelle urine e quindi dal test sierologico WB.

Uno studio simile è stato condotto da *Leblanc* e colleghi nel 2021 (4) in Francia in una coorte di bambini provenienti da paesi africani (n=93) e ha valutato l'accuratezza di diversi test diagnostici tramite confronto con riferimento standard costruito con LCA, i cui risultati sono mostrati in Tabella 6. Anche in questo studio la sensibilità più elevata è mostrata dal test sierologico ICT che viene pertanto raccomandato come test di screening per il suo alto valore predittivo negativo. ELISA e WB mostrano performance simili tra loro, e pertanto viene consigliato l'uso preferenziale dell'ELISA per il minore costo e la più semplice esecuzione. Infine il test IHA, che non era stata valutato nello studio di Beltrame e colleghi, mostra una sensibilità significativamente inferiore agli altri test sierologici, e ne viene pertanto sconsigliato l'uso. Come atteso, la sensibilità degli esami diretti è inferiore a quella degli esami sierologici. Ciononostante, per la loro elevata specificità sono utili per la diagnosi di conferma. Inoltre possono essere utilizzati per il follow-up post-trattamento del paziente.

Concludendo, per la diagnosi di conferma è quindi consigliabile effettuare diversi test e considerare la diagnosi accertata quando è positivo almeno un esame diretto (microscopia o PCR o antigene - coi limiti della specificità per il CCA).

Nella tabella 7 sono sintetizzate le raccomandazioni per la raccolta e la conservazione dei campioni biologici tradizionali per la diagnostica di laboratorio.

Tabella 6 - Accuratezza e valori predittivi di diversi test diagnostici per schistosomiasi in una coorte pediatrica di migranti africani in Francia (da Leblanc et al. Travel Med Infect Dis 2021).

Test	Sensitivity% [95%CI]	Specificity% [95%CI]	PPV [95%CI]	NPV [95%CI]
CCA	26 [10–48]	90 [80–96]	46 [19–75]	78 [68–87]
ELISA	83 [61–95]	99 [92–100]	95 [75–100]	95 [87–98]
WB	83 [61–95]	99 [92–100]	95 [75–100]	95 [87–98]
ICT	100 [85–100]	89 [79–95]	74 [55–88]	100 [94–100]
IHA	48 [27–69]	100 [95–100]	100 [72–100]	85 [76–92]
Micro*	35 [16–57]	100 [95–100]	100 [63–100]	82 [73–90]

* solo su urine

Tabella 7 - Raccomandazioni per la raccolta e la conservazione dei campioni biologici per la diagnostica.

FECCI
<ul style="list-style-type: none"> • è raccomandato analizzare tre differenti campioni di feci raccolti in giorni successivi, a qualsiasi orario; • il campione dev'essere raccolto su una superficie asciutta e non dovrebbe essere contaminato con urine o acqua; • in media, 10 grammi di materiale fecale raccolte da differenti porzioni dovrebbe essere trasferito in un apposito contenitore di plastica; • per la diagnosi parassitologica è possibile conservare I campioni di feci utilizzando dei fissativi come formalina al 10%, SAF (sodio acetato-acido acetico-formalina) o fissativi “ecologici” spesso disponibili in sistemi di raccolta predisposti (<i>OneVial stool collection systems</i>); • per la diagnosi con metodi molecolari è consigliabile estrarre il DNA da feci a fresco; • la sensibilità dell'esame parassitologico è aumentata da metodi di concentrazione come la sedimentazione di Ridley o utilizzando sistemi di flottazione.
URINE
<ul style="list-style-type: none"> • richiedere al paziente di raccogliere almeno 10 ml di urine da mitto terminale per tre giorni successivi e preferibilmente tra le ore 10 e le ore 14 quando l'escrezione circadiana delle uova è maggiore; • in alternativa è possibile utilizzare la raccolta del mitto terminale delle urine in un unico contenitore durante 24 ore; • è importante proteggere i campioni dalla luce durante il trasporto in laboratorio per evitare che le uova si schiudano e non sia quindi più possibile valutarne la vitalità; • non è più raccomandata la raccolta dei campioni di urina dopo esercizio fisico/piegamenti sulle gambe; • è preferibile analizzare ogni campione di urina prima possibile dopo la raccolta, comunque al massimo entro 24 ore.

RACCOMANDAZIONI**Come utilizzare i metodi di diagnosi di laboratorio in pazienti con segni o sintomi di schistosomiasi?**

- Per confermare dal punto di vista microbiologico un sospetto di **Sindrome di Katayama** è consigliato l'uso combinato di metodiche di diagnosi dirette e indirette:
 - esame sierologico ad elevata sensibilità e specificità, se inizialmente negativo da ripetere per verificare eventuale sieroconversione dopo 3-4 settimane dall'inizio dei sintomi e circa 4-8 settimane dal contatto con acqua dolce potenzialmente contaminata;
 - esame parassitologico di almeno 3 campioni di feci/urine, se inizialmente negativo da ripetere per verificare eventuale avvio di emissione di uova dopo 5-10 settimane dall'esposizione.

In caso di disponibilità è possibile considerare l'utilizzo di:

- l'esame molecolare tramite *real-time* PCR su siero;
- ricerca CAA su siero e urine.
- È sempre raccomandato l'utilizzo combinato di metodiche di diagnosi dirette e indirette nella diagnosi di **Schistosomiasi cronica**:
 - almeno un esame sierologico ad elevata sensibilità e specificità;
 - esame parassitologico di almeno 3 campioni di feci/urine ed eventualmente anche di biopsie tissutali in caso di elevato sospetto diagnostico ma incapacità di confermare la diagnosi con metodi meno invasivi.

In caso di disponibilità è possibile considerare l'utilizzo di:

- l'esame molecolare tramite *real-time* PCR su feci, urine e siero;
- ricerca CAA su siero e urine.

DIAGNOSI STRUMENTALE

ECOGRAFIA

Le principali alterazioni ecografiche che si possono riscontrare all'esame ecografico sono le seguenti: a) schistosomiasi epato-intestinale: presenza di segni ecografici di fibrosi peri-portale, aumento del diametro della vena porta, splenomegalia, ispessimento delle pareti della colecisti; b) schistosomiasi uro-genitale: alterazioni delle pareti vescicali, sempre da valutare a vescica piena (ispessimento pareti, masse aggettanti nel lume, pseudopolipi), residuo post-minzionale, calcolosi soprattutto ureterale o vescicale, assenza/presenza e grado di idroureteronefrosi (128,129). Le calcificazioni della parete vescicale sono invece visibili attraverso l'esecuzione di RX bacino.

Due recenti estese revisioni della letteratura indicano che l'ecografia è la metodica strumentale più utilizzata per la valutazione iniziale del possibile danno d'organo associato a schistosomiasi cronica, sia per quanto riguarda il coinvolgimento dell'apparato urinario che quello epato-splenico (3,129-131).

C'è da sottolineare che la prevalenza delle lesioni ecograficamente rilevabile è nettamente diversa nei pazienti che presentano presenza di uova all'esame parassitologico diretto rispetto a quelli che mostrano soltanto sierologia positiva e sono asintomatici (2.89% versus 47.6%), questo va tenuto presente al momento della selezione dei pazienti da inviare ad esame ecografico (36).

Riguardo l'uropatia ostruttiva, l'ecografia ha mostrato avere buone performance quando confrontata a metodiche indaginose quali l'urografia endovenosa. Si cita ad esempio lo studio condotto da Abdel-Wahab e colleghi su 30 pazienti in cui l'ecografia ha dimostrato ottime performance (Se: 89,5%; Sp: 63,6%; VPP: 81,0%; VP: 77,8%) (132). Anche per quanto riguarda l'identificazione del tumore vescicale l'ecografia appare avere ottime performance se confrontata con alcune metodiche più invasive o indaginose. Ad esempio nello studio realizzato in Angola da Santos e colleghi, gli autori hanno confrontato ecografia e cistoscopia (usando quest'ultima come gold standard) in un gruppo di 80 pazienti infetti da *S. haematobium* con lesioni vescicali e ematuria. L'ecografia ha mostrato una sensibilità del 100%, una specificità del 72,9%, un valore predittivo positivo del 34,5% e un valore predittivo negativo del 100% nell'identificare le neoplasie della vescica confermati alla cistoscopia (133).

L'ecografia risulta utile anche per l'identificazione e la determinazione prognostica delle complicanze della schistosomiasi epato-intestinale. In particolare la maggior parte degli studi indicano che la presenza e il grado di fibrosi periportale così come il valore dello "Schistosoma mansoni score" (SMS) correlano con la presenza e il grado di varici esofagee e il rischio di sanguinamenti dal tratto gastroenterico superiore (134). Al contrario gli studi riguardanti altri parametri quali ad esempio la velocimetria doppler della vena porta e splenica non hanno dato risultati conclusivi per il momento (135,136).

L'ecografia può inoltre essere utilizzata nel follow-up allo scopo di verificare la risoluzione di anomalie della parete vescicale dopo terapia (115). In generale diversi studi dimostrano che le lesioni della parete vescicale quali pseudopolipi o masse tendono a ridursi o risolversi dopo trattamento con praziquantel a distanza di alcuni mesi. In uno studio retrospettivo su 40 migranti con lesioni dell'apparato urinario al baseline valutati in tre centri italiani, l'ecografia di follow-up dopo 3 dosi di praziquantel eseguita in media a 4 mesi dal trattamento (IQR 2.7-5.2; range 1-24 mesi) mostrava un miglioramento delle stesse nel 50% dei casi dei pazienti, una stabilità del 45% dei casi e un peggioramento nel 5% dei casi (3). In un altro studio condotto in Spagna, su 7 pazienti con alterazioni eco-rilevabili l'ecografia post-trattamento eseguita in media a 155 giorni (range 89-184) ha evidenziato la risoluzione delle lesioni in 3 pazienti, miglioramento in un caso e sostanziale stabilità in 3 pazienti (36). In uno studio prospettico sui 16 pazienti con lesioni al baseline che riuscivano a completare un follow-up a sei mesi dalla terapia (3 dosi di praziquantel) nessuno presentava lesioni eco rilevabili (115). La fibrosi epatica e la splenomegalia iniziali nei bambini possono regredire dopo terapia con praziquantel, ma al contrario alterazioni più avanzate e nell'adulto non tendono a migliorare nonostante cicli ripetuti (130).

RACCOMANDAZIONI**Quando dovrebbe essere eseguito uno studio ecografico?**

Un esame ecografico dell'addome completo è raccomandato nelle seguenti situazioni:

- sintomi suggestivi per schistosomiasi cronica;
- segni di possibile danno d'organo (come ematuria, microematuria, splenomegalia palpabile, storia di ematemesi) o altri segni suggestivi per schistosomiasi cronica;
- altre comorbidità (es. infezione da HBV o HCV) che definiscano già l'indicazione ad eseguire una ecografia dell'addome;
- positività dell'esame parassitologico di feci o urine o altri metodi di diagnosi diretta quali ricerca di CAA o ricerca DNA.

L'ecografia nei pazienti asintomatici con diagnosi di SC e parassitologico negativo (positività isolata della sierologia) può essere comunque offerta in un contesto di risorse economiche e organizzative disponibili.

ALTRI ESAMI STRUMENTALI*Cistoscopia*

La cistoscopia viene spesso utilizzata nei pazienti con schistosomiasi a scopo diagnostico. In gran parte dei casi l'esame viene eseguito come primo approccio, addirittura prima che la diagnosi di schistosomiasi sia confermata o talvolta sospettata, sebbene, come illustrato nei precedenti paragrafi, la diagnosi di schistosomiasi uro-genitale possa essere posta nella maggior parte dei casi tramite esami non invasivi (esame parassitologico delle urine e/o esame sierologico). La cistoscopia nel paziente con diagnosi di schistosomiasi, invece deve essere impiegata per valutare e sottoporre a biopsia delle masse che non rispondono a terapia antiparassitaria o chiaramente sospette di evoluzione maligna (3,115,131).

RACCOMANDAZIONI**Quando dovrebbe essere eseguita la cistoscopia in un soggetto con schistosomiasi urogenitale?**

- La cistoscopia con eventuale esame bioptico è raccomandata nei pazienti con schistosomiasi urogenitale in caso di lesioni vescicali che non regrediscono dopo terapia con praziquantel (generalmente le lesioni regrediscono completamente entro i sei mesi e iniziano a migliorare già dopo 2-3 mesi dal trattamento).
- La cistoscopia con biopsia può essere presa in considerazione in caso di imaging vescicale che descriva lesioni a morfologia altamente sospetta per neoplasia che non iniziano a regredire dopo 2-3 mesi dal trattamento con praziquantel.
- La cistoscopia con eventuale esame bioptico non è raccomandata come esame diagnostico iniziale nel sospetto di schistosomiasi uro-genitale in quanto la diagnosi può essere posta attraverso esami non invasivi.

Colposcopia

Tramite colposcopia possono essere visualizzate le lesioni tipiche della FGS (137). Le lesioni fondamentali, localizzate sulla mucosa vaginale o cervicale, riscontrate in varia associazione sono le seguenti: sandy patches granulari, sandy patches gialle omogenee, ipervascolarizzazione, papule gommose. Generalmente queste pazienti presentano sintomi che mimano una più comune infezione batterica o fungina del tratto genitale come perdite vaginali, sanguinamenti vaginali, sanguinamento post coito, prurito o sensazione di bruciore vaginale, dolore pelvico dopo i rapporti sessuali. Inoltre la FGS può manifestarsi con una delle sue complicanze ovvero infertilità, gravidanza ectopica, incontinenza urinaria, ulcere genitali, pseudotumori vulvari, vaginali o cervicali. La visualizzazione colposcopica degli epiteli vaginale e cervicale delle pazienti con sintomatologia suggestiva e rischio anamnestico per schistosomiasi ha una rilevante capacità diagnostica. La competenza colposcopica di diagnosi di schistosomiasi genitale femminile è ad oggi poco diffusa, per tale ragione l'OMS ha messo a disposizione gratuitamente dei ginecologi colposcopisti un atlante tascabile dei principali aspetti colposcopici della patologia, strumento di utile pratica clinica soprattutto nelle aree non endemiche (137).

Tuttavia, è corretto sottolineare che l'indagine colposcopica non è eseguibile nei soggetti pre-coitarca e che rappresenta un esame clinico che spesso incontra ostacoli culturali ed etici anche tra le donne sessualmente attive di molte delle comunità in cui la patologia è endemica.

È altresì necessario ricordare che l'assenza di lesioni sospette all'indagine colposcopica non esclude la possibilità che il soggetto cronico abbia già sviluppato complicanze uterine, tubariche o ovariche.

RACCOMANDAZIONI**Quando dovrebbe essere eseguita la colposcopia in un soggetto con sospetta schistosomiasi genitale?**

- La colposcopia è indicata in una paziente con schistosomiasi quando siano presenti segni e sintomi riconducibili a coinvolgimento genitale (perdite vaginali, sanguinamenti vaginali, sanguinamento post coito, prurito o sensazione di bruciore vaginale, dolore pelvico dopo i rapporti, infertilità, gravidanza ectopica, incontinenza urinaria, ulcere genitali, pseudotumori vulvari, vaginali o cervicali) anche al fine di verificare eventuali diagnosi differenziali.
- Più frequentemente è possibile che una donna esegua una colposcopia per una sintomatologia genitale prima che sia stata posta la diagnosi di schistosomiasi. In quel caso è indicata la conferma diagnostica tramite esame sierologico o eventualmente biotico.

Uro-tomografia computerizzata

L'uro TC può essere di aiuto nella valutazione del danno d'organo a livello dell'apparato urinario (138). Essa può mostrare la sede, l'estensione e la severità di una eventuale idronefrosi o idro-ureteronefrosi e la presenza di masse intra vescicali suggestive di neoplasia della vescica.

Per quanto riguarda l'uretere essa può mostrare dilatazione dell'uretere, stenosi del suo decorso e calcificazioni. Le alterazioni coinvolgono inizialmente il tratto intra-vescicale dell'uretere per estendersi in senso retrogrado verso il rene. Le scansioni assiali possono documentare immagini calcifiche circolari che corrispondono alle pareti dell'uretere calcificato (segno patognomonico). A carico della vescica possono essere rilevate calcificazioni di parete che possono coinvolgere completamente tutta la vescica (segno della testa fetale nella pelvi, anch'esso patognomonico). A livello vescicale la presenza di una massa sessile della parete che prende contrasto può suggerire la presenza di una neoplasia secondaria a schistosomiasi.

