

## FOFI

**Da:** Iannazzo Stefania <s.iannazzo@sanita.it>  
**Inviato:** mercoledì 10 aprile 2019 16:28  
**A:** 'AIFA\_Dott.ssa Santini'; 'AMCLI\_Dott.Luzzaro'; 'ANMDO\_Dott.ssa Sideli'; 'CIP\_Dott.ssa Prato'; 'CIP\_ER\_Dott.ssa Moro'; 'CIP\_Piemonte\_dott.Gatto'; 'CIP\_piemonte\_Dott.Raso'; 'CIP\_Puglia\_Dott.Parisi'; 'CIP\_Reg.ER\_Dott Diegoli'; 'Cip\_Reg.Toscana\_Prof.Rossolini'; 'CIP\_Regione FVG\_Prof.Brusaferro'; 'CIP\_Regione Puglia'; 'CIP\_Regione Sardegna\_Prof. Paolo Castiglia'; 'CIP\_Regione Toscana\_Prof.Rossolini'; 'Creazzola Simona Serao'; Leone Maria Grazia; Urpis Marina; Nalin Daniele; Roberti Francesca; Guidotti Lucia; Scalera Giselda; Candela Loredana; 'FIMMG\_Dott.Marocco'; 'FIMP\_Dott.ssa Lamborghini'; 'FNOMCEO\_'; 'FNOMCEO\_Dott.Giustetto'; 'FOFI\_Dott.Liebl'; 'FOFI\_Dott.Liebl\_'; 'Fortunato D'Ancona (dancona@iss.it); Furiozzi Francesca; Gaglione Rosa; 'GISA\_Prof.Menichetti'; 'IPASVI\_Dott.ssa Mongardi'; 'ISS\_Dott.Rezza'; 'ISS\_Dott.ssa Pantosti'; 'IZS\_LazioToscana\_Dott.ssa Franco'; Lecchini Pierdaveide; Macrì Salvatore; Maraglino Francesco Paolo; 'MEF\_Dott.Zeppleri'; 'MinAMBIENTE\_Dott.ssaGiardina'; 'MinAMBIENTE\_Dott.Zaghi'; 'MIPAF\_Dott.Ciardiello'; 'MIPAF\_Dott.ssa Gangemi'; 'MIPAF\_Dr.ssa Reitano'; Nicoletti Giovanni; 'Prof. Paolo Castiglia\_Regione Sardegna'; 'Reg.Sardegna\_vet drssa Mulas'; 'Regione Sicilia\_Dr. Murolo Giuseppe'; Ruiz Alvarez Maria Josefina (esterno); Angotzi Stefano; 'SIFO\_Dr.ssa Creazzola'; 'SIFO\_DRssa Rebesco'; 'SIM\_Prof.ssa Stefani'; 'SIMG Rossi Alessandro'; 'SIMIT\_Dott.Tinelli'; 'SIMIT\_Segreteria'; 'SIMPIOS\_Dott.Pan'; 'SITA\_Prof.Matteo Bassetti'; 'SIP\_Prof.Villani'; 'SITI\_Prof.ssa Agodi'; 'SITA\_Segreteria'; 'CittadinanzaAttiva\_Dr.ssa Alessia Squillace'; 'CITTADINANZA ATTIVA\_Segreteria'  
**Cc:** Sabbatucci Michela; Farfusola Chiara; Rapiti Alessia; Maraglino Francesco Paolo; D'Amario Claudio; Segreteria DGPREV  
**Oggetto:** Circolare M. chimaera  
**Allegati:** Allegato\_1.pdf; circolare\_M chimaera\_10aprile2019.pdf

Gentili colleghi,

invio in allegato la Circolare del 10 aprile 2019 "Indicazioni operative riguardanti gli aspetti di laboratorio in merito ai casi di infezione da *Mycobacterium chimaera* in Italia e aggiornamento delle informazioni disponibili", con preghiera di diffusione attraverso i vostri canali istituzionali.

cari saluti

Stefania



Ministero della Salute  
Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria

**dr.ssa Stefania Iannazzo**

Dirigente Medico

Responsabile Struttura Semplice Malattie Prevenibili da Vaccino, AMR e ICA

Viale Giorgio Ribotta, 5 – 00144 Roma

tel. 06 5994 3836

cell. +39 334 6942126

fax 06 5994 3096

email: [s.iannazzo@sanita.it](mailto:s.iannazzo@sanita.it)