Esofagogastroduodenoscopia

L'esofagogastroduodenoscopia (EGDS) costituisce il gold standard per la diagnosi e la stadiazione delle varici gastro-esofagee (134). Poiché l'esame è invasivo diversi autori hanno indagato quali indagini non invasive possano essere utilizzate per restringere il numero di pazienti da candidare a EGDS. La maggior parte dei lavori disponibili in letteratura indicano che la presenza di fibrosi epatica correla con la presenza di varici e un maggior rischio di sanguinamento. In alcuni lavori è stato utilizzato il cosiddetto *S. mansoni* score (SMS) (139). Valori superiori o uguali a 2 dello score risultano avere una sensibilità del 95% per la presenza di varici, sebbene la specificità sia solo del 58%. Uno score pari o superiore a 3 appare avere un forte correlazione con il rischio di sanguinamento da varici. Un altro parametro indagato in letteratura è il rapporto tra conta piastrinica e diametro della milza (numero di piastrine per mm³ diviso diametro bipolare della milza in mm). Utilizzando un *cut-off* di 1004, il rapporto presenta un valore predittivo positivo per presenza di varici del 77.1% (95% CI: 67.9-84.8%) e un valore predittivo negativo del 89.3% (95% CI: 82.7-94.0%) (140).

ACCERTAMENTI INVASIVI*Biopsia vescicale*

La biopsia vescicale è stata frequentemente utilizzata per accertare la natura di lesioni della parete della vescica in pazienti con schistosomiasi. Una revisione sistematica della letteratura ha identificato ben 29 studi tra *case report* e *case series* in cui sono state eseguite biopsie sull'apparato uro-genitale su lesioni che risultavano essere dovute a schistosomiasi e che successivamente rispondevano a terapia con praziquantel (131). Indagini non invasive, come ecografia e test microbiologici diretti e indiretti possono supportare la diagnosi di schistosomiasi urogenitale e giustificare la prescrizione di praziquantel. La biopsia vescicale è quindi da eseguirsi in caso di lesioni che non regrediscono dopo terapia con praziquantel.

Rectal snip

Il *rectal snip* consiste nel prelievo di biopsie della mucosa rettale durante rettoscopia a circa 8 cm di distanza dal canale anale. Per il prelievo possono essere usati anche un anoscopio e una curetta. Con il materiale ottenuto vengono allestiti preparati per esame microscopico che può identificare la presenza di uova di *Schistosoma* spp. (generalmente specie a tropismo epato-intestinale, ma anche *S. haematobium*). La sensibilità della metodica è maggiore rispetto all'esame parassitologico delle feci. In un classico studio condotto su una coorte di espatriati britannici su 135 soggetti con schistosomiasi la sensibilità del *rectal snip* era del 61% mentre quella dell'esame delle feci del 39% (141). La metodica può fornire anche informazioni sulla vitalità delle uova e quindi sulla risposta al trattamento. Le uova vitali mostrano all'interno il miracidio mobile mentre le uova non vitali calcificate appaiono scure. La metodica è oggi poco utilizzata per la sua invasività e il ruolo preponderante che ha acquisito la sierologia nella diagnosi della schistosomiasi di importazione (142).

TERAPIA

CHI SOTTOPORRE A TRATTAMENTO?

Il trattamento della schistosomiasi è raccomandato per tutti i soggetti con diagnosi di schistosomiasi (probabile o accertata, vedi capitolo DEFINIZIONI). Il trattamento empirico, cioè in assenza di conferma sierologica e/o parassitologica, è indicato in casi selezionati (forte sospetto clinico in assenza di diagnosi alternativa) (143). Talvolta può essere utilizzato anche insieme ad altri farmaci antiparassitari nell'ambito di un trattamento antielmintico empirico per eosinofilia dopo soggiorno in area tropicale (144). In tal caso si raccomanda di prescrivere il trattamento dopo almeno 6-8 settimane dal rientro dall'area endemica in modo che la maturità degli schistosomi eventualmente presenti sia raggiunta e la terapia sia efficace.

Secondo alcune linee guida (CDC, Canadesi) è indicato il trattamento presuntivo dei soggetti ad alto rischio (rifugiati/richiedenti asilo da alcune aree endemiche).

RACCOMANDAZIONI

Chi sottoporre a trattamento?

- Si raccomanda di trattare tutti i soggetti con diagnosi di schistosomiasi probabile (ovvero basata solo su sierologia) o accertata (ovvero con positività di almeno un test diretto tra esame microscopico, istologico, CAA o ricerca DNA).
- Può essere preso in considerazione il trattamento empirico per schistosomiasi con praziquantel nei seguenti casi: 1) migranti da paesi ad alta prevalenza nell'ambito di iniziative di salute pubblica; 2) singoli pazienti con forte sospetto clinico e diagnosi non confermata (ad esempio pazienti con esposizione in paesi endemici ed eosinofilia o sintomi fortemente suggestivi inclusi pazienti con sindrome di Katayama).

PRAZICUANTEL

Il praziquantel è considerato oggi la terapia di prima linea per il trattamento della schistosomiasi (145,146).

È un farmaco a formulazione orale da assumere alle dosi raccomandate secondo peso corporeo suddivise in 2-3 somministrazioni giornaliere, a distanza di 4-6 ore anche se l'utilità di suddividere la dose giornaliera in più assunzioni non sembra modificare l'incidenza di effetti avversi (146). Se ne consiglia l'assunzione a stomaco pieno per favorirne l'assorbimento. Attraversa la barriera ematoencefalica con concentrazioni nel liquido cerebrospinale del 10-20% rispetto a quelle ematiche. Da scheda tecnica non sono richieste modifiche della posologia in caso di insufficienza renale cronica o insufficienza epatica, anche se viene raccomandata particolare attenzione nell'insufficienza epatica (Child-Pugh Class B or C) in quanto potrebbero aumentare i livelli di farmaco non metabolizzato (147-149).

Sono stati proposti anche regimi terapeutici di combinazione con praziquantel, in particolare con l'utilizzo di derivati dell'artemisinina, che dimostrano particolare attività nei confronti delle schistosomule giovani rispetto che per le forme adulte. Tuttavia i pochi trials ad oggi disponibili non traggono conclusioni significative che permettano di raccomandare tali regimi terapeutici (150,151).

Sindrome di Katayama

Non vi sono in letteratura trial clinici controllati e randomizzati riguardo alla terapia della SK.

Considerando la patogenesi della SK, relata prevalentemente alla risposta immunitaria conseguente alla migrazione delle larve/vermi adulti, e la mancanza di efficacia di praziquantel nei confronti delle schistosomule, molti autori consigliano il trattamento solo con steroidi, sottolineando come il trattamento precoce con praziquantel possa peggiorare i sintomi della SK inducendo una reazione allergica paradossa (152-155).

Altri autori consigliano l'associazione di corticosteroidi e praziquantel con ripetizione del praziquantel dopo 6-8 settimane una volta che la maturità degli schistosomi sarà raggiunta (156).

Un possibile schema di trattamento è il seguente:

praziquantel 40-60mg/kg/die in 2 dosi giornaliere per 3 giorni associato a corticosteroidi (ad esempio prednisone 25mg/die per 3-6 giorni successivamente de-escalato nell'arco di 2-3 settimane). Da segnalare che la concomitante somministrazione di steroidi può diminuire i livelli ematici di praziquantel fino al 50% pertanto la dose di praziquantel deve essere adeguata (157).

Il praziquantel deve essere ripetuto dopo 6-8 settimane.

Per le principali caratteristiche di praziquantel si veda tabella 8.

Tabella 8 - Principali caratteristiche di praziquantel

Disponibilità	Farmaco non registrato in Italia
Classe	Anticelmintico pirazino-isoquinolico
Meccanismo d'azione	Scarsamente efficace sulle forme immature del parassita. Provoca vacuolizzazione e ulcerazione del tegumento a seguito dei quali, in circa 4 ore, vengono esposti all'esterno del parassita alcuni antigeni che sono il bersaglio della risposta immunitaria dell'ospite. Determina afflusso di ioni calcio all'interno del parassita con paralisi spastica e distacco delle ventose dalla parete vascolare dell'ospite
Spettro d'azione	Tutte le specie di schistosoma (<i>S. mekongi</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. mansoni</i> e <i>S. haematobium</i>) e <i>Clonorchissinensis/Opisthorchis viverrini</i> . Neurocisticercosi, <i>Taenia saginata</i> , <i>T. solium</i> , <i>Diphyllobothrium latum</i> , <i>Hymenolepis nana</i> , <i>Echinococcus granulosus</i> , <i>Paragonimus spp.</i> Sparganosi.
Formulazione	Compresse 600 mg (divisibili, frantumabili, non masticabili).
Conservazione	Il prodotto va conservato a temperatura ambiente <30°C, al riparo da luce, fonti di calore e umidità.
Caratteristiche farmacologiche	<ul style="list-style-type: none"> - Picco a 1-3 h da assunzione - Assumere a stomaco pieno con abbondante acqua - 80% escrezione renale: escrezione ritardata in insufficienza renale ma non descritti effetti tossici - Farmaci induttori del CYP450 riducono i livelli ematici di praziquantel - Emivita 4-10 ore - Attraversa la barriera ematoencefalica (concentrazioni 10-20% di quelle ematiche)
Reazioni avverse più frequenti	Molto comuni: cefalea, vertigini, dolore addominale, astenia Comuni: sonnolenza, diarrea, nausea, vomito, rash, prurito, mialgie Rari: convulsioni, febbre
Interazioni farmacologiche	La biodisponibilità di praziquantel aumenta quando co-somministrati farmaci che inibiscono il metabolismo del citocromo P-450 (es. cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina). La biodisponibilità del praziquantel diminuisce quando co-somministrati farmaci che aumentano il metabolismo del citocromo P-450 (es farmaci antiepilettici, desametasone, cloroquina, rifampicina).
Controindicazioni	Ipersensibilità
Posologia adulto e bambino (≥ 4 anni)	Assumere a stomaco pieno. Compresse frantumabili, dal cattivo sapore, mescolabili con cibo o liquidi (da consumare entro 1 ora dalla preparazione). Non masticabili. Posologia standard: - 40mg/kg per un solo giorno per <i>S. haematobium</i> e <i>S. mansoni</i> e 60mg/kg per un solo giorno per <i>S. japonicum</i> e <i>S. mekongi</i> ; In area non endemica si raccomanda di proseguire il trattamento per tre giorni consecutivi.
Trattamento di popolazioni speciali (gravida, allattamento, bambini < 4 anni)	Si rimanda a documento esteso
Dose se insufficienza renale o epatica	Non necessita di modifiche dosaggio se insufficienza renale. Nei pazienti con insufficienza epatica moderata-severa (Child Pugh B e C) l'emivita di praziquantel, così come Cmax e AUC possono essere aumentate quindi valutare riduzione della posologia.

Schistosomiasi cronica

Le linee guida disponibili riguardo alla posologia del praziquantel sono state formulate sulla base di trials condotti in paesi endemici, dove l'obiettivo principale è il controllo della morbidità. Le linee guida dell'OMS raccomandano la prescrizione di praziquantel alla seguente posologia: 40 mg/kg/die per via orale, in unica dose o diviso in 2 dosi, per *S. haematobium* e *S. mansoni*, e 60 mg/kg/die in 3 dosi separate per *S. japonicum* e *S. mekongi* (143). Le linee guida CDC suggeriscono, in particolare nel paziente con infezione lieve in cui è attesa una risposta immunitaria meno potente, di ripetere il trattamento dopo 2-4 settimane (158).

Da una metanalisi di studi condotti in area endemica il tasso di cura dopo assunzione di singola dose standard di praziquantel è: 94.7 % (95% CI 92.2-98.0) per *S. japonicum*, 77.1% (95% CI 68.4-85.1) per *S. haematobium*, 76.7% (95% CI 71.9-81.2) per *S. mansoni* e 63.5% (95% CI 48.2-77.0) per le infezioni miste da *S. haematobium*, *S. mansoni* (159). Una revisione sistematica degli studi condotti in area non endemica ha mostrato una estrema variabilità degli schemi terapeutici utilizzati (145).

In area non endemica, ove l'obiettivo finale è quello di eradicare la malattia nel singolo soggetto, seppur non vi siano dei trials randomizzati e non vi sia univoco consenso riguardo ai regimi di somministrazione, viene consigliato uno schema che prevede un dosaggio di 40 mg/kg al die in più somministrazioni (7,21). Sebbene non vi sia uniformità di comportamento, secondo alcuni è consigliata una eventuale seconda dose dopo 2-4 settimane, mentre in alcuni centri Europei (esempio in Italia e Germania) vengono somistrate dosi in 3 giorni consecutivi (3,7,160). Anche alcuni studi da aree endemiche suggeriscono che probabilmente dosi ripetute hanno una maggiore efficacia. In un trial randomizzato condotto in Costa d'Avorio è stato valutato il tasso di cura a 10 settimane di due regimi: singola dose verso 4 dosi ripetute ogni due settimane. Il tasso di cura valutato con metodica Kato-Katz risultava del 42% mentre in caso di dosi ripetute del 86% (161). Il principale limite dello studio era tuttavia che essendo condotto in area endemica, molti dei pazienti venivano probabilmente reinfezati per cui la differenza nel tasso del trattamento probabilmente si spiegava in larga parte dall'effetto di trattamenti ripetuti nei confronti di nuove infezioni.

Trattamento delle forme neurologiche

Il trattamento della neuroschistosomiasi prevede un approccio terapeutico combinato: farmaci antiparassitari, steroide e chirurgia.

In caso di lesioni a livello dell'encefalo il trattamento prevede corticosteroidi (es. prednisone 1 mg/kg/die), per diminuire la risposta da ipersensibilità, seguito da praziquantel per eliminare le forme adulte. Il timing di somministrazione del praziquantel è stato ampiamente discusso in quanto vi sono stati dei report che segnalavano un peggioramento del quadro neurologico dopo l'inizio della terapia antiparassitaria; il momento più opportuno per la somministrazione di praziquantel sembra essere alla stabilizzazione del quadro neurologico mentre il paziente sta assumendo corticosteroidi ad alte dosi (162). Il dosaggio di praziquantel raccomandato è: 40 mg/kg/die per 3 giorni (*S. mansoni*, *S. haematobium*) e 60 mg/kg/die per 6 giorni (*S. japonicum*) (158). Considerando che la concomitante somministrazione di corticosteroidi diminuisce i livelli ematici di praziquantel e che il praziquantel non è efficace verso le forme immature del parassita viene consigliato di ripeterlo a 6-12 settimane.

I dati riguardo al trattamento della forma pseudo tumorale riportano che la scelta più adeguata risulta essere l'associazione tra praziquantel e steroide (ad esempio prednisone 1 mg/kg/die). Il trattamento chirurgico deve essere riservato a situazioni particolari (ad esempio diagnosi eziologia non accertata, assenza di risposta al trattamento medico, insorgenza di complicanze che necessitino di un approccio chirurgico).

La terapia anticomiziale è indicata sia nelle forme di encefalopatia acuta sia nella forma pseudo-tumorale.

L'outcome della schistosomiasi mielo-radicolare è strettamente correlato alla precocità di inizio della terapia. Anche in questo caso si consiglia l'associazione tra corticosteroidi (preferibilmente metilprednisolone 15 mg/kg per 5 giorni somministrato in due somministrazioni proseguendo successivamente con prednisone 1,5-2 mg/kg/die somministrato in tre dosi giornaliere; la dose massimale deve essere proseguita per 3-4 settimane e successivamente de-escalata in 3-4 mesi) e praziquantel (60 mg/kg/die per 3 giorni in 2 dosi, dose massima 5g), quest'ultimo da iniziare non appena la diagnosi di schistosomiasi viene confermata. L'opzione chirurgica è da considerare nel paziente con compressione spinale e rapido deterioramento del quadro nonostante terapia medica (162).

In questi casi si consiglia comunque l'invio del paziente presso un centro di riferimento.

GESTIONE CLINICA PRE-TRATTAMENTO

In tutte le situazioni in cui è indicato prescrivere il trattamento per schistosomiasi è fondamentale escludere la concomitante presenza di neurocisticercosi, al fine di evitare la potenziale comparsa di complicanze del sistema nervoso centrale (convulsioni, infarto cerebrale) e grave danno oculare, causate da una reazione infiammatoria acuta conseguente all'effetto cisticida del praziquantel. Risulta quindi opportuno indagare se in anamnesi vi sia storia di epilessia o di sintomi neurologici e/o la presenza di noduli sottocutanei. In caso di paziente con

sospetta/accertata neurocisticercosi è consigliabile inviare il paziente in un centro di riferimento per esecuzione di neuroimaging e inquadramento. In soggetti con neurocisticercosi generalmente viene effettuata terapia steroidea preventiva la sindrome infiammatoria acuta ed è consigliata la somministrazione di praziquantel durante il ricovero ospedaliero (163,164).

EFFETTI COLLATERALI PRAZIQUANTEL

Solitamente ben tollerato. Gli effetti collaterali riportati sono:

- molto comuni ($\geq 10\%$): cefalea, vertigini, dolore addominale, astenia
- comuni (1-10%): sonnolenza, diarrea, nausea, vomito, *rash*, prurito, mialgie
- rari: convulsioni, febbre

Nei report post-marketing è stata segnalata molto raramente l'insorgenza di aritmie cardiache (bradicardia, ritmi ectopici, fibrillazione ventricolare, blocchi A-V) (149,165).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

La biodisponibilità di praziquantel aumenta quando vengono co-somministrati farmaci che inibiscono il metabolismo del citocromo P-450 (es. cimetidina, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina).

La biodisponibilità di praziquantel si riduce quando vengono co-somministrati farmaci che aumentano il metabolismo del citocromo P-450: rifampicina, steroidi, cloroquina, carbamazepina, fenitoina.

È stato descritto un aumento dei livelli ematici di albendazolo quando co-somministrato con praziquantel.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità a praziquantel a qualsiasi altro componente presente nella formulazione

RACCOMANDAZIONI

Come effettuare il trattamento con praziquantel?

- Praziquantel è il farmaco di prima scelta per il trattamento della schistosomiasi;
- Praziquantel è un farmaco a formulazione orale da assumere alle dosi raccomandate secondo peso corporeo, in singola somministrazione o suddivisa in due dosi, a distanza di 4-6 ore. Se ne consiglia l'assunzione a stomaco pieno per favorirne l'assorbimento;
- Trattamento della SK: praziquantel 40-60 mg/kg/die in 2 dosi giornaliere per 3 giorni associato a corticosteroidi. Praziquantel deve essere ripetuto dopo 6-8 settimane;
- Trattamento della SC: 40 mg/kg/die per via orale, in singola somministrazione o suddivisa in due dosi, per *S. haematobium* e *S. mansoni*, e 60 mg/kg/die suddiviso in 3 dosi per *S. japonicum* e *S. mekongi*;
- In area non endemica per la SC nei soggetti di età > 4 anni viene consigliato uno schema che prevede di prolungare il dosaggio giornaliero per 3 giorni consecutivi;
- In tutte le situazioni in cui è indicato prescrivere praziquantel per schistosomiasi è fondamentale indagare clinicamente una possibile concomitante neurocisticercosi o cisticercosi oculare, al fine di evitare la potenziale comparsa di complicanze del SNC e grave danno oculare. In particolare deve essere indagata la storia di convulsioni e la presenza di noduli cutanei.

POPOLAZIONI SPECIALI

Trattamento nella donna gravida

Il praziquantel è classificato in classe B secondo la "vecchia" classificazione FDA. Le evidenze disponibili (studi retrospettivi e 2 trials randomizzati a doppio cieco) rilevano che non vi sono state differenze negli outcome alla nascita tra figli di donne che avevano assunto il farmaco rispetto a coloro che non l'avevano assunto.

Secondo l'OMS il beneficio del trattamento con praziquantel in una paziente con schistosomiasi in gravidanza superasupera i possibili rischi e di conseguenza ha incoraggiato il suo utilizzo in qualsiasi trimestre di gravidanza (166-169).

In contesti non endemici, il beneficio di trattare una donna in gravidanza deve essere sempre bilanciato con il rischio di progressione di malattia in assenza di trattamento adeguato e la possibilità di perdere al follow-up la donna dopo il parto.

Trattamento della donna che allatta

Il praziquantel è escreto in basse concentrazioni nel latte materno. Secondo quanto riportato dall'OMS la somministrazione di praziquantel durante l'allattamento è indicata, considerando il rischio di morbidità e di progressione di malattia in caso di mancato trattamento.

In contesti non endemici, il beneficio di trattare una donna durante l'allattamento deve essere sempre bilanciato con il rischio di progressione di malattia in assenza di trattamento adeguato (169) e la possibilità di perdere al follow-up la donna.

Trattamento in età pediatrica

La sicurezza di praziquantel nei bambini di età inferiore ai 4 anni non è stata stabilita. Tuttavia, molti bambini di età inferiore ai 4 anni sono stati trattati senza effetti avversi nelle campagne di prevenzione di massa e in molti studi centrati sulla terapia della schistosomiasi (170-172).

Nel 2017 un ampio trials randomizzato di fase 2 ha riportato la buona tollerabilità di praziquantel nei bambini di età 2-5 anni, sottolineando il manifestarsi di eventi avversi lievi quali diarrea e dolore addominale. Nonostante il tasso di cura sia inferiore nel gruppo di età 2-5 anni rispetto al gruppo di età 6-15 anni, in assenza di valida alternativa, ne viene raccomandato l'utilizzo a dosaggio standard (170,172).

In area non endemica, il rapporto rischio beneficio va valutato contestualmente all'epidemiologia locale, alle manifestazioni cliniche e al rischio di progressione di malattia in assenza di trattamento efficace.

L'*American Academy of Pediatrics* (AAP) raccomanda l'utilizzo del seguente schema terapeutico: praziquantel 40-60 mg/kg (in base alla specie di schistosoma responsabile dell'infezione) da assumere in singola dose (173).

Attualmente, ove il bambino non fosse in grado di assumere le compresse intere, è possibile frantumare le stesse e mescolarle con un alimento morbido o una bevanda (38). Tale procedura viene consigliata anche se, nello studio di *Coulibaly et al.*, è stato ipotizzato che una ridotta biodisponibilità e/o un'alterata farmacocinetica del farmaco assunto frantumato potrebbe spiegare l'efficacia inferiore della terapia con praziquantel osservata nei bambini di età prescolare (età 2-5 anni) che assumevano praziquantel frantumato a differenza dei bambini di età superiore (170).

Esiste una formulazione in sciroppo (Epiquantel) che in un singolo studio ha mostrato un'efficacia inferiore rispetto alla formulazione standard in compresse nel trattamento di infezione da *S. mansoni* in bambini di età compresa tra 2 e 5 anni mentre l'efficacia si è dimostrata medio-alta nel trattare infezioni da *S. haematobium* (174).

È in fase di valutazione una formulazione orodispersibile (arpraziquantel) che ha dimostrato un profilo favorevole in termini di efficacia e sicurezza nei bambini di età compresa tra 3 mesi e 6 anni (concluso lo studio di fase II) (175).

Trattamento nel co-infecto con HIV

Nella tabella 9 le principali interazioni tra farmaci antiretrovirali e praziquantel. Per ulteriori specifiche fare riferimento a www.hiv-druginteraction.org

Tabella 9 - Principali interazioni tra farmaci antiretrovirali e praziquantel

Farmaco antiretrovirale	Livelli ematici di praziquantel
NNRTI*	↓
NRTI**	↑
IP***	↑
Inibitori delle integrasi	Nessuna interazione segnalata

*inibitori non nucleosidici delle trascrittasi inversa ** inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa

*** inibitori della proteasi

Trattamento nel co-infecto con HCV e HBV

L'interazione tra la co-infezione con virus HBV e HCV e la presenza di infezione da *Schistosoma* spp. è stata ampiamente studiata in letteratura e i dati disponibili riportano nel co-infecto, maggiormente con HCV, un peggioramento dell'infiammazione epatica, del rischio di progressione verso delle forme croniche, di cirrosi e di sviluppo di epatocarcinoma con conseguente aumento degli indici di mortalità. La presenza di co-infezioni, inoltre, è stata correlata a una riduzione della risposta al trattamento di HBV e HCV, da qui l'importanza degli screening e trattamento precoce per schistosomiasi al fine di diminuire la progressione del danno epatico e garantire una buona risposta al trattamento (46,82,176).

Non sono riportate interazioni tra farmaci più comunemente utilizzati per il trattamento delle epatiti croniche ha HBV e HCV e praziquantel. Per ulteriori specifiche fare riferimento a www.hep-druginteracion.org

Trattamento nel paziente con Tuberculosis attiva o Infezione tubercolare latente

Considerando che la biodisponibilità di praziquantel si riduce quando vengono co-somministrati farmaci che aumentano il metabolismo del citocromo P-450, come la rifampicina, si raccomanda di effettuare il trattamento per schistosomiasi, ove indicato, prima dell'inizio di terapia con rifampicina nel paziente con tubercolosi attiva (TB) o infezione tubercolare latente (ITL), al fine di evitare un trattamento sub-ottimale per schistosomiasi.

RACCOMANDAZIONI**Come utilizzare praziquantel in alcune popolazioni speciali?**

- In gravidanza e in allattamento: praziquantel può essere utilizzato in gravidanza e durante l'allattamento con dosaggio standard (1 solo giorno). In contesti non endemici, il beneficio di trattare una donna in gravidanza deve essere sempre bilanciato con il rischio di progressione di malattia in assenza di trattamento adeguato.
- In bambini di età inferiore a 4 anni (utilizzo di praziquantel off label): viene consigliato l'utilizzo di praziquantel a dosaggio standard (1 solo giorno). In caso di impossibilità di assunzione della compressa intera è possibile frantumare le compresse e somministrarle insieme a un alimento morbido o una bevanda.
- Paziente con sospetta/accertata neurocisticercosi: inviare il paziente in un centro di riferimento. Viene effettuata terapia steroidea al fine di prevenire la sindrome infiammatoria acuta ed è consigliata la somministrazione di praziquantel durante il ricovero ospedaliero.
- Co-infezione HIV: necessaria valutazione delle interazioni farmacologiche.
- Paziente con TB attiva o ITL: somministrare praziquantel prima dell'inizio di terapia con rifampicina al fine di evitare un trattamento sub-ottimale per schistosomiasi.

TRATTAMENTO DELLE COMPLICANZE

Ipertensione portale

Le uova trattenute nella parete intestinale inducono infiammazione, iperplasia, ulcerazione, formazione di microascessi e poliposi che possono manifestarsi, soprattutto nei bambini come un'enteropatia protido-disperdente. Negli stadi avanzati vi può essere una stenosi a livello del colon o del retto che può anche simulare un tumore (44,177).

Le uova di *S. mansoni*, *S. intercalatum*, *S. japonicum*, *S. mekongi* migrano dal tratto gastroenterico al fegato determinando una risposta infiammatoria granulomatosa locale intraepatica, che nel corso degli anni, e nei casi più avanzati, evolve verso quadri di infiammazione presinusoidale e una fibrosi periportale (44,177-179).

In un 4-8% dei pazienti i depositi di collagene periportale portano alla progressiva ostruzione del flusso sanguigno, con ipertensione portale, splenomegalia, ipersplenismo, e conseguente rischio di emorragia da rottura di varici esofagee (180). Un altro meccanismo patogenetico che causa l'ipertensione portale nella schistosomiasi epato-intestinale è l'aumento del flusso ematico spleno-epatico, che è invece ridotto nella cirrosi epatica di altra origine (134).

La rottura delle varici esofagee non è una complicanza rara e può portare alla morte.

Il trattamento di prima linea per prevenire l'emorragia delle varici esofagee è con farmaci beta-bloccanti non selettivi per ridurre la pressione venosa portale combinati alla legatura endoscopica. È stato osservato che la terapia farmacologica da sola è in grado di ridurre al 2% la frequenza di risanguinamento a 2 anni (*versus* 20% del placebo) aumentando inoltre l'intervallo libero da risanguinamento dopo un primo evento (181).

In caso di varici esofagee con e senza sanguinamento, il trattamento endoscopico consiste in prima istanza nella scleroterapia e in seconda istanza nel *banding*, o la legatura elastica (RBL). Il *banding* delle varici ha dimostrato di ridurre al 10% la frequenza di risanguinamento (*versus* 40% del solo trattamento farmacologico) con conseguente riduzione della mortalità dal 30% al 5% (134). Un'altra procedura minimamente invasiva è lo *shunt* portosistemico intraepatico transgiugulare (TIPS). Tale procedura è diventata una pietra miliare nella gestione dell'ipertensione portale e delle sue complicanze nei pazienti con malattia epatica cronica avanzata e alcune esperienze dimostrano che, previa selezione del paziente, anche questo tipo di procedura può essere usata con successo (182).

Le tecniche chirurgiche comprendono la chirurgia non derivativa (devascolarizzazione esofagogastrica con splenectomia (EGDS)/disconnessione azygoportale e splenectomia (APDS) e le procedure *shunt* (*shunt* distali (DSRS, Warren's Shunt) e prossimale splenorenale), che possono anche essere combinate con procedure endoscopiche. Attualmente, le procedure chirurgiche sono la terapia definitiva meglio studiata e favorita per l'ipertensione portale associata a schistosomiasi nonostante la loro invasività di alto grado, la mortalità perioperatoria, i rischi infettivi (infezione da germi capsulati, malaria) e le conseguenze della sindrome post-splenectomia (134). Si raccomanda di considerare, soprattutto nei soggetti provenienti da aree endemiche per *P. falciparum* e *P. vivax*, il maggior rischio di malaria sintomatica e severa nei soggetti sottoposti a splenectomia (183,184). Ove tale intervento non fosse evitabile, è fondamentale informare accuratamente il paziente che, in caso di rientro nel Paese di origine, sarà necessario effettuare la profilassi antimalarica oltre a impiegare norme di protezione dalle punture di zanzara.

In una *review* pubblicata nel 2018 gli Autori descrivono due studi clinici randomizzati che includevano un totale di 154 partecipanti adulti sottoposti ad uno di tre interventi: *shunt* non selettivo, *shunt* selettivo o intervento di devascularizzazione. Tuttavia, il disegno di entrambi gli studi viene giudicato dagli autori della *review* di qualità insufficiente, il numero dei partecipanti allo studio era piccolo e alcune informazioni sui partecipanti erano carenti. Con i limiti su indicati non sono state identificate differenze significative nel numero di partecipanti che hanno avuto sanguinamenti ripetuti, effetti avversi del trattamento o decessi tra la chirurgia dello *shunt* e il gruppo di devascularizzazione. Veniva inoltre segnalato che i partecipanti sottoposti a devascularizzazione avevano meno probabilità di soffrire di encefalopatia. Nessuno degli studi ha affrontato la qualità della vita dopo il trattamento (180).

Neoplasia vescicale e uropatia ostruttiva

La malattia del tratto urinario si sviluppa dopo l'infezione con *S. haematobium* e l'infiammazione granulomatosa in risposta all'intrappolamento delle uova prevalentemente nella parete vescicale (44,177,178). Tardivamente le manifestazioni della malattia possono includere calcificazione della vescica, ostruzione ureterica, idronefrosi e insufficienza renale (44,177,178).

Studi epidemiologici hanno associato la schistosomiasi urinaria cronica al carcinoma a cellule squamose della vescica. In Egitto e in altre parti dell'Africa l'incidenza del cancro alla vescica è diminuita in conseguenza della riduzione di prevalenza della schistosomiasi negli ultimi decenni (185,186).

Il carcinoma a cellule squamose della vescica associato a *S. haematobium* tende ad essere ben differenziato e a

diffondersi localmente. La lesione infiammatoria e i suoi prodotti sembrano agire su predisposizioni genetiche come possibili fattori cancerogeni (187). Tuttavia, un'altra spiegazione è che le lesioni da schistosomiasi intensifichino l'esposizione dell'epitelio vescicale a fattori mutagenetici provenienti dal tabacco o da sostanze chimiche (177,188).

S. haematobium causa malattie genitali in circa un terzo delle donne infette; le più frequenti ed invalidanti sono rappresentate da lesioni ipertrofiche ulcerative o fistolose dell'apparato riproduttivo.

Le due principali complicanze della schistosomiasi uro-genitale sono il carcinoma della vescica e l'uropatia ostruttiva (131).

Per i tumori vescicali superficiali di basso grado (Ta, Tis, T1) ci si può avvalere della TURBT (transurethral resection of bladder tumor). L'utilizzo di chemioterapia adiuvante è da valutare in base al tipo di lesione tumorale (consigliata nei Ta e T1) e può essere condotta tramite immediata instillazione intravescicale (mitomicina C, epirubicina, doxorubicina). L'associazione dell'immunoterapia tramite instillazione di bacillo di Calmette-Guérin (BCG) sembra essere superiore alla chemioterapia adiuvante nel ridurre le recidive nei tumori a rischi intermedio o elevato anche se questo approccio, molto utilizzato nei tumori vescicali non correlati a schistosomiasi, potrebbe non essere ugualmente efficace considerando la possibile presenza di altri siti in cui la mucosa contenga uova o sia già precancerosa (189-192).

Nei carcinomi di basso grado T1-T2 la terapia più utilizzata è la cistectomia radicale (193). Nelle neoplasie in stadio avanzato (T3-T4) generalmente si ricorre a schemi chemioterapici (gemcitabina e carboplatino) in associazione alla cistectomia radicale (194).

Per quanto riguarda l'uropatia ostruttiva, quasi sempre causata da lesioni stenose degli ureteri, generalmente nei bambini e adolescenti essa risponde abbastanza bene alla sola terapia farmacologica con praziquantel. Negli adulti con idronefrosi modesta può essere sufficiente il ricorso all'endoureterotomia laser con *stenting* (195,196). Riguardo idronefrosi di grado severo, oltre eventualmente al posizionamento temporaneo di una nefrostomia o a una nefrectomia in caso di funzione renale compromessa in modo irreversibile, la tecnica chirurgica più usata è quella del re-impianto ureterale (tecnica del flap di Boari) (197). In caso di funzione renale compromessa in modo irreversibile si può ricorrere alla nefrectomia.