---

**Da:** Iannazzo Stefania

**Inviato:** sabato 23 marzo 2019 18:20

**A:** 'AIFA\_Dott.ssa Santini'; 'AMCLI\_Dott.Luzzaro'; 'ANMDO\_Dott.ssa Sideli'; 'CIP\_Dott.ssa Prato'; 'CIP\_ER\_Dott.ssa Moro'; 'CIP\_Piemonte\_dott.Gatto'; 'CIP\_piemonte\_Dott.Raso'; 'CIP\_Puglia\_Dott.Parisi'; 'CIP\_Reg.ER\_Dott Diegoli'; 'Cip\_Reg.Toscana\_Prof.Rossolini'; 'CIP\_Regione FVG\_Prof.Brusaferro'; 'CIP\_Regione Puglia'; 'CIP\_Regione Sardegna\_Prof. Paolo Castiglia'; 'CIP\_Regione Toscana\_Prof.Rossolini'; 'Creazzola Simona Serao'; Leone Maria Grazia; Urpis Marina; Nalin Daniele; Roberti Francesca; Guidotti Lucia; Scalera Giselda; Candela Loredana; 'FIMMG\_Dott.Marrocco'; 'FIMP\_Dott.ssa Lamborghini'; 'FNOMCEO\_'; 'FNOMCEO\_Dott.Giustetto'; 'FOFI\_Dott.Liebl'; 'FOFI\_Dott.Liebl\_'; 'Fortunato D'Ancona ([dancona@iss.it](mailto:dancona@iss.it)); Furiozzi Francesca; Gaglione Rosa; 'GISA\_Prof.Menichetti'; 'IPASVI\_Dott.ssa Mongardi'; 'ISS\_Dott.Rezza'; 'ISS\_Dott.ssa Pantosti'; 'IZS\_LazioToscana\_Dott.ssa Franco'; Lecchini Pierdavide; Macrì Salvatore; Maraglino Francesco Paolo; 'MEF\_Dott.Zeppleri'; 'MinAMBIENTE\_Dott.ssaGiardina'; 'MinAMBIENTE\_Dott.Zaghi'; 'MIPAF\_Dott.Ciardello'; 'MIPAF\_Dott.ssa Gangemi'; 'MIPAF\_Dr.ssa Reitano'; Nicoletti Giovanni; 'Prof. Paolo Castiglia\_Regione Sardegna'; 'Reg.Sardegna\_vet drssa Mulas'; 'Regione Sicilia\_Dr. Murolo Giuseppe'; Ruiz Alvarez Maria Josefina (esterno); Angotzi Stefano; 'SIFO\_Dr.ssa Creazzola'; 'SIFO\_DRssa Rebesco'; 'SIM\_Prof.ssa Stefani'; 'SIMG Rossi Alessandro'; 'SIMIT\_Dott.Tinelli'; 'SIMIT\_Segreteria'; 'SIMPIOS\_Dott.Pan'; 'SITA\_Prof.Matteo Bassetti'; 'SIP\_Prof.Villani'; 'SITI\_Prof.ssa Agodi'; 'SITA\_Segreteria'; 'CittadinanzaAttiva\_Dr.ssa Alessia Squillace'; 'CITTADINANZA ATTIVA\_Segreteria'

**Cc:** Sabbatucci Michela; Farfusola Chiara; Rapiti Alessia; Maraglino Francesco Paolo; D'Amario Claudio; Segreteria DGPREV

**Oggetto:** Riunione Plenaria Gruppo di coordinamento per il contrasto all'antimicrobicoresistenza 26 marzo 2019 ore 10.

Cari Colleghi,

in vista della prossima riunione trasmetto il Documento di Consenso *Sinergie e integrazione tra rischio clinico e rischio infettivo*, che è stato predisposto dalla Sub-Area Rischio clinico della Commissione Salute con la collaborazione anche di altri attori istituzionali.

Il documento ha la finalità di rinforzare alcune delle azioni contenute nel PNCAR impegnando anche chi si occupa specificatamente di rischio clinico a livello regionale e aziendale.

Io ho contribuito alla definizione del documento ma sarebbe importante che lo stesso risultasse condiviso con tutti noi, nel ruolo di componenti del GTC.

Vi invito, pertanto, a leggerlo e revisionarlo. Eventuali proposte di modifica potranno essere riportate nel file word allegato, seguendo lo schema che io stessa ho seguito per questa ultima revisione.

Ovviamente le mie sono per lo più modifiche di stile ma se ritenete di proporre nuovi contenuti siete invitati a farlo.