Neuroschistosomiasi

La neuroschistosomiasi è rara e, a causa della somiglianza con lesioni causate da altre patologie, di difficile diagnosi. In questi casi il dato epidemiologico assume una importanza primaria nell'ipotizzare la diagnosi. La neuroschistosomiasi è probabilmente il quadro clinico più grave associato all'infestazione da *Schistosoma* spp. e comprende segni e sintomi quali aumento della pressione intracranica, mielopatia e altri strettamente dipendenti dalla dimensione e dalla localizzazione delle uova (44,177,198-200).

Si ipotizza che le forme neurologiche della schistosomiasi siano il risultato della migrazione dei vermi attraverso il plesso venoso vertebrale (plesso di Batson) con conseguente diffusione e/o produzione di uova direttamente nel sistema nervoso centrale (201).

Il plesso di Batson mette infatti in collegamento vasi venosi del tratto gastroenterico con il plesso venoso vertebrale. Tale situazione anatomica permette alle uova di *Schistosoma* spp. di raggiungere lo spazio subaracnoideo.

Le uova piccole e rotonde di *S. japonicum* possono raggiungere l'encefalo determinando la comparsa di lesioni cerebrali a vari livelli (corteccia cerebrale, sostanza bianca sottocorticale, gangli della base, capsula interna, midollo spinale), mentre le uova di *S. mansoni* e *S. haematobium*, che sono di maggiore dimensione e con spine sporgenti, tendono a localizzarsi più frequentemente nel midollo spinale (202-204).

Il trattamento di solito richiede resezione chirurgica combinata con l'uso di agenti antiparassitari, che spesso si traduce in buoni risultati ed eccellente prognosi.

L'escissione chirurgica della lesione, infatti, quando possibile, è la migliore scelta che consente di confermare la diagnosi e di alleviare i sintomi. Il trattamento medico dovrebbe essere iniziato dopo la chirurgia e a diagnosi confermata.

La schistosomiasi del midollo spinale si manifesta come mielite trasversa e/o mieloradicolopatia (207,208).

La schistosomiasi midollare di solito prende la forma di lesioni granulomatose intratecali con effetto massa e localizzazioni prevalentemente nel tratto inferiore del midollo spinale, nel cono midollare e nella cauda equina.

I pazienti colpiti presentano un'insorgenza subacuta di paraplegia flaccida e areflessia, disfunzione sfinterica, accompagnate da dolore e intorpidimento a livello del dorso e degli arti inferiori (199,203,209,210). Il dolore radicolare dovuto alle lesioni granulomatose localizzate a livello delle radici nervose e della cauda equina può essere, inizialmente, il quadro clinico predominante.

Nei pazienti con compressione completa del midollo spinale spesso si ha necessità di un intervento di laminectomia del midollo spinale che ha valore sia diagnostico (biopsia) che terapeutico (decompressione del midollo spinale) (199,211).

In uno studio condotto in Sudan sono stati descritti 5 pazienti affetti da schistosomiasi del midollo spinale con compressione midollare i quali sono stati sottoposti a terapia combinata, chirurgica e medica, con risultati eccellenti e conferma istopatologica della diagnosi (205). Altri 27 casi sono stati descritti da *El Malik et al.* e di essi due sono stati sottoposti ad intervento chirurgico a causa della progressione della lesione non responsiva a terapia medica (206).

RACCOMANDAZIONI

Come gestire le complicanze della schistosomiasi cronica?

- Dopo il trattamento antiparassitario, i soggetti con schistosomiasi uro-genitale o epato-intestinale con complicanze d'organo dovrebbero essere gestiti con un approccio individualizzato e multidisciplinare e possibilmente presso un centro riferimento.

FOLLOW-UP

Il controllo a distanza dell'infezione cronica da *Schistosoma* spp. presenta non poche difficoltà, legate sia a metodiche diagnostiche che hanno una utilità in questa fase del processo clinico, poco performanti o molto costose, sia alla grande variabilità clinica della malattia. Tratteremo brevemente i metodi diagnostici che possono aiutare nel *follow-up* del paziente con schistosomiasi dopo trattamento specifico.

ESAMI DI LABORATORIO PER IL FOLLOW-UP

Conta eosinofili

La valutazione della conta degli eosinofili è sicuramente il test più accessibile ed economico, disponibile in tutti i contesti clinici. L'ipereosinofilia è un *marker* di laboratorio aspecifico spesso associato a un'infezione parassitaria ma non solo. Se alla diagnosi, prima del trattamento, fosse presente ipereosinofilia (situazione che si riscontra in circa il 40% dei pazienti), l'esame emocromocitometrico con formula leucocitaria andrebbe ripetuto a distanza di 6 mesi e poi periodicamente in caso di persistenza di valori di eosinofili alterati (212).

È stato osservato come, sia in soggetti con diagnosi accertata o probabile di SC, che abbiano presentato ipereosinofilia alla diagnosi, tale conta leucocitaria tornava nella norma dopo 12 mesi. Allo stesso tempo questo succedeva a prescindere dal grado di certezza della diagnosi di schistosomiasi o dalla presenza di altre elmintiasi per cui gli autori concludono che la normalizzazione o l'assenza di eosinofilia non risulta un parametro sufficiente per definire la guarigione parassitologica post trattamento (212).

Un'eosinofilia persistente dopo 3-6 mesi dovrebbe suggerire sempre di eseguire approfondimenti diagnostici per escludere un fallimento della terapia, per valutare la presenza di altre elmintiasi (213) o comunque di rivalutare la possibilità di diagnosi diverse. Dopo ripetizione di esami parassitologici mirati (esame microscopico di feci o urine, ricerca DNA o CAA), ove non fosse evidente un fallimento della terapia con praziquantel e dopo che un'etiologia alternativa dell'eosinofilia sia stata ragionevolmente esclusa, tale evoluzione non richiederebbe tuttavia misure aggiuntive di trattamento (214).

Esame chimico-fisico delle urine

Alcuni semplici marcatori di anomalie urinarie sono spesso associati ad infezione da *S. haematobium* e possono rivestire una certa importanza come marcatori di efficacia nel paziente trattato. Ematuria, proteinuria e leucocituria, infatti, sono spesso presenti prima del trattamento (l'ematuria fino al 90% dei casi, proteinuria in circa il 50%, più rara la piuria 10%) e possono facilmente essere monitorate dopo trattamento. In genere a distanza di 6 mesi da un trattamento efficace non sono più riscontrate (215).

Microscopia

L'esame microscopico di campioni di urine e/o feci rimane il gold standard per la diagnosi di infezione e di specie che causa l'infezione ma non per il *follow-up* poiché la sensibilità della metodica si riduce in maniera significativa risultando quindi poco adatto nel rilevare la presenza residua di uova in caso di risposta non ottimale al trattamento (216).

Inoltre la necessità di un nuovo trattamento nei soggetti con esame microscopico persistentemente positivo dopo il trattamento, verificata la compliance del paziente e l'assenza di nuova esposizione, dev'essere subordinata alla dimostrazione che le uova escrete siano vitali (212).

Considerata la specificità e il costo ridotto delle tecniche di microscopia si consiglia pertanto l'esecuzione di un controllo a 2-3 mesi post trattamento includendo il controllo della vitalità delle uova eventualmente osservate (158). In caso di uova non vitali o assenti l'esame microscopico, in considerazione della bassa sensibilità, non può essere sufficiente a confermare l'efficacia del trattamento.

Sierologia

La sierconversione in seguito al trattamento antiparassitario è osservata raramente con la maggior parte dei pazienti che risulta ancora sieropositiva a 2 anni o più dalla guarigione (217).

Inoltre utilizzando la metodica ELISA non sono rare reazioni crociate con altre infezioni parassitarie che possono dar luogo a falsi positivi (124).

È stato descritto come sia con ELISA che con ICT la negativizzazione della sierologia, o la riduzione del titolo anticorpale, a 6-12 mesi sia un evento raro e non correli con la persistenza di altri *marker* di malattia attiva (212). Nel lavoro di *Whitty CJ et al.*, su più di 200 pazienti, si segnalava una riduzione del titolo anticorpale dopo 3-5 mesi dal trattamento in meno della metà (46%) dei sieri testati e nel 61% a 1 anno (218). *Yong MK et al.* nel suo studio condotto tra migranti e viaggiatori in Australia ha evidenziato come, dopo 6 mesi dalla terapia con praziquantel, il titolo anticorpale (IHA) mostrasse una riduzione nel 45% e nel 10% dei viaggiatori e dei

migranti, rispettivamente.

Al controllo a 30 mesi il 68% dei viaggiatori e il 35% dei migranti mostravano una riduzione di 4 volte del titolo anticorpale. Nello stesso studio, il 27% dei migranti e il 18% dei viaggiatori mostrava un incremento del titolo anticorpale di 4 e 2 volte rispetto al baseline rispettivamente nei due gruppi a 6 mesi, con un successivo declino in assenza di ritrattamento (219).

In una metanalisi centrata su *S. japonicum*, utilizzando ELISA e IHA, a 12 mesi l'86% circa dei soggetti risultavano sieronegativi con entrambe le metodiche (220).

In conclusione il valore della sierologia nel *follow-up* del paziente sottoposto a trattamento specifico è limitato, poiché è ampiamente riconosciuto che gli anticorpi possono rimanere rilevabili per lungo tempo, soprattutto nei soggetti migranti, non consentendo quindi di differenziare guariti e non guariti (106,108,212,219,221).

Test antigenici

La ricerca di antigeni parassitari è stata indagata anche nella fase di *follow-up* del paziente con SC.

Per quanto riguarda la ricerca del CCA, test caratterizzato da una buona performance negli studi di prevalenza (222) e molto conveniente nella sua forma POC, i dati rispetto alla sua utilità nella fase post trattamento sono variabili. Nello studio di *Neumayr et al.* il POC-CCA eseguito come *follow-up* a 14 mesi dopo il trattamento in una coorte di 48 rifugiati Eritrei con diagnosi di schistosomiasi cronica ha dimostrato valori di specificità (60.0-73.9%) insoddisfacenti e, a livello dei singoli soggetti, i risultati ottenuti con POC-CCA non erano consistenti con quelli ottenuti con l'esame microscopico. Tali risultati confermando l'utilità di questo test in fase diagnostica piuttosto che nel monitoraggio della risposta al trattamento (106).

In uno studio successivo veniva descritta una maggiore specificità di tale test (92%) quando per la sua interpretazione veniva utilizzata una scala semi-quantitativa, il G-score [tracce (G2-3), 1+ (G4-5), 2+ (G6-7), and 3+ (G8-10)] (116). Gli stessi autori concludevano che l'assenza di un sistema di interpretazione standardizzato non permette ad oggi di pronunciarsi in modo definitivo sull'utilità del POC-CCA nel monitoraggio dell'efficacia del trattamento.

Al contrario, i dati sull'utilizzo dei metodi di identificazione e quantificazione del CAA (UCP-LF-CAA) nel monitoraggio dell'efficacia al trattamento sono promettenti.

Infatti, la quantità di CAA rilasciato risulta proporzionale all'intensità di infezione, in particolare alla quantità di vermi adulti infestanti un soggetto (111) e, quindi, potrebbe essere un utile strumento nel *follow-up* microbiologico post-trattamento.

La clearance del CAA in seguito al trattamento sembra essere relativamente veloce (entro 5-6 settimane) sia in caso di infezione acuta che cronica anche se più lentamente in quest'ultima (221) dimostrandosi un buon candidato come esame di monitoraggio post trattamento.

Studi condotti in popolazioni di soggetti affetti da SK hanno evidenziato come tale test, sia esso eseguito su urine o su siero dimostri una migliore performance come esame di *follow-up* rispetto a esame microscopico, ricerca DNA o CCA (116,212). Inoltre, essendo genere specifico è potenzialmente utilizzabile per tutte le infezioni da *Schistosoma* spp. anche in caso di infezione sostenuta da ibridi (111).

Nello studio di *Tamarozzi et al.* viene descritto come la concentrazione di CAA nel siero diminuisca in modo significativo dopo 6 mesi (primo *time-point* del *follow-up* valutato) dal trattamento in tutti i soggetti con CAA positivo pre-trattamento (212). Tale risultato è stato anche recentemente confermato dallo studio di *Hoekstra et al.* in cui gli autori hanno valutato anche la misurazione di CAA su urine. Infatti in questo lavoro, che includeva soggetti infetti ma asintomatici provenienti da area endemica, viene descritta una significativa riduzione dei livelli di CAA su urine e siero (di circa di 95% e il 93.6% rispettivamente) misurati dopo 12-18 mesi (116).

Altri studi hanno dimostrato una maggiore velocità di clearance del CAA (6-8 settimane) (111,223) che potrebbe quindi consentire di verificare la risposta al trattamento nel breve periodo post trattamento, comportando anche un notevole vantaggio quando applicata a popolazioni altamente mobili come i soggetti migranti (113,221).

Biologia molecolare

Metodi molecolari basati sulla rilevazione del DNA di *Schistosoma* spp. nelle feci, nelle urine o nel sangue per la diagnosi e il *follow-up* della schistosomiasi sono stati utilizzati, tuttavia i risultati di sensibilità (generalmente nell'intervallo 80-100%) variano tra gli studi; inoltre, è stata dibattuta l'utilità dei metodi molecolari per il *follow-up* dopo il trattamento poiché si è dimostrata la persistenza del DNA, in particolare sangue, per lungo tempo dopo la terapia (123,124,221). Infine test molecolari richiedono capacità di laboratorio che potrebbero non essere ampiamente disponibili anche nei paesi ad alto reddito.

FOLLOW-UP STRUMENTALE

Ecografia

L'ecografia dell'addome rappresenta un ruolo fondamentale nel *follow-up* delle conseguenze a lungo termine dell'infezione da *Schistosoma* spp. in particolare per verificare l'andamento dei segni ecografici legati all'ipertensione portale, delle lesioni della vescica ed eventualmente dell'ipertensione polmonare (129,224,225). Per quanto riguarda il *follow-up* ecografico della schistosomiasi epato-intestinale è stata osservata un'interruzione della progressione della fibrosi e una parziale o completa regressione di fibrosi e ipertensione portale dopo mesi dal trattamento (226,227). Si segnala però che questi soggetti erano per lo più giovani e con lesioni iniziali. L'evoluzione nei soggetti con patologia avanzata risulta strettamente dipendente dalla presenza di complicanze (es. ipertensione portale con sanguinamento da varici esofagee) ed eventuali trattamenti (es. somministrazione di beta-bloccanti, splenectomia, bendaggio o scleroterapia delle varici, intervento di shunt intraepatico portosistemico transgiugulare o TIPS) e attualmente mancano linee di indirizzo su come monitorare l'outcome di tali interventi nel tempo (134).

Nel caso della schistosomiasi urinaria l'ecografia costituisce un supporto essenziale nel *follow-up* post trattamento con praziquantel (le uova di *Schistosoma*, infatti, possono rimanere intrappolate nella parete vescicale e non essere visibili alla valutazione microscopica del sedimento urinario, che potrà quindi fornire un risultato falso negativo).

Considerato che dopo trattamento con praziquantel si dovrebbe assistere a una completa remissione delle lesioni del tratto urinario entro 6 mesi (115,228), in caso di presenza delle stesse dopo 6 mesi è indicato escludere l'evoluzione neoplastica (229) o altre cause (infezioni del tratto urinario, tubercolosi renale, altre neoplasie urogenitali).

Nello studio di *Tamarozzi et al.*, tutti i pazienti (n=21) hanno mostrato una riduzione dimensionale e numerica delle lesioni vescicali al controllo ecografico a 1 e 3 mesi dalla terapia (212).

Tali osservazioni precoci possono rassicurare sulla verosimile evoluzione positiva post trattamento probabilmente anticipando quanto verrà osservato al controllo a 6 mesi. Questo può essere rilevante in caso di popolazioni mobili come i giovani migranti per i quali è spesso difficile assicurare un *follow-up* a 6 mesi.

Le alterazioni patologiche nel tratto superiore e inferiore delle vie urinarie normalmente regrediscono in parallelo con quelle della mucosa vescicale, se da queste sono causate, anche se è descritta una più lenta regressione della dilatazione del tratto urinario superiore (129). Ulteriore affinamento nel *follow-up* di tali lesioni si ha con la RMN dell'apparato urinario. In questo contesto è fondamentale precisare che in caso di esposizione a rischio di reinfezione la nuova comparsa di lesioni a distanza di 12-24 mesi è da considerarsi più probabilmente una nuova infezione rispetto a un fallimento terapeutico (129,230).

Cistoscopia

La cistoscopia trova spazio nel *follow-up* dei pazienti con schistosomiasi urinaria sebbene la biopsia vescicale andrebbe eseguita solo quando siano osservate, all'esame ecografico, alterazioni persistenti della mucosa vescicale. Infatti è stato descritto come le lesioni osservate ecograficamente, quindi con una metodica non invasiva, correlino positivamente con i reperti descritti in cistoscopia (231,232). Se l'esame istopatologico mostra granulomi e uova vitali, è indicato ripetere un ciclo di trattamento (233).

RACCOMANDAZIONI**Come impostare il *follow-up* in soggetti con schistosomiasi cronica?**

- Nel soggetto con infezione probabile e asintomatica in cui l'unico dato di laboratorio che sostiene la diagnosi è la sierologia non è di norma indicato nessun *follow-up*.
- Nei soggetti in cui al momento della diagnosi sia positiva la ricerca di uova su feci o urine si consiglia il controllo a 2-3 mesi dal trattamento con praziquantel e solo in caso di positività con presenza di uova vitali, un nuovo trattamento antiparassitario.
- Nei soggetti con schistosomiasi epato-intestinale e quadro ecografico patologico è consigliato il monitoraggio ecografico a 6 mesi dalla fine del trattamento. La frequenza del controllo ecografico può essere modificata in base alla severità del quadro.
- Nei soggetti con schistosomiasi urinaria con lesioni della parete è consigliato il controllo ecografico regolare a 1, 3 e 6 mesi fino a scomparsa delle stesse. La persistenza delle lesioni suddette a 6 mesi (o mancato miglioramento a 3 mesi) dopo il trattamento deve portare all'esecuzione di un approfondimento diagnostico con indagine istologica per verificare l'evoluzione carcinomatosa o altra diagnosi differenziale.

PREVENZIONE E SORVEGLIANZA

PREVENZIONE PER VIAGGIATORI DA AREA NON ENDEMICA

Al momento attuale non è disponibile una profilassi farmacologica pre-esposizione né un vaccino specifico.

I CDC raccomandano una serie di misure di prevenzione primaria basate su strategie comportamentali (24,234):

- Informarsi sui rischi correlati all'esposizione ad acque dolci potenzialmente contaminate da cercarie. Si considerano come attività maggiormente a rischio: rafting, snorkeling, windsurf, canoa, altre attività acquatiche;
- Accertarsi di bere acqua minerale non contaminata. Sebbene la schistosomiasi non venga trasmessa bevendo acqua contaminata, se la bocca o le labbra vengono a contatto con l'acqua contenente i parassiti potrebbe avvenire l'infezione. Poiché l'acqua proveniente direttamente da canali, laghi, fiumi, torrenti o sorgenti naturali può essere contaminata, è fortemente consigliato portare l'acqua a ebollizione per 1 minuto o filtrare l'acqua prima di berla. Si specifica che il trattamento con iodio da solo non garantisce che l'acqua sia sicura e priva di parassiti;
- Evitare di nuotare in acqua dolce quando ci si trova in paesi endemici per schistosomiasi. Nuotare nell'oceano e in piscine adeguatamente trattate con cloro è sicuro;
- Utilizzare calzature chiuse e impermeabili;
- L'acqua utilizzata per lavarsi deve essere portata a ebollizione per 1 minuto o riscaldata a 50°C per almeno 5 minuti per uccidere eventuali cercarie, quindi raffreddata prima del bagno per evitare scottature. L'acqua trattenuta in un serbatoio di stoccaggio per almeno 1 - 2 giorni dovrebbe essere sicura;
- Evitare la penetrazione delle cercarie attraverso la cute strofinandola vigorosamente con un panno dopo il bagno. Tuttavia si consiglia di non fare affidamento solo su tale pratica per prevenire la schistosomiasi.

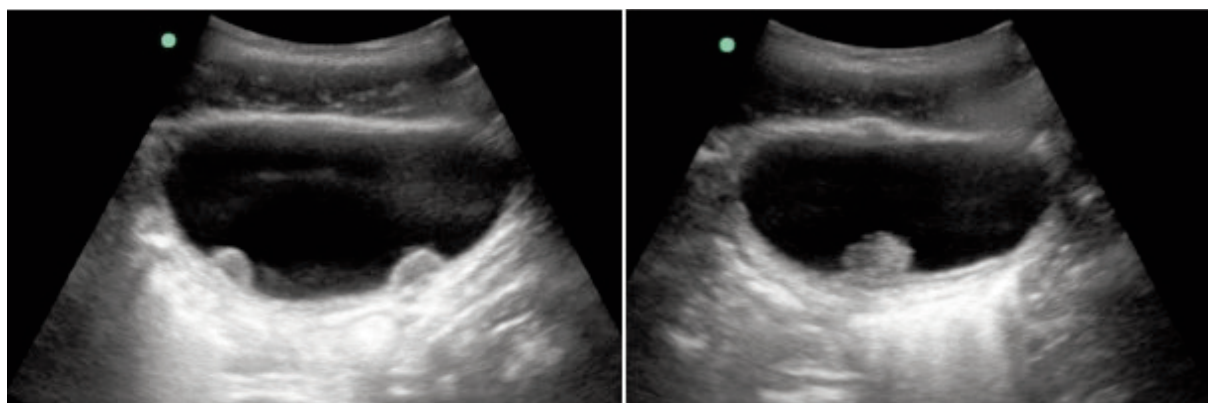
NOTIFICA

La schistosomiasi in Italia è compresa nella classe V di notifica (vengono comunicate annualmente, in un riepilogo, al Ministero).

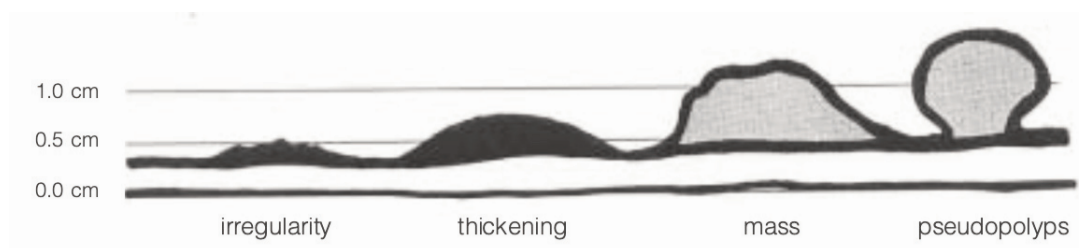
RISORSE ICONOGRAFICHE

Schistosomiasi URINARIA

Pattern ecografici, esempi (immagini cordialmente fornite dalla Dott.ssa Francesca Tamarozzi)



Classificazione delle lesioni vescicali correlate alla schistosomiasi (129)



Schistosomiasi GENITALE

Lesioni vulvari secondarie a schistosomiasi genitale femminile (137):

- a) *Grainy sandy patch*
- b) *Homogeneous yellow sandy patch*
- c) *Abnormal blood vessels*
- d) *Rubbery papules*



Grainy sandy patch

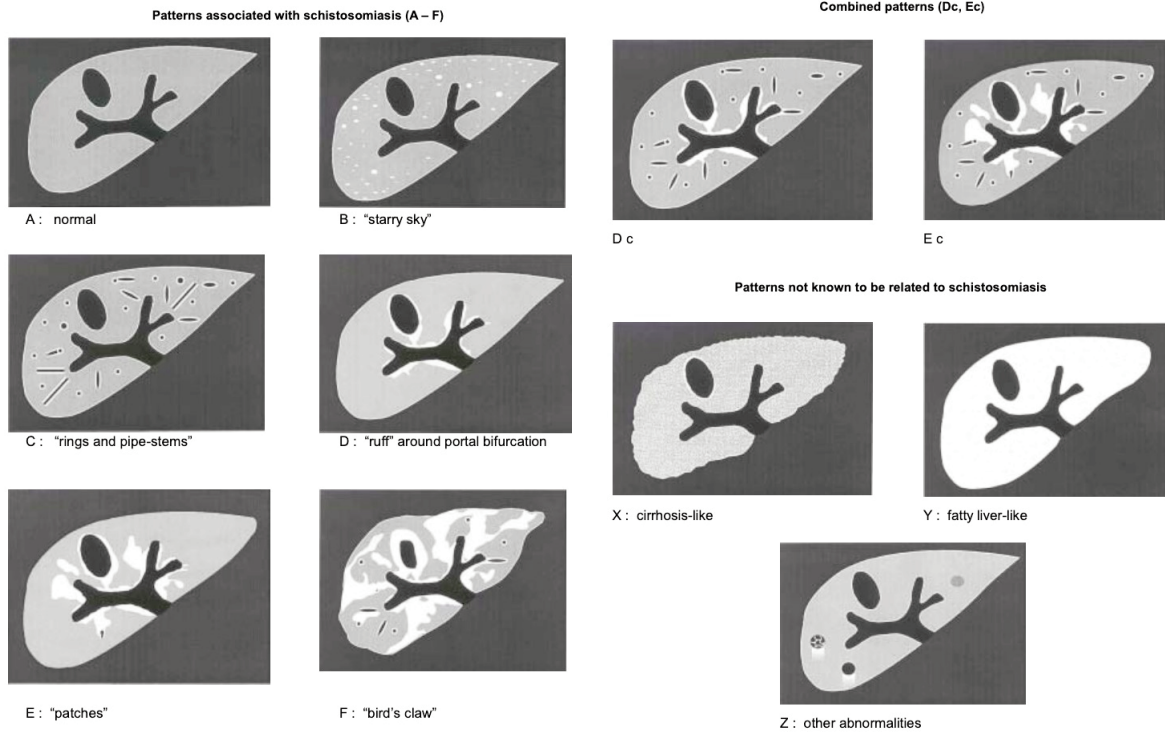
Homogeneous yellow sandy patch

Abnormal blood vessel

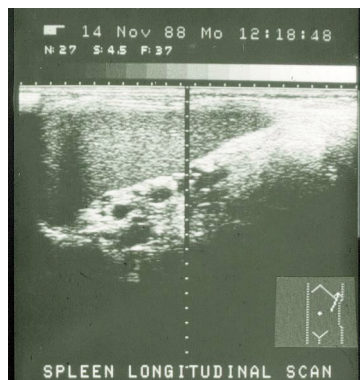
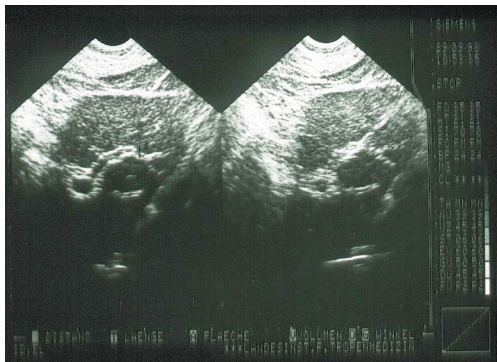
Rubbery papules

Schistosomiasi EPATICA

Differenti patterns ecografici di schistosomiasi epatica stilizzati (129)



Pattern ecografici, esempi (immagini cordialmente fornite dal Dott. Joachim Richter)



BIBLIOGRAFIA

1. Buonfrate D, Gobbi F, Marchese V, Postiglione C, Badona Monteiro G, Giorli G, et al. Extended screening for infectious diseases among newly arrived asylum seekers from Africa and Asia, Verona province, Italy, April 2014 to June 2015. *Eurosurveillance*. 2018 Apr 19;23(16). Available from: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00527>
2. Monge-Maillo B, López-Vélez R, Norman FF, Ferrere-González F, Martínez-Pérez Á, Pérez-Molina JA. Screening of imported infectious diseases among asymptomatic Sub-Saharan African and Latin American immigrants: A public health challenge. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015;92(4):848-56.
3. Tilli M, Gobbi F, Rinaldi F, Testa J, Caligaris S, Magro P, et al. The diagnosis and treatment of urogenital schistosomiasis in Italy in a retrospective cohort of immigrants from Sub-Saharan Africa. *Infection*. 2019 Jun 21;47(3):447-59. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-019-01270-0>
4. Leblanc C, Brun S, Bouchaud O, Izri A, Ok V, Caseris M, et al. Imported schistosomiasis in Paris region of France: A multicenter study of prevalence and diagnostic methods. *Travel Med Infect Dis*. 2021 May 1;41:102041. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S147789392100082X>
5. Chernet A, Neumayr A, Hatz C, Kling K, Sydow V, Rentsch K, et al. Spectrum of infectious diseases among newly arrived Eritrean refugees in Switzerland: a cross-sectional study. *Int J Public Health*. 2018;63(2):233-9.
6. Lingscheid T, Kurth F, Clerinx J, Marocco S, Trevino B, Schunk M, et al. Schistosomiasis in European Travelers and Migrants: Analysis of 14 Years TropNet Surveillance Data. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2017;97(2):567-74.
7. Comelli A, Riccardi N, Canetti D, Spinicci M, Cenderello G, Magro P, et al. Delay in schistosomiasis diagnosis and treatment: A multicenter cohort study in Italy. *J Travel Med*. 2020;27(1).
8. Marchese V, Beltrame A, Angheben A, Monteiro GB, Giorli G, Perandin F, et al. Schistosomiasis in immigrants, refugees and travellers in an Italian referral centre for tropical diseases. *Infect Dis Poverty*. 2018;7(1):1-10.
9. Mendoza-Palomar N, Sulleiro E, Perez-Garcia I, Espiau M, Soriano-Arandes A, Martín-Nalda A, et al. Schistosomiasis in children: review of 51 imported cases in Spain. *J Travel Med*. 2020 Feb 3;27(1):1-3.
10. ECDC. Public health guidance on screening and vaccination for infectious diseases in newly arrived migrants within the EU/EEA. 2018. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/public-health-guidance-screening-and-vaccination-infectious-diseases-newly>
11. Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà. I controlli alla frontiera. La frontiera dei controlli. Controlli sanitari all'arrivo e percorsi di tutela per i migranti ospiti. 2017. p. 1-116. Available from: www.inmp.it/ig/LG_Migranti-integrata.pdf
12. Chaves NJ, Paxton GA, Biggs B, Thambiran A, Gardiner J, Williams J, et al. The Australasian Society for Infectious Diseases and Refugee Health Network of Australia recommendations for health assessment for people from refugee-like backgrounds: an abridged outline. *Medical Journal of Australia*. 2017 Apr 17;206(7):310-5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.5694/mja16.00826>
13. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, et al. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *Can Med Assoc J*. 2011 Sep 6;183(12):E824-925. Available from: <http://www.cmaj.ca/cgi/doi/10.1503/cmaj.090313>
14. Public Health England. Helminth infections: migrant health guide. 2021. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/pre-entry-health-assessments-guidance-for-uk-refugees>
15. Soe HZ, Oo CC, Myat TO, Maung NS. Detection of Schistosoma Antibodies and exploration of associated factors among local residents around Inlay Lake, Southern Shan State, Myanmar. *Infect Dis Poverty*. 2017 Mar 1;6(1).
16. Salas-Coronas J, Bargues MD, Lozano-Serrano AB, Artigas P, Martínez-Ortí A, Mas-Coma S, et al. Evidence of autochthonous transmission of urinary schistosomiasis in Almeria (southeast Spain): An outbreak analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021 Nov;44:102165. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1477893921002064>
17. Bajracharya D, Pandit S, Bhandari D. First case report of Schistosoma japonicum in Nepal. *Access Microbiol*. 2020 Jun 1;2(6). Available from: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/acmi/10.1099/acmi.0.000117>
18. Boissier J, Grech-Angelini S, Webster BL, Allienne JF, Huyse T, Mas-Coma S, et al. Outbreak of urogenital schistosomiasis in Corsica (France): an epidemiological case study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(8):971-9.