In attesa di incontrarvi martedì, vi invio

i miei migliori saluti e gli auguri di Buona domenica

Stefania

## ALLEGATO "A"/2 -

DA:

RICHIEDENTE: \_\_\_\_\_

RAGIONE SOCIALE (SE DIVERSA DAL RICHIEDENTE): \_\_\_\_\_

INDIRIZZO: \_\_\_\_\_

PARTITA IVA: \_\_\_\_\_

A:

ISTITUTO NAZIONALE PER LE MALATTIE INFETTIVE "LAZZARO SPALLANZANI" - "I.R.C.C.S.

consulenza

prestazione diagnostico-terapeutica

COGNOME E NOME*	Tipologia campione biologico ed esami richiesti

MEDICO RICHIEDENTE \_\_\_\_\_ DATA \_\_\_\_\_

FIRMA E TIMBRO DEL DIRETTORE SANITARIO  
DELLA STRUTTURA RICHIEDENTE

\_\_\_\_\_

**PARTE DA COMPILARE A CURA DELL'U.O. DELL'ISTITUTO "L. SPALLANZANI" -  
CHE EFFETTUA LA PRESTAZIONE**

PRESTAZIONI ESEGUITE IL: \_\_\_\_\_

PRESTAZIONI ESEGUITE	IMPORTO

FIRMA E TIMBRO DI CHI EFFETTUA LA PRESTAZIONE

\_\_\_\_\_  
FIRMA E TIMBRO DEL DIRETTORE DEL DIPARTIMENTO

\_\_\_\_\_



# Ministero della Salute

DIREZIONE GENERALE DELLA PREVENZIONE SANITARIA

UFFICIO 5 PREVENZIONE DELLE MALATTIE TRASMISSIBILI E PROFILASSI INTERNAZIONALE

DIREZIONE GENERALE DEI DISPOSITIVI MEDICI E DEL SERVIZIO FARMACEUTICO

UFFICIO 5 ATTIVITA' ISPETTIVE E VIGILANZA

A

Assessorati alla Sanità Regioni Statuto ordinario e speciale	Ministero della difesa Stato maggiore della difesa Ispettorato generale della sanità
Assessorati alla Sanità Province Autonome Trento e Bolzano	Azienda ospedaliera - polo universitario ospedale Luigi Sacco
U.S.M.A.F. – S.A.S.N.	Federazione nazionale degli ordini dei medici chirurghi e degli odontoiatri
Direzione Generale della sanità animale e dei farmaci veterinari	Comando carabinieri tutela della salute – NAS sede centrale
Direzione Generale per l'igiene e la sicurezza degli alimenti e la nutrizione	Istituto Superiore di Sanità
Direzione Generale della programmazione sanitaria	Croce rossa italiana Reparto nazionale di sanità pubblica
Direzione Generale della ricerca	Istituto Nazionale per le Malattie Infettive – IRCCS “Lazzaro Spallanzani”
Direzione Generale della comunicazione e dei rapporti europei e internazionali	Istituto nazionale per la promozione della salute delle popolazioni migranti e per il contrasto delle malattie della povertà (INMP)
AIFA	
Società scientifiche di settore	

**OGGETTO: *Indicazioni operative riguardanti gli aspetti di laboratorio in merito ai casi di infezione da *Mycobacterium chimaera* in Italia e aggiornamento delle informazioni disponibili***

Si fa seguito alla nota “Raccomandazioni per il controllo dell’infezione da *Mycobacterium chimaera* in Italia” del 9 gennaio 2019, prot. 674, concernente il rischio, per i pazienti, di infezione da *Mycobacterium chimaera*, associato all’esposizione ad aerosol generato nel corso dell’utilizzo di dispositivi di raffreddamento/riscaldamento (Heater-Cooler Units, HCU) del sangue in circolazione extra-corporea durante intervento chirurgico a torace aperto, per fornire alcune indicazioni finalizzate ad uniformare, sul territorio nazionale, le procedure operative per la diagnosi e l’identificazione di laboratorio del *M. chimaera*, migliorando la capacità di individuazione dei casi e dei dispositivi che sono stati contaminati, e a limitare il verificarsi di ulteriori infezioni.

Si ricorda che la contaminazione dei pazienti potrebbe avvenire durante interventi chirurgici a torace aperto, inclusi il trapianto cardiaco e/o polmonare e il trapianto vascolare aortico, in presenza di HCU, tramite l’aerosol contenente *M. chimaera* proveniente dall’acqua dei serbatoi dell’HCU.