19. Rahman HU, Khan W, Mehmood SA, Ahmed S, Yasmin S, Ahmad W, et al. Prevalence of cestodes infection among school children of urban parts of Lower Dir district, Pakistan. *Brazilian Journal of Biology*. 2022;82:1-6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-69842022000100264&tlng=en
20. Landeryou T, Rabone M, Allan F, Maddren R, Rollinson D, Webster BL, et al. Genome-wide insights into adaptive hybridisation across the *Schistosoma haematobium* group in West and Central Africa. *PLoS Negl Trop Dis*. 2022;16(1):e0010088.
21. Gobbi F, Buonfrate D, Angheben A, Beltrame A, Bassetti M, Bertolaccini L, et al. Pulmonary nodules in African migrants caused by chronic schistosomiasis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(5):e159-65. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30530-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30530-8)
22. Centers for Disease Control and Prevention. Presumptive Treatment and Screening for Strongyloidiasis, Infections Caused by Other Soil-Transmitted Helminths, and Schistosomiasis among Newly Arrived Refugees. 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/guidelines/domestic/intestinal-parasites-domestic.html#screening-for-parasitic-infection>
23. Migrant Health Assessment Sub-committee of HPSC Scientific Advisory Committee. Infectious Disease Assessment for Migrants. 2015;(July):77. Available from: <https://www.hpsc.ie/a-z/specificpopulations/migrants/guidance/File,14742,en.pdf>
24. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Yellow Book. 2020.
25. Soonawala D, van Lieshout L, den Boer MAM, Claas ECJ, Verweij JJ, Godkewitsch A, et al. Post-travel screening of asymptomatic long-term travelers to the tropics for intestinal parasites using molecular diagnostics. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014;90(5):835-9.
26. Andrade JR, Silva LD, Guimaraes CM, Bassetti-Soares E, Cambraia RD, Couto OFM, et al. Chronic hepatitis B and liver schistosomiasis: a deleterious association. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014 Mar 1;108(3):159-64. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1093/trstmh/tru010>
27. Abruzzi A, Fried B, Alikhan SB. Coinfection of *Schistosoma* Species with Hepatitis B or Hepatitis C Viruses. In: Rollinson D, Stothard JR, editors. *Academic Press*; 2016. p. 111-231. (*Advances in Parasitology*; vol. 91). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065308X15001098>
28. Webb JA, Fabreau G, Spackman E, Vaughan S, McBrien K. The cost-effectiveness of schistosomiasis screening and treatment among recently resettled refugees to Canada: an economic evaluation. *CMAJ Open*. 2021;9(1):E125-33.
29. Martelli G, Di Girolamo C, Zammarchi L, Angheben A, Morandi M, Tais S, et al. Seroprevalence of five neglected parasitic diseases among immigrants accessing five infectious and tropical diseases units in Italy: a cross-sectional study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2017;23(5):335.e1-335.e5.
30. Beltrame A, Buonfrate D, Gobbi F, Angheben A, Marchese V, Monteiro GB, et al. The hidden epidemic of schistosomiasis in recent African immigrants and asylum seekers to Italy. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(8):733-5.
31. Zammarchi L, Botta A, Tilli M, Gobbi F, Bartoloni A, Boccalini S. Presumptive treatment or serological screening for schistosomiasis in migrants from Sub-Saharan Africa could save both lives and money for the Italian National Health System: results of an economic evaluation. *J Travel Med*. 2022 Nov 24; Available from: <https://academic.oup.com/jtm/advance-article/doi/10.1093/jtm/taac140/6845442>
32. Beltrame A, Guerriero M, Angheben A, Gobbi F, Requena-Mendez A, Zammarchi L, et al. Accuracy of parasitological and immunological tests for the screening of human schistosomiasis in immigrants and refugees from African countries: An approach with Latent Class Analysis. Keiser J, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017 Jun 5;11(6):e0005593.
33. Beltrame A, Zammarchi L, Zuglian G, Gobbi F, Angheben A, Marchese V, et al. Schistosomiasis screening of travelers from Italy with possible exposure in Corsica, France. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(10):1887-9.
34. Hinz R, Schwarz NG, Hahn A, Frickmann H. Serological approaches for the diagnosis of schistosomiasis - A review. *Mol Cell Probes*. 2017;31:2-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcp.2016.12.003>
35. Agbata E, Morton R, Bisoffi Z, Botticau E, Greenaway C, Biggs BA, et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 20;16(1):11. Available from: <http://www.mdpi.com/1660-4601/16/1/11>
36. Castillo-Fernández N, Soriano-Pérez MJ, Lozano-Serrano AB, Sánchez-Sánchez JC, Villarejo-Ordóñez A, Cuenca-Gómez JA, et al. Usefulness of ultrasound in sub-Saharan patients with a serological diagnosis of schistosomiasis. *Infection*. 2021 Oct 4;49(5):919-26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01612-x>
37. Colley DG, Bustinduy AL, Secor WE, King CH. Human schistosomiasis. *The Lancet*. 2014;383(9936):2253-64.

38. World Health Organization. WHO guideline on control and elimination of human schistosomiasis. 2022;142. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041608>
39. Jauréguiberry S, Paris L, Caumes E. Acute schistosomiasis, a diagnostic and therapeutic challenge. *Clinical Microbiology and Infection*. 2010;16(3):225-31.
40. Langenberg MCC, Hoogerwerf MA, Koopman JPR, Janse JJ, Kos-van Oosterhoud J, Feijt C, et al. A controlled human *Schistosoma mansoni* infection model to advance novel drugs, vaccines and diagnostics. *Nat Med*. 2020;26(3):326-32.
41. Langenberg MCC, Hoogerwerf MA, Janse JJ, van Lieshout L, Corstjens PLAM, Roestenberg M, et al. Katayama syndrome without schistosoma mansoni eggs. *Ann Intern Med*. 2019;170(10):732-3.
42. Gobbi F, Tamarozzi F, Buonfrate D, van Lieshout L, Bisoffi Z, Bottieau E. New Insights on Acute and Chronic Schistosomiasis: Do We Need a Redefinition? *Trends Parasitol*. 2020;36(8):660-7.
43. McManus DP, Dunne DW, Sacko M, Utzinger J, Vennervald BJ, Zhou XN. Schistosomiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):1-19.
44. Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Human schistosomiasis. *The Lancet*. 2006 Sep;368(9541):1106-18. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606694403>
45. Ohmae H, Sinuon M, Kirinoki M, Matsumoto J, Chigusa Y, Socheat D, et al. Schistosomiasis mekongi: From discovery to control. *Parasitol Int*. 2004;53(2):135-42.
46. Omar HH. Impact of chronic schistosomiasis and HBV/HCV co-infection on the liver: current perspectives. *Hepat Med*. 2019 Sep;Volume 11:131-6. Available from: <https://www.dovepress.com/impact-of-chronic-schistosomiasis-and-hbv-hcv-co-infection-on-the-liver-peer-reviewed-article-HMER>
47. de Laval F, Savini H, Biance-Valero E, Simon F. Human schistosomiasis: an emerging threat for Europe. *The Lancet*. 2014 Sep;384(9948):1094-5.
48. Shaker Y, Samy N, Ashour E. Hepatobiliary schistosomiasis. *J Clin Transl Hepatol*. 2014;2(3):212-6.
49. Barsoum RS. Urinary Schistosomiasis: Review. *J Adv Res*. 2013;4(5):453-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jare.2012.08.004>
50. Seck SM, Sarr ML, Dial MC, Ka EF. *Schistosoma hematobium*-associated glomerulopathy. Vol. 21, *Indian journal of nephrology*. 2011. p. 201-3.
51. Jalloh M, Cassell A, Diallo T, Gaye O, Ndoye M, Mbodji MM, et al. Is Schistosomiasis a Risk Factor for Bladder Cancer? Evidence-Based Facts. *J Trop Med*. 2020;2020.
52. Rinaldi G, Young ND, Honeycutt JD, Brindley PJ, Gasser RB, Hsieh MH. New research tools for urogenital schistosomiasis. *Journal of Infectious Diseases*. 2015;211(6):861-9.
53. Hotez PJ, Harrison W, Fenwick A, Bustinduy AL, Ducker C, Sabina Mbabazi P, et al. Female genital schistosomiasis and HIV/AIDS: Reversing the neglect of girls and women. Hsieh MH, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019 Apr 4;13(4):e0007025. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007025>
54. Nour NM. Schistosomiasis: health effects on women. *Rev Obstet Gynecol*. 2010;3(1):28-32.
55. Miller-Fellows SC, Howard L, Kramer R, Hildebrand V, Furin J, Mutuku FM, et al. Cross-sectional interview study of fertility, pregnancy, and urogenital schistosomiasis in coastal Kenya: Documented treatment in childhood is associated with reduced odds of subfertility among adult women. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(11):1-13.
56. Kjetland EF, Kurewa EN, Mduluzi T, Midzi N, Gomo E, Friis H, et al. The first community-based report on the effect of genital *Schistosoma haematobium* infection on female fertility. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1551-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.12.050>
57. Swai B, Poggensee G, Mtweve S, Krantz I. Female genital schistosomiasis as an evidence of a neglected cause for reproductive ill-health: A retrospective histopathological study from Tanzania. *BMC Infect Dis*. 2006;6:1-8.
58. Zirimanya L, Mahmud-Ajeigbe F, McQuillan R, Li Y. A systematic review and meta-analysis to assess the association between urogenital schistosomiasis and HIV/AIDS infection. Bustinduy AL, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Jun 15;14(6):e0008383. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008383>
59. Ribeiro AR, Luis C, Fernandes R, Botelho MC. Schistosomiasis and Infertility: What do we know? *Trends Parasitol*. 2019;35(12):964-71.
60. Sturt A, Webb E, Francis S, Hayes R, Bustinduy A. Beyond the barrier: Female Genital Schistosomiasis as a potential risk factor for HIV-1 acquisition. *Acta Trop*. 2020 Sep;209:105524. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001706X19314391>
61. Abdel-Naser MB, Altenburg A, Zouboulis CC, Wollina U. Schistosomiasis (bilharziasis) and male infertility. *Andrologia*. 2019;51(1):1-6.
62. Feldmeier H, Leutscher P, Poggensee G, Harms G. Male genital schistosomiasis and haemospermia. *Tropical Medicine and International Health*. 1999 Dec;4(12):791-3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-3156.1999.00511.x>

63. Kayuni S, Lampiao F, Makaula P, Juziwelo L, Lacourse EJ, Reinhard-Rupp J, et al. A systematic review with epidemiological update of male genital schistosomiasis (MGS): A call for integrated case management across the health system in sub-Saharan Africa. Vol. 4, *Parasite Epidemiology and Control*. Elsevier Ltd; 2019.
64. Knafl D, Gerges C, King CH, Humbert M, Bustinduy AL. Schistosomiasis-associated pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *European Respiratory Review*. 2020;29(155).
65. Sibomana JP, Campeche A, Carvalho-Filho RJ, Correa RA, Duani H, Pacheco Guimaraes V, et al. Schistosomiasis Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Immunol*. 2020;11(December):1-18.
66. Friedman JF, Kanzaria HK, McGarvey ST. Human schistosomiasis and anemia: The relationship and potential mechanisms. *Trends Parasitol*. 2005;21(8):386-92.
67. Adam I, ALhabardi NA, Al-Wutayd O, Khamis AH. Prevalence of schistosomiasis and its association with anemia among pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2021;14(1):1-10.
68. Coltart CEM, Chew A, Storrar N, Armstrong M, Suff N, Morris L, et al. Schistosomiasis presenting in travellers: a 15 year observational study at the Hospital for Tropical Diseases, London. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2015 Mar 1;109(3):214-20.
69. Belhassen-García M, Pardo-Lledías J, Pérez Del Villar L, Muro A, Velasco-Tirado V, Blázquez De Castro A, et al. Relevance of eosinophilia and hyper-IgE in immigrant children. *Medicine (United States)*. 2014 Jul;93(6):e43. Available from: <https://journals.lww.com/00005792-201407030-00003>
70. Bustinduy AL, Sousa-Figueiredo JC, Adriko M, Betson M, Fenwick A, Kabatereine N, et al. Fecal Occult Blood and Fecal Calprotectin as Point-of-Care Markers of Intestinal Morbidity in Ugandan Children with *Schistosoma mansoni* Infection. Steinmann P, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013 Nov 14;7(11):e2542.
71. Betson M, Sousa-Figueiredo JC, Rowell C, Kabatereine NB, Stothard JR. Intestinal schistosomiasis in mothers and young children in Uganda: Investigation of field-applicable markers of bowel morbidity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010 Nov 5;83(5):1048-55.
72. Bocanegra García C, Pintar Z, Serres X, Mendioroz J, Moreno M, Gallego S, et al. Ultrasound findings and associated factors to morbidity in *Schistosoma haematobium* infection in a highly endemic setting. *Tropical Medicine and International Health*. 2018;23(2):221-8.
73. Ghieth MA, Lotfy AM. Schistosomiasis haematobium prevalence among haematuric patients: Parasitological and immuno-assay. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci*. 2017 Mar;6(1):83-6.
74. Houmsou R, Kela S, Suleiman M. Performance of microhaematuria and proteinuria as measured by urine reagent strips in estimating intensity and prevalence of *Schistosoma haematobium* infection in Nigeria. *Asian Pac J Trop Med*. 2011 Dec;4(12):997-1000.
75. Abruzzi A, Fried B. Coinfection of *Schistosoma* (Trematoda) with Bacteria, Protozoa and Helminths. In 2011. p. 1-85.
76. Patel P, Rose CE, Kjetland EF, Downs JA, Mbabazi PS, Sabin K, et al. Association of schistosomiasis and HIV infections: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Jan;102:544-53. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S120197122032292X>
77. Lyke KE, Dicko A, Dabo A, Sangare L, Kone A, Coulibaly D, et al. Association of *Schistosoma haematobium* infection with protection against acute *Plasmodium falciparum* malaria in Malian children. *Am J Trop Med Hyg*. 2005 Dec;73(6):1124-30.
78. Briand V, Watier L, LE Hesran JY, Garcia A, Cot M. Coinfection with *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium*: protective effect of schistosomiasis on malaria in senegalese children? *Am J Trop Med Hyg*. 2005 Jun;72(6):702-7.
79. Sokhna C, Le Hesran JY, Mbaye PA, Akiana J, Camara P, Diop M, et al. Increase of malaria attacks among children presenting concomitant infection by *Schistosoma mansoni* in Senegal. *Malar J*. 2004;3:1-5.
80. Wilson S, Vennervald BJ, Kadzo H, Ireri E, Amaganga C, Booth M, et al. Health implications of chronic hepatosplenomegaly in Kenyan school-aged children chronically exposed to malarial infections and *Schistosoma mansoni*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010 Feb;104(2):110-6.
81. Du H. [Relationship between advanced schistosomiasis and HBV infection]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi*. 2013 Feb;25(1):115, 117.
82. Gasim GI, Bella A, Adam I. Schistosomiasis, hepatitis B and hepatitis C co-infection. *Virology*. 2015;12(1):4-9.
83. Zhang Y, Xie Y, Chen Q, Chen X, Dong Z, Tan X. Prevalence and co-infection of schistosomiasis/hepatitis B among rural populations in endemic areas in Hubei, China. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2020 Feb 7;114(3):155-61.
84. Xaydalasouk K, Strobel M, Buisson Y, Black AP, Muller CP. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections in female workers of Lao garment factories. Khudyakov YE, editor. *PLoS One*. 2018 Jul 16;13(7):e0199919.

85. Edris A, Nour MO, Zedan OO, Mansour AE, Ghandour AA, Omran T. Seroprevalence and risk factors for hepatitis B and C virus infection in Damietta Governorate, Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2014 Oct 1;20(10):605-13.
86. Rafferty H, Sturt AS, Phiri CR, Webb EL, Mudenda M, Mapani J, et al. Association between cervical dysplasia and female genital schistosomiasis diagnosed by genital PCR in Zambian women. *BMC Infect Dis*. 2021 Dec 17;21(1):691.
87. Scott ME, Shvetsov YB, Thompson PJ, Hernandez BY, Zhu X, Wilkens LR, et al. Cervical cytokines and clearance of incident human papillomavirus infection: Hawaii HPV cohort study. *Int J Cancer*. 2013 Sep 1;133(5):1187-96.
88. Santos SB, Porto AF, Muniz AL, De Jesus AR, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of human T cell leukemia virus type-I and *Schistosoma mansoni* co-infection. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2004;99(5):121-6.
89. Porto AF, Santos SB, Alcântara L, Guerreiro JB, Passos J, Gonzalez T, et al. HTLV-1 modifies the clinical and immunological response to schistosomiasis. *Clin Exp Immunol*. 2004;137(2):424-9.
90. Chieffi PP. Interrelationship between schistosomiasis and concomitant diseases. Vol. 87 Suppl 4, *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 1992. p. 291-6.
91. Hsiao A, Toy T, Seo HJ, Marks F. Interaction between *Salmonella* and Schistosomiasis: A Review. *PLoS Pathog*. 2016;12(12):1-12.
92. Marege A, Seid M, Boke B, Thomas S, Arage M, Mouze N, et al. Prevalence of *Schistosoma mansoni*-*Salmonella* coinfection among patients in southern Ethiopia. *New Microbes New Infect*. 2021;40:100842.
93. Igwe NN, Agbo EB. Incidence of co-infection of enteric *Salmonella* and *Schistosoma* in Kachia local government area of Kaduna state, Nigeria. In 2014.
94. Cringoli G, Rinaldi L, Maurelli MP, Utzinger J. FLOTAC: New multivalent techniques for qualitative and quantitative copromicroscopic diagnosis of parasites in animals and humans. *Nat Protoc*. 2010;5(3):503-15.
95. Glinz D, Silué KD, Knopp S, Lohourignon LK, Yao KP, Steinmann P, et al. Comparing diagnostic accuracy of Kato-Katz, Koga Agar Plate, Ether-Concentration, and FLOTAC for *Schistosoma mansoni* and Soil-transmitted helminths. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010;4(7).
96. Coulibaly JT, Ouattara M, Becker SL, Lo NC, Keiser J, N'Goran EK, et al. Comparison of sensitivity and faecal egg counts of Mini-FLOTAC using fixed stool samples and Kato-Katz technique for the diagnosis of *Schistosoma mansoni* and soil-transmitted helminths. *Acta Trop*. 2016 Dec 1;164:107-16.
97. Teixeira CF, Neuhaus E, Ben R, Romanzini J, Graeff-Teixeira C. Detection of *Schistosoma mansoni* eggs in feces through their interaction with paramagnetic beads in a magnetic field. *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1(2):1-5.
98. Favero V, Frasca Candido RR, De Marco Verissimo C, Jones MK, St. Pierre TG, Lindholz CG, et al. Optimization of the Helmintex method for schistosomiasis diagnosis. *Exp Parasitol*. 2017 Jun 1;177:28-34.
99. Coulibaly JT, Andrews JR, Lo NC, N'Goran EK, Utzinger J, Keiser J, et al. *Schistosoma haematobium* egg excretion does not increase after exercise: Implications for diagnostic testing. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2018;98(3):772-5.
100. WHO. Basic laboratory methods in medical parasitology. World Health Organization; 1991. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40793>
101. AMCLI-CoSP, Comitato di Studio per la Parassitologia dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani. Percorso diagnostico delle parassitosi intestinali. 2022.
102. Carrai P, Zammarchi L, Pollina LE, Giordani L, Mangano V, Iapoce R, et al. Post-transplant liver graft schistosomiasis in a migrant from Sub-Saharan Africa. *Transplant Infectious Disease*. 2018 Oct 1;20(5):e12950.
103. Vellere I, Mangano VD, Cagno MC, Gobbi F, Ragusa A, Bartoloni A, et al. Imported human *Schistosoma japonicum*: A report on two cases in Filipino migrants present in Italy and a systematic review of literature. *Travel Med Infect Dis*. 2020;36(September 2019):101496.
104. Ochodo EA, Gopalakrishna G, Spek B, Reitsma JB, van Lieshout L, Polman K, et al. Circulating antigen tests and urine reagent strips for diagnosis of active schistosomiasis in endemic areas. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2015(3).
105. Kittur N, Castleman JD, Campbell CH, King CH, Colley DG. Comparison of schistosoma mansoni prevalence and intensity of infection, as determined by the circulating cathodic antigen urine assay or by the kato-katz fecal assay: A systematic review. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;94(3):605-10.
106. Neumayr A, Chernet A, Sydow V, Kling K, Kuenzli E, Marti H, et al. Performance of the point-of-care circulating cathodic antigen (POC-CCA) urine cassette test for follow-up after treatment of *S. mansoni* infection in Eritrean refugees. *Travel Med Infect Dis*. 2019;28(July 2018):59-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.09.004>

107. Marti H, Halbeisen S, Bausch K, Nickel B, Neumayr A. Specificity of the POC-CCA urine test for diagnosing *S. mansoni* schistosomiasis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;33(August 2019):101473.
108. Chernet A, Kling K, Sydow V, Kuenzli E, Hatz C, Utzinger J, et al. Accuracy of Diagnostic Tests for *Schistosoma mansoni* Infection in Asymptomatic Eritrean Refugees: Serology and Point-of-Care Circulating Cathodic Antigen Against Stool Microscopy. *Clinical Infectious Diseases.* 2017;65(4):568-74.
109. van Dam GJ, Odermatt P, Acosta L, Bergquist R, de Dood CJ, Kornelis D, et al. Evaluation of banked urine samples for the detection of circulating anodic and cathodic antigens in *Schistosoma mekongi* and *S. japonicum* infections: A proof-of-concept study. *Acta Trop.* 2015;141(Part B):198-203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2014.09.003>
110. van Dam GJ, de Dood CJ, Lewis M, Deelder AM, van Lieshout L, Tanke HJ, et al. A robust dry reagent lateral flow assay for diagnosis of active schistosomiasis by detection of *Schistosoma* circulating anodic antigen. *Exp Parasitol.* 2013 Oct;135(2):274-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
111. Corstjens PLAM, de Dood CJ, Kornelis D, Tjon Kon Fat EM, Wilson RA, Kariuki TM, et al. Tools for diagnosis, monitoring and screening of *Schistosoma* infections utilizing lateral-flow based assays and upconverting phosphor labels. *Parasitology.* 2014 Dec 16;141(14):1841-55. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
112. Knopp S, Corstjens PLAM, Koukounari A, Cercamondi CI, Ame SM, Ali SM, et al. Sensitivity and Specificity of a Urine Circulating Anodic Antigen Test for the Diagnosis of *Schistosoma haematobium* in Low Endemic Settings. Taylan Ozkan A, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015 May 14;9(5):e0003752. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0003752>
113. van Grootveld R, van Dam GJ, de Dood C, de Vries JJC, Visser LG, Corstjens PLAM, et al. Improved diagnosis of active *Schistosoma* infection in travellers and migrants using the ultra-sensitive in-house lateral flow test for detection of circulating anodic antigen (CAA) in serum. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2018;37(9):1709-16.
114. Casacuberta-Partal M, Janse JJ, van Schuijlenburg R, de Vries JJ, Erkens MA, Suijk K, et al. Antigen-based diagnosis of *Schistosoma* infection in travellers: a prospective study. *J Travel Med.* 2020;2020:1-9.
115. Tamarozzi F, Ursini T, Ronzoni N, Monteiro GB, Gobbi FG, Angheben A, et al. Prospective cohort study using ultrasonography of *Schistosoma haematobium*-infected migrants. *J Travel Med.* 2021;28(6):1-7.
116. Hoekstra PT, Chernet A, de Dood CJ, Brienen EAT, Corstjens PLAM, Labhardt ND, et al. Sensitive Diagnosis and Post-Treatment Follow-Up of *Schistosoma mansoni* Infections in Asymptomatic Eritrean Refugees by Circulating Anodic Antigen Detection and Polymerase Chain Reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 2022 Feb 28; Available from: www.ajtmh.org.
117. Weerakoon KG, Gordon CA, McManus DP. DNA diagnostics for schistosomiasis control. *Trop Med Infect Dis.* 2018;3(3):1-20.
118. Verweij JJ, Rune Stensvold C. Molecular testing for clinical diagnosis and epidemiological investigations of intestinal parasitic infections. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):371-418.
119. Guegan H, Fillaux J, Charpentier E, Robert-Gangneux F, Chauvin P, Guemas E, et al. Real-time PCR for diagnosis of imported schistosomiasis. Doenhoff MJ, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2019 Sep 11;13(9):e0007711. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0007711>
120. Garcia-Bernalt Diego J, Fernández-Soto P, Febrer-Sendra B, Crego-Vicente B, Muro A. Clinical Medicine Loop-Mediated Isothermal Amplification in Schistosomiasis. 2021;
121. Archer J, Barksby R, Pennance T, Rostron P, Bakar F, Knopp S, et al. Analytical and Clinical Assessment of a Portable, Isothermal Recombinase Polymerase Amplification (RPA) Assay for the Molecular Diagnosis of Urogenital Schistosomiasis. *Molecules.* 2020 Sep 11;25(18):4175.
122. Obeng BB, Aryeetey YA, De Dood CJ, Amoah AS, Larbi IA, Deelder AM, et al. Application of a circulating-cathodic-antigen (CCA) strip test and real-time PCR, in comparison with microscopy, for the detection of *Schistosoma haematobium* in urine samples from Ghana. *Ann Trop Med Parasitol.* 2008 Oct;102(7):625-33.
123. Utzinger J, Becker SL, van Lieshout L, van Dam GJ, Knopp S. New diagnostic tools in schistosomiasis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2015;21(6):529-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.03.014>
124. Weerakoon KGAD, Gobert GN, Cai P, Mcmanus DP. Advances in the Diagnosis of Human Schistosomiasis. 2015; Available from: <http://cmr.asm.org/>
125. Sturt AS, Webb EL, Phiri CR, Mweene T, Chola N, van Dam GJ, et al. Genital self-sampling compared with cervicovaginal lavage for the diagnosis of female genital schistosomiasis in Zambian women: The BILHIV study. Cools P, editor. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 Jul 14;14(7):e0008337.
126. Global Schistosomiasis Alliance, GSA. Commercially available diagnostic tests. 2021; Available from: https://www.eliminatesthis.org/sites/gsa/files/content/attachments/2021-05-07/Communication_piece_available_diagnostics_09.04.2021_English.pdf

127. Jones ME, Mitchell RG, Leen CLS. Long seronegative window in schistosoma infection. *The Lancet*. 1992 Dec;340(8834-8835):1549-50.
128. Khalaf I, Shokeir A, Shalaby M. Urologic complications of genitourinary schistosomiasis. *World J Urol*. 2012;30(1):31-8.
129. Richter J, Hatz C, Campagne G, Bergquist NR, Jenkins JM, for Research UBSP, et al. Ultrasound in schistosomiasis: a practical guide to the standard use of ultrasonography for assessment of schistosomiasis-related morbidity: Second international workshop, October 22-26 1996, Niamey, Niger. Revised an. 2000; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66535>
130. Richter J, Botelho MC, Holtfreter MC, Akpata R, el Scheich T, Neumayr A, et al. Ultrasound assessment of schistosomiasis. *Z Gastroenterol*. 2016 Jul;54(7):653-60.
131. Marangoni D. Diagnosi e gestione clinica della schistosomiasi urogenitale complicata: revisione sistematica della letteratura. Univeristy of Florence; 2021.
132. Abdel-Wahab MF, Ramzy I, Esmat G, el Kafass H, Strickland GT. Ultrasound for detecting *Schistosoma haematobium* urinary tract complications: comparison with radiographic procedures. *J Urol*. 1992 Aug;148(2 Pt 1):346-50.
133. Santos J, Chaves J, Araújo H, Vale N, Costa JM, Brindley PJ, et al. Comparison of findings using ultrasonography and cystoscopy in urogenital schistosomiasis in a public health centre in rural Angola. *S Afr Med J*. 2015 Apr;105(4):312-5.
134. Tamarozzi F, Fittipaldo VA, Orth HM, Richter J, Buonfrate D, Riccardi N, et al. Diagnosis and clinical management of hepatosplenic schistosomiasis: A scoping review of the literature. *Secor WE, editor. PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Mar 25;15(3):e0009191. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0009191>
135. Ferreira FG, Ribeiro MA, de Fátima Santos M, Assef JC, Szutan LA. Doppler ultrasound could predict varices progression and rebleeding after portal hypertension surgery: lessons from 146 EGDS and 10 years of follow-up. *World J Surg*. 2009 Oct;33(10):2136-43.
136. Martins RD, Szejnfeld J, Lima FG, Ferrari AP. Endoscopic, ultrasonographic, and US-Doppler parameters as indicators of variceal bleeding in patients with schistosomiasis. *Dig Dis Sci*. 2000 May;45(5):1013-8.
137. World Health Organization (WHO). Female genital schistosomiasis: a pocket atlas for clinical health-care professionals. 2015; Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/180863>
138. Shebel HM, Elsayes KM, Abou El Atta HM, Elguindy YM, El-Diasty TA. Genitourinary Schistosomiasis: Life Cycle and Radiologic-Pathologic Findings. *RadioGraphics*. 2012 Jul;32(4):1031-46. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.324115162>
139. Richter J, Correia Dacal AR, Vergetti Siqueira JG, Poggensee G, Mannsmann U, Deelder A, et al. Sonographic prediction of variceal bleeding in patients with liver fibrosis due to *Schistosoma mansoni*. *Tropical Medicine & International Health*. 1998 Sep 22;3(9):728-35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1365-3156.1998.00285.x>
140. Xu XD, Xu CF, Dai JJ, Qian JQ, Pin X. Ratio of platelet count/spleen diameter predicted the presence of esophageal varices in patients with schistosomiasis liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(5):588-91.
141. Harries AD, Walker J, Fryatt R, Chiodini PL, Bryceson ADM. Schistosomiasis in expatriates returning to Britain from the tropics: a controlled study. *The Lancet*. 1986 Jan;327(8472):86-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673686907300>
142. Mones A, Sherif MM, Abdel Halim RM. Superiority of rectal snip over serology in detection of schistosomiasis eradication: A pilot study. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2021;22(1):52-5.
143. Crompton DWT, Organization WH. Preventive chemotherapy in human helminthiasis : coordinated use of anthelmintic drugs in control interventions : a manual for health professionals and programme managers. World Health Organization; 2006.
144. Salas-Coronas J, Cabezas-Fernández MT, Vázquez-Villegas J, Soriano-Pérez MJ, Lozano-Serrano AB, Pérez-Camacho I, et al. Evaluation of eosinophilia in immigrants in Southern Spain using tailored screening and treatment protocols: A prospective study. *Travel Med Infect Dis*. 2015;13(4):315-21.
145. Cucchetto G, Buonfrate D, Marchese V, Rodari P, Ferrari A, Zanotti P, et al. High-dose or Multi-day Praziquantel for Imported Schistosomiasis? A Systematic Review. *J Travel Med*. 2019 Jul 16;
146. Kramer C v., Zhang F, Sinclair D, Olliaro PL. Drugs for treating urinary schistosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;2014(8).
147. Cioli D, Pica-Mattoccia L. Praziquantel. *Parasitol Res*. 2003;90(SUPPL.1):3-9.
148. Chai JY. Praziquantel treatment in trematode and cestode infections: An update. *Infect Chemother*. 2013;45(1):32-43.
149. Biltricide. Available from: <https://resources.bayer.com.au/resources/uploads/pi/file9318.pdf>
150. Borrmann S, Szlezák N, Faucher JF, Matsiegui PB, Neubauer R, Binder RK, et al. Artesunate and Praziquantel for the Treatment of *Schistosoma haematobium* Infections: A Double-Blind, Randomized,

- Placebo-Controlled Study. *Journal of Infectious Diseases*. 2001;184(10):1363-6.
151. Utzinger J, Keiser J, Shuhua X, Tanner M, Singer BH. Combination chemotherapy of schistosomiasis in laboratory studies and clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003;47(5):1487-95.
 152. Grandière-Pérez L, Ansart S, Paris L, Faussart A, Jaureguiberry S, Grivois JP, et al. Efficacy of praziquantel during the incubation and invasive phase of *Schistosoma haematobium* schistosomiasis in 18 travelers. *Am J Trop Med Hyg*. 2006 May;74(5):814-8.
 153. de Jesus AR, Silva A, Santana LB, Magalhães A, de Jesus AA, Pacheco de Almeida RP, et al. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with acute schistosomiasis mansoni. *Journal of Infectious Diseases*. 2002;185(1):98-105.
 154. Corachán M. Schistosomiasis in Travelers. *J Travel Med*. 1995 Mar 1;2(1):1-3.
 155. Granier H, Potard M, Diraison P, Nicolas X, Laborde JP, Talarmin F. [Acute encephalitis concurrent with primary infection by *Schistosoma mansoni*]. *Med Trop (Mars)*. 2003;63(1):60-3.
 156. Ross AG, Vickers D, Olds GR, Shah SM, McManus DP. Katayama syndrome. *Lancet Infectious Diseases*. 2007;7(3):218-24.
 157. Vazquez ML, Jung H, Sotelo J. Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology*. 1987 Sep 1;37(9):1561-1561.
 158. CDC. Schistosomiasis. [cited 2022 May 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/dpdx/schistosomiasis/index.html>
 159. Zwang J, Olliaro PL. Clinical Efficacy and Tolerability of Praziquantel for Intestinal and Urinary Schistosomiasis-A Meta-analysis of Comparative and Non-comparative Clinical Trials. Jones MK, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014 Nov 20;8(11):e3286.
 160. Burchard G, Ehrhardt S, Grobusch M, Junghanss T, Löscher T, Reisinger E, et al. Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Schistosomiasis (Bilharziose). AWMF online Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. 2013;42(5):1-36.
 161. Hoekstra PT, Casacuberta-Partal M, van Lieshout L, Corstjens PLAM, Tsonaka R, Assaré RK, et al. Efficacy of single versus four repeated doses of praziquantel against *Schistosoma mansoni* infection in school-aged children from Côte d'Ivoire based on Kato-Katz and POC-CCA: An open-label, randomised controlled trial (RePST). Shiff C, editor. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020 Mar 20;14(3):e0008189. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pntd.0008189>
 162. Ferrari TCA, Moreira PRR. Neuroschistosomiasis: Clinical symptoms and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):853-64. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70170-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70170-3)
 163. Bang OY, Heo JH, Choi SA, Kim DI. Large cerebral infarction during praziquantel therapy in neurocysticercosis. *Stroke*. 1997;28(1):211-3.
 164. Fong GCY, Cheung RTF, Ji Hoc Heo. Caution with praziquantel in neurocysticercosis. *Stroke*. 1997;28(8):1648-9.
 165. Rim HJ. The current pathobiology and chemotherapy of clonorchiasis. *Kisaengchunghak Chapchi*. 1986 Apr;24 Suppl:1-141.
 166. Friedman JF, Olveda RM, Mirochnick MH, Bustinduy AL, Elliott AM. Praziquantel for the treatment of schistosomiasis during human pregnancy. *Bull World Health Organ*. 2018;96(1):59-65.
 167. Olds GR. Administration of Praziquantel to pregnant and lactating women. *Acta Trop*. 2003;86(2-3):185-95.
 168. Adam I, Elwasila ET, Homeida M. Is praziquantel therapy safe during pregnancy? *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2004;98(9):540-3.
 169. World Health Organization. Strategy Development and Monitoring for Parasitic Diseases and Vector Control Team (2003). Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months: Geneva, 8-9 April 2002. World Health Organization. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/68041>
 170. Coulibaly JT, Panic G, Silué KD, Kovač J, Hattendorf J, Keiser J. Efficacy and safety of praziquantel in preschool-aged and school-aged children infected with *Schistosoma mansoni*: a randomised controlled, parallel-group, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet Glob Health*. 2017;5(7):e688-98.
 171. Olliaro PL, Coulibaly JT, Garba A, Halleux C, Keiser J, King CH, et al. Efficacy and safety of single 40 mg/kg oral praziquantel in the treatment of schistosomiasis in preschool-age versus school-age children: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2020;14(6):1-23.
 172. Zwang J, Olliaro P. Efficacy and safety of praziquantel 40 mg/kg in preschool-aged and school-aged children: A meta-analysis. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):1-16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13071-016-1958-7>
 173. Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics, editor. American Academy of Pediatrics; 2021. Available from: <https://doi.org/10.1542/9781610025782>