## 1. AGGIORNAMENTO DELLE INFORMAZIONI

### A. *Epidemiologia in Italia*

Ad oggi sono stati segnalati al Ministero della Salute 18 casi di infezione invasiva da *M. chimaera*, inclusi 7 decessi, in 3 regioni, e 55 dispositivi HCU distribuiti in 8 regioni, che sono stati contaminati.

Il *M. chimaera* ha una bassa virulenza e il periodo di incubazione dopo l'esposizione risulta lungo, ma il tasso di letalità è molto elevato, risultando prossimo al 50% nei casi italiani segnalati ad oggi.

### B. *Definizione di caso - Aggiornamento*

Per la definizione di un caso di infezione da *M. chimaera* è necessario considerare criteri clinici e di esposizione. A tale scopo si riprendono, aggiornandoli alla letteratura più recente, i criteri e le definizioni proposti dall'ECDC e riportati nella citata circolare del 9 gennaio:

#### CRITERI CLINICI

Uno dei seguenti:

- Endocardite della protesi valvolare
- Infezione della protesi valvolare
- Infezione della ferita da sternotomia
- Mediastinite
- Manifestazioni di infezione disseminata (sepsi), incluse manifestazioni emboliche e immunologiche (ad es. splenomegalia, artrite, osteomielite, spondilodisciti\*, coinvolgimento del midollo osseo con citopenia, corioretinite, coinvolgimento polmonare, epatite, nefrite, miocardite, manifestazioni del SNC\*, ascessi settici\*, sarcoidosi<sup>§</sup>, emolisi<sup>§</sup>, rottura del rene<sup>§</sup>, epatite<sup>§</sup>).

\* Queste manifestazioni cliniche non sono presenti nella definizione di caso ufficiale dell'ECDC ma si è ritenuto opportuno includerle in quanto riportate nella letteratura più recente.

§ Queste manifestazioni cliniche non erano presenti nella definizione di caso contenuta nella precedente circolare del 9 gennaio 2019 e sono state evidenziate da un ulteriore approfondimento della letteratura più recente<sup>1,2</sup>.

#### CRITERI DI ESPOSIZIONE

Effettuazione di un intervento chirurgico a torace aperto con ricorso a circolazione extracorporea e HCU nei sei<sup>#</sup> anni precedenti l'insorgenza dei sintomi dell'infezione.

<sup>#</sup> La definizione di caso ufficiale dell'ECDC parla di 5 anni, ma si è ritenuto opportuno estendere l'intervallo di riferimento per coerenza con le più recenti evidenze scientifiche.

#### **Caso confermato**

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione

E

*M. chimaera* isolato in coltura e identificato mediante sequenziamento del DNA in un campione biologico significativo<sup>@</sup> (sangue, pus, biopsia tissutale o materiale protesico impiantato).

<sup>@</sup> Sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio.

#### **Caso probabile**

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione

<sup>1</sup> Overton K et al. Cluster of invasive Mycobacteria chimaera infections following cardiac surgery demonstrating novel clinical features and risks of aortic valve replacement. Internal Medicine Journal 48 (2018) 1520–1524

<sup>2</sup> Mycobacterium chimaera Hepatitis: A New Disease Entity. Am J Surg Pathol. 2019 Feb;43(2):244-250. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30346305>

E

*M. chimaera* identificato mediante PCR diretta e sequenziamento amplificato del DNA da un campione biologico significativo<sup>@</sup> (sangue, pus, biopsia tessutale o materiale protesico impiantato)

OPPURE

*Mycobacterium avium complex* (MAC) isolato in coltura o mediante PCR diretta su campione biologico significativo<sup>@</sup> (sangue, pus, biopsia tessutale o materiale protesico impiantato)

OPPURE

Rilevazione istopatologica del granuloma non-caseoso e macrofagi schiumosi/rigonfi con presenza di bacilli alcool-acido resistenti in tessuto cardiaco o vascolare in prossimità di materiale protesico o in un campione della ferita da sternotomia.

<sup>@</sup> Sono da escludere i campioni provenienti dal tratto respiratorio.

### **Caso possibile<sup>§</sup>**

Un paziente che soddisfa i criteri clinici e di esposizione per il quale NON siano ancora disponibili i risultati di analisi microbiologiche.

<sup>§</sup> Alla luce di alcune osservazioni pervenute allo scrivente si è ritenuto opportuno fornire anche una definizione di caso possibile.

### **Caso escluso**

Un caso probabile o possibile per il quale l'LNR o l'LRR identifichi un micobatterio differente da *M. chimaera*.

## **2. DIAGNOSI DI LABORATORIO E CONFERMA**

La diagnosi di *M. chimaera* è resa complessa da alcune caratteristiche specifiche di questa infezione, in particolare: lungo periodo di latenza clinica, esordio clinico con sintomatologia poco specifica, esami strumentali per immagine finalizzati alla ricerca di lesioni delle valvole cardiache spesso completamente negativi e episodi di batteriemia intermittenti con negatività di singole emocolture.

I metodi di rilevamento basati sulla coltura rimangono il gold standard. L'identificazione certa di *M. chimaera* può essere eseguita solo con sequenziamento genetico degli isolati batterici. Il limite maggiore dei metodi colturali è tuttavia legato ai tempi lunghi, generalmente tra 2 e 8 settimane. Il sequenziamento dell'intero genoma (Whole Genome Sequencing, WGS) e la successiva analisi filogenetica sono il metodo più accurato per verificare se un ceppo clinico è direttamente correlato ad un definito evento epidemico o cluster di infezione associato ad una medesima fonte.

Se un caso possibile viene riconosciuto dopo che sia stata effettuata una biopsia tissutale o in corso di autopsia è possibile la ricerca del DNA batterico anche su tessuti paraffinati e fissati in formalina.

Tutti i test per la ricerca di *M. chimaera* devono essere eseguiti su pazienti sintomatici e prelevando campioni clinicamente significativi (ovvero da siti anatomici presunti sterili o campionamenti eseguiti su lesioni istologiche suggestive di infezione da micobatteri).

### **1. DIAGNOSI DI LABORATORIO**

Al fine di stabilire un iter diagnostico univoco per le infezioni da *M. chimaera*, si fa riferimento anche alle indicazioni fornite dal Gruppo di lavoro Micobatteri dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)<sup>3</sup>.

<sup>3</sup> Position paper italiano relativo a cura del Gruppo di Lavoro Micobatteri – GLaMic, L'outbreak di *Mycobacterium chimaera*, breve storia e suggerimenti operativi per i laboratori di microbiologia, a cura del Gruppo di Lavoro Micobatteri dell'Associazione Microbiologi Clinici Italiani – rev.01/02/2019. <http://www.amcli.it/wp-content/uploads/2015/09/Position-paper-CHIMAERA-GLAMICversione-def-01feb2019.pdf>

Si ritiene, pertanto, opportuno e necessario effettuare le analisi anche sulle apparecchiature e nell'ambiente circostante, al fine di escludere e/o correlare l'infezione al dispositivo.

Riguardo alle procedure da seguire per i campionamenti ambientali (inclusi quelli dagli HCU), si rimanda ad un successivo documento ministeriale in corso di preparazione. Per il momento si raccomanda di attenersi alle istruzioni fornite dalle competenti strutture aziendali/regionali o, dove non disponibili, a quelle dell'ECDC<sup>4</sup>.

**Si fa presente che non ci sono test in grado di predire se un paziente asintomatico svilupperà l'infezione. Il percorso diagnostico sottostante è indicato solo per pazienti sintomatici.**

Di seguito sono sintetizzate le indicazioni per gli aspetti diagnostici.

### Campioni clinici

Nei casi sospetti può essere eseguita la ricerca colturale di micobatteri. I campioni di elezione sono costituiti dall'emocoltura e dalla biopsia. Non sono, invece, ritenuti idonei ai fini della presente sorveglianza i campioni di origine respiratoria. Per l'emocoltura il sangue deve essere raccolto direttamente in un flacone specifico per micobatteri. Il numero di campioni varia da 2 a 3, raccolti ad almeno 12 ore di distanza l'uno dall'altro, indipendentemente dalla presenza di febbre. Qualora il medico clinico decida di eseguire la biopsia, è fondamentale che una parte del tessuto venga destinata alla ricerca colturale dei micobatteri.

La ricerca colturale per micobatteri è imprescindibile in caso si renda necessario un secondo intervento con espanto di valvola cardiaca o di altro materiale protesico.

### Identificazione delle colonie

Identificare le colonie di AFB (Acid-Fast Bacillus) allestendo preparati e colorandoli col metodo Ziehl-Neelsen. Sulle colonie di AFB eseguire l'identificazione utilizzando tassativamente un metodo molecolare:

- a) In caso di impiego di GenoType CM sono da considerare sospette le colonie identificate come *M. intracellulare* che devono essere refertate come *M. avium complex*. Si rende pertanto indispensabile la differenziazione mediante altri metodi
- b) In caso di impiego di AccuProbe Intracellulare o di AccuProbe MAC, sono da considerare sospette le colonie identificate come *M. Intracellulare* o come MAC rispettivamente che devono essere refertate come *M. avium complex*. Si rende pertanto indispensabile la differenziazione mediante altri metodi
- c) In caso di impiego di INNO LiPA *Mycobacteria*, la positività con la sonda MIN2 identifica direttamente *M. chimaera* e non occorre procedere ulteriormente
- d) In caso di impiego di GenoType NTM-DR, *M. chimaera* viene identificato direttamente come tale e non occorre procedere ulteriormente

*I kit di cui ai punti c) o d) possono essere utilizzati per risolvere le ambiguità emerse dall'impiego di GenoType CM o di AccuProbe.*

- e) L'impiego del sequenziamento genico WGS permette l'identificazione diretta di *M. chimaera*.

È opportuno evidenziare che secondo le indicazioni dell'ECDC<sup>5</sup> l'identificazione di specie può essere fatta anche mediante l'amplificazione ed il sequenziamento di due delle seguenti regioni di DNA: ITS, 16S rRNA, rpoB, hsp65.

<sup>4</sup> European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of *Mycobacterium chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology [Internet]. 2015 [updated August 2015; cited 2016 18 October 2016]. <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>.

<sup>5</sup> EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of *Mycobacterium chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology. August 2015. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/EU-protocol-for-M-chimaera.pdf>

## 2. LABORATORIO NAZIONALE DI RIFERIMENTO (LNR) PER LA CONFERMA DEI CASI E LA DIAGNOSI MOLECOLARE

L'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive (INMI) "L. Spallanzani" è stato identificato come Laboratorio Nazionale di Riferimento (LNR) per la conferma dei casi e la diagnosi molecolare degli isolati di *M. chimaera*, la raccolta dei dati relativi alle diagnosi molecolari effettuate presso altri laboratori e la conservazione dei ceppi batterici eventualmente ricevuti.

La genotipizzazione potrà essere eseguita anche per gli isolati provenienti da dispositivi e aria.

## 3. INVIO DI ISOLATI COLTURALI DI *M. CHIMAERA* O DI SEQUENZE GENOMICHE AL LNR INMI "L. SPALLANZANI"

I laboratori che abbiano identificato *M. chimaera* da isolati umani o ambientali (incluse le apparecchiature in uso) devono inviare i ceppi/campioni alla UOC Microbiologia e Banca Biologica dell'INMI "L. Spallanzani", via Portuense, 292 – Roma, Padiglione Baglivi (Telefono: 06.55170675, Fax: 06.55170683).

Qualora il laboratorio abbia sequenziato il genoma del ceppo con metodica WGS utilizzando il sistema NGS Illumina o Ion Torrent, può, alternativamente, inviare i dati grezzi delle sequenze ottenute.

Ciascun isolato/sequenza dovrà essere accompagnato da una relazione descrittiva del caso (come da Circolare Ministeriale del 9 gennaio 2019), dall'indicazione della data di raccolta del campione e della tipologia del materiale biologico da cui è stato eseguito l'isolamento e, ovviamente per i soli isolati, il metodo di laboratorio utilizzato per l'identificazione di specie.

Per l'invio degli isolati si rimanda a quanto descritto nel successivo paragrafo.

I campioni biologici inviati a scopo diagnostico, invece, devono pervenire al laboratorio dell'INMI entro 24 ore dal prelievo accompagnati dal modulo di richiesta analisi dell'INMI<sup>6</sup> (Allegato 1), debitamente compilato, e trasportati a temperatura ambiente secondo le modalità standard di invio dei campioni biologici.

Modalità differenti di diagnostica molecolare da eseguire direttamente sui campioni biologici, quali ad esempio per esami post-mortem o da biopsie paraffinate, potranno essere concordate di volta in volta con il laboratorio dell'INMI.

### Procedure da seguire per l'invio degli isolati

Gli isolati colturali in terreno liquido o solido devono essere inviati a temperatura ambiente, previa chiusura ermetica del contenitore primario. Qualora disponibili, sono da preferire le colture in terreno liquido