174. Garba A, Lamine MS, Djibo A, Tahirou A, Aouami MA, Alfari A, et al. Safety and efficacy of praziquantel syrup (Epiquantel®) against *Schistosoma haematobium* and *Schistosoma mansoni* in preschool-aged children in Niger. *Acta Trop.* 2013;128(2):318-25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actatropica.2012.12.003>
175. N'Goran EK, Yalkinoglu Ö, Kourany-Lefoll E, Tappert A, Hayward B, Yin X, et al. Efficacy and Safety of New Orodispersible Tablet Formulations of Praziquantel (Racemate and L-Praziquantel) in *Schistosoma mansoni*-Infected Preschool-Age Children and Infants: A Randomized Dose-Finding Phase 2 Study. *Frontiers in Tropical Diseases.* 2021 Oct 12;2.
176. Huang LH, Qiu YW, Hua HY, Niu XH, Wu PF, Wu HY, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with advanced schistosomiasis co-infected with hepatitis B virus. *International Journal of Infectious Diseases.* 2013;17(8):e606-9.
177. Ross AGP, Bartley PB, Sleight AC, Olds GR, Li Y, Williams GM, et al. Schistosomiasis. *New England Journal of Medicine.* 2002 Apr 18;346(16):1212-20. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra012396>
178. Cheever AW. A quantitative post-mortem study of *Schistosomiasis mansoni* in man. *Am J Trop Med Hyg.* 1968 Jan;17(1):38-64.
179. Williams EH, Hayes RJ, Smith PG. Admissions to a rural hospital in the West Nile District of Uganda over a 27 year period. *J Trop Med Hyg.* 1986 Aug;89(4):193-211.
180. Ede CJ, Nikolova D, Brand M. Surgical portosystemic shunts versus devascularisation procedures for prevention of variceal rebleeding in people with hepatosplenic schistosomiasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2018 Aug 3;2018(8). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011717.pub2>
181. Tourabi H el, Amin AA el, Shaheen M, Woda SA, Homeida M, Harron DWG. Propranolol reduces mortality in patients with portal hypertension secondary to schistosomiasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1994 Jan 1;88(5):493-500. Available from: <https://doi.org/10.1080/00034983.1994.11812896>
182. Nordmann T, Schlabe S, Feldtid T, Gobbi F, Krieg A, Bode JG, et al. TIPS and splenorenal shunt for complications of portal hypertension in chronic hepatosplenic schistosomiasis-A case series and review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2021;15(12):1-15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0010065>
183. Kho S, Andries B, Poespoprodjo JR, Commons RJ, Shanti PAI, Kenangalem E, et al. High risk of *Plasmodium vivax* malaria following splenectomy in Papua, Indonesia. *Clinical Infectious Diseases.* 2019;68(1):51-60.
184. Bach O, Baier M, Pullwitt A, Fosiko N, Chagaluka G, Kalima M, et al. Falciparum malaria after splenectomy: A prospective controlled study of 33 previously splenectomized Malawian adults. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2005;99(11):861-7.
185. Elsebai I. Parasites in the Etiology of Cancer -Bilharziasis and Bladder Cancer. *CA Cancer J Clin.* 1977 Mar 1;27(2):100-6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.27.2.100>
186. Fenwick A, Savioli L, Engels D, Robert Bergquist N, Todd MH. Drugs for the control of parasitic diseases: current status and development in schistosomiasis. *Trends Parasitol.* 2003 Nov;19(11):509-15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471492203002460>
187. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori.* Vol. 61. 1994. p. 1-241.
188. Bedwani R, Renganathan E, el Kwahsky F, Braga C, Abu Seif HH, Abul Azm T, et al. Schistosomiasis and the risk of bladder cancer in Alexandria, Egypt. *Br J Cancer.* 1998 Apr;77(7):1186-9.
189. Peiffer LB, Poynton SL, Ernst SE, Hicks JL, Marzo AM, Sfanos KS. Inflammation-associated pathologies in a case of prostate schistosomiasis: Implications for a causal role in prostate carcinogenesis. *Prostate.* 2019 Aug 18;79(11):1316-25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pros.23841>
190. Wishahi MM, Ismail IMH, Ruebben H, Otto Thomas. Bladder Cancer: Keyhole-Limpet Hemocyanin Immunotherapy in the Bilharzial Bladder: A New Treatment Modality? Phase II Trial: Superficial Bladder Cancer. *Journal of Urology.* 1995 Mar;153(3S):926-8. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/S0022-5347%2801%2967605-5>
191. Zaghoul MS, Zaghoul TM, Bishr MK, Baumann BC. Urinary schistosomiasis and the associated bladder cancer: update. Vol. 32, *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020.
192. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
193. Abdou A, Tligui M, Le Loup G, Raynal G. Bilharziöse urinaire : une série française. *Progrès en Urologie.* 2012 Sep;22(10):598-601.

194. Aly MS, Khaled HM, Emara M, Hussein TD. Cytogenetic profile of locally advanced and metastatic schistosoma-related bladder cancer and response to chemotherapy. *Cancer Genet* 2012;205(4):156-62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210776212000403>
195. Pal PO, Smith RD, Allen S, Ratynska M, Edwards S, Gothard P, et al. Schistosomiasis-A Disobedient Ureter, a Disobedient Diagnosis. *J Endourol Case Rep.* 2017;3(1):114-8.
196. Mohyelden K, Hussein HA, el Helaly HA, Ibrahim H, Abdelwahab H. Long-Term Outcomes of Two Ipsilateral vs Single Double-J Stent After Laser Endoureterotomy for Bilharzial Ureteral Strictures. *J Endourol.* 2021 Jun;35(6):775-80.
197. Ravi G, Motalib MA. Surgical. Correction of Bilharzial Ureteric Stricture by Boari Flap Technique. *Br J Urol.* 1993 May;71(5):535-8. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1464-410X.1993.tb16021.x>
198. Lv S, Zhang Y, Steinmann P, Zhou XN, Utzinger J. Helminth Infections of the Central Nervous System Occurring in Southeast Asia and the Far East. In: *Advances in parasitology.* England; 2010. p. 351-408. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065308X10720121>
199. Ferrari TC de A. Involvement of central nervous system in the schistosomiasis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2004 Aug;99(suppl 1):59-62. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762004000900010&lng=en&tng=en
200. Carod-Artal FJ. Neurological complications of Schistosoma infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2008 Feb;102(2):107-16. Available from: <https://academic.oup.com/trstmh/article-lookup/doi/10.1016/j.trstmh.2007.08.004>
201. Betting LE, Pirani C, Queiroz L de S, Damasceno BP, Cendes F. Seizures and Cerebral Schistosomiasis. *Arch Neurol.* 2005 Jun 1;62(6):1008-10. Available from: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.62.6.1008>
202. Pollner JH, Schwartz A, Kobriner A, Parenti DM. Cerebral Schistosomiasis Caused by Schistosoma haematobium: Case Report. *Clinical Infectious Diseases.* 1994 Mar 1;18(3):354-7.
203. Liu L. Spinal and Cerebral Schistosomiasis. *Semin Neurol.* 1993 Jun 19;13(02):189-200. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2008-1041125>
204. Gjerde IO, Mørk S, Larsen JL, Huldøt G, Skeidsvoll H, Aarli JA. Cerebral Schistosomiasis Presenting as a Brain Tumor. *Eur Neurol.* 1984;23(4):229-36.
205. Salim AD, Arbab MA, el Hassan LA, el Hassan AM. Schistosomiasis of the spinal cord: report of 5 cases from Sudan. *Eastern Mediterranean Health Journal.* 2012 Mar 1;18(3):294-7. Available from: http://applications.emro.who.int/emhj/v18/03/18_3_2012_0294_0297.pdf?ua=1
206. el Malik EF, Nasr SH, Mohamed AA, Jabir AM, Abdelatif M. Neuroschistosomiasis in Sudan. 2011;47(2):75-85. Available from: http://applications.emro.who.int/emhj/v18/03/18_3_2012_0294_0297.pdf?ua=1
207. Algahtani HA, Aldarmahi AA, Al-Rabia MW, Baeesa SS. Acute paraplegia caused by Schistosoma mansoni. *Neurosciences (Riyadh).* 2014 Jan;19(1):47-51.
208. Coyle CM. Schistosomiasis of the nervous system. In: *Handbook of clinical neurology.* Netherlands; 2013. p. 271-81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444534903000224>
209. Scrimgeour EM, Gajdusek DC. Involvement of the central nervous system in Schistosoma mansoni and S. haematobium infection a review. *Brain* 1985 Dec;108(4):1023-38. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/108.4.1023>
210. Pammenter MD, Bhigjee AI, Rossouw EJ, Epstein SR, Haribhai HC, Bill PLA. The Value of Immunological Approaches to the Diagnosis of Schistosomal Myelopathy. *Am J Trop Med Hyg.* 1991 Mar 1;44(3):329-35.
211. Wu L, Wu M, Tian D, Chen S, Liu B, Chen Q, et al. Clinical and Imaging Characteristics of Cerebral Schistosomiasis. *Cell Biochem Biophys.* 2012 Mar 25;62(2):289-95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12013-011-9294-1>
212. Tamarozzi F, Ursini T, Hoekstra PT, Silva R, Costa C, Gobbi F, et al. Evaluation of microscopy, serology, circulating anodic antigen (CAA), and eosinophil counts for the follow-up of migrants with chronic schistosomiasis: a prospective cohort study. *Parasit Vectors.* 2021;14(1):1-11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04655-z>
213. Coltart C, Whitty CJ. Schistosomiasis in non-endemic countries. *Clinical Medicine.* 2015 Feb 3;15(1):67-9. Available from: <https://www.rcpjournals.org/lookup/doi/10.7861/clinmedicine.15-1-67>
214. Soentjens P, Ruyffelaert M, Collée A, Haverals S, van Gompel A, Bottieau E. Follow-up of treatment response in imported acute schistosomiasis. *J Travel Med.* 2014;21(6):433-4.
215. Tetteh-Quarcoo PB, Ampong A, Dayie NTKD, Ahenkorah J, Udofia EA, Afutu E, et al. Dynamics in Morbidity Markers and Cytological Observations Made in Urine of Schistosoma haematobium-Infected Children: Pre- and Post-Praziquantel Treatment in an Endemic Setting. *Medical Sciences.* 2022;10(1):14.

216. Cavalcanti MG, Cunha AFA, Peralta JM. The advances in molecular and new Point-Of-Care (POC) diagnosis of schistosomiasis pre- and post-praziquantel use; in the pursuit of more reliable approaches for low endemic and non-endemic areas. *Front Immunol.* 2019;10(MAY):1-10.
217. Rabello ALT, Monica Garcia MA, Pinto da Silva RA, Rocha RS, Oswaldo Cruz-FIOCRUZ RF, Centro the, et al. Humoral Immune Responses in Patients with Acute *Schistosoma mansoni* Infection Who Were Followed Up for Two Years After Treatment. 1997. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/24/3/304/430639>
218. Whitty CJM, Mabey DC, Armstrong M, Wright SG, Chiodini PL. Presentation and outcome of 1107 cases of schistosomiasis from Africa diagnosed in a non-endemic country. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2000 Sep;94(5):531-4.
219. Yong MK, Beckett CL, Leder K, Biggs BA, Torresi J, O'Brien DP. Long-Term Follow-Up of Schistosomiasis Serology Post-Treatment in Australian Travelers and Immigrants. *J Travel Med.* 2010 Mar 1;17(2):89-93.
220. Wang LP, Deng WP, Jia TW, Qin ZQ, Xu J. [Conversion of serum anti-*Schistosoma japonicum* antibodies detected by immunological tests following treatment with praziquantel: a meta-analysis]. *Zhongguo Xue Xi Chong Bing Fang Zhi Za Zhi.* 2021 Apr;33(2):138-47.
221. Hoekstra PT, van Esbroeck M, de Dood CJ, Corstjens PL, Cnops L, van Zeijl-van der Ham CJ, et al. Early diagnosis and follow-up of acute schistosomiasis in a cluster of infected Belgian travellers by detection of antibodies and circulating anodic antigen (CAA): A diagnostic evaluation study. *Travel Med Infect Dis.* 2021 May;41(March):102053. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102053>
222. Coulibaly JT, N'Gbesso YK, Knopp S, N'Guessan NA, Silué KD, van Dam GJ, et al. Accuracy of Urine Circulating Cathodic Antigen Test for the Diagnosis of *Schistosoma mansoni* in Preschool-Aged Children before and after Treatment. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(3).
223. Sousa MS, van Dam GJ, Pinheiro MCC, de Dood CJ, Peralta JM, Peralta RHS, et al. Performance of an Ultra-Sensitive Assay Targeting the Circulating Anodic Antigen (CAA) for Detection of *Schistosoma mansoni* Infection in a Low Endemic Area in Brazil. *Front Immunol.* 2019;10(APR).
224. Cimini A, Ricci M, Gigliotti PE, Pugliese L, Chiaravallotti A, Danieli R, et al. Medical imaging in the diagnosis of schistosomiasis: A review. *Pathogens.* 2021;10(8):1-14.
225. Pinto-Silva RA, de Queiroz LC, Azeredo LM, Silva LC dos S, Lambertucci JR. Ultrasound in schistosomiasis mansoni. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(4):479-84.
226. Richter J. Evolution of schistosomiasis-induced pathology after therapy and interruption of exposure to schistosomes: A review of ultrasonographic studies. *Acta Trop.* 2000;77(1):111-31.
227. Ruiz-Guevara R, De Noya BA, Valero SK, Lecuna P, Garassini M, Noya O. Clinical and ultrasound findings before and after praziquantel treatment among Venezuelan schistosomiasis patients. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(5):505-11.
228. Barda B, Coulibaly JT, Hatz C, Keiser J. Ultrasonographic evaluation of urinary tract morbidity in school-aged and preschool-aged children infected with *Schistosoma haematobium* and its evolution after praziquantel treatment: A randomized controlled trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):1-13.
229. Akpata R, Neumayr A, Holtfreter MC, Krantz I, Singh DD, Mota R, et al. The WHO ultrasonography protocol for assessing morbidity due to *Schistosoma haematobium*. Acceptance and evolution over 14 years. *Systematic review. Parasitol Res.* 2015 Apr 25;114(4):1279-89.
230. Hatz CF, Vennervald BJ, Nkulila T, Vounatsou P, Kombe Y, Mayombana C, et al. Evolution of *Schistosoma haematobium*-related pathology over 24 months after treatment with praziquantel among school children in southeastern Tanzania. *The American journal of tropical medicine and hygiene Am J Trop Med Hyg Am J Trop Med Hyg.* 1998;59(5):775-81.
231. Burki A, Tanner M, Burnier E, Schweizer W, Meudt R, Degrémont A. Comparison of ultrasonography, intravenous pyelography and cystoscopy in detection of urinary tract lesions due to *Schistosoma haematobium*. *Acta Trop.* 1986 Jun;43(2):139-51.
232. Degremont A, Burnier E, Meudt R, Burki A, Schweizer W, Tanner M. Value of ultrasonography in investigating morbidity due to schistosoma haematobium infection. *The Lancet.* 1985 Mar;325(8430):662-5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673685913273>
233. Da Silva IM, Thiengo R, Conceição MJ, Rey L, Pereira Filho E, Ribeiro PC. Cystoscopy in the diagnosis and follow-up of urinary schistosomiasis in Brazilian soldiers returning from Mozambique, Africa. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2006;48(1):39-42.
234. CDC. Schistosomiasis Prevention & Control. [cited 2022 Jan 28]. Available from: <https://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/prevent.html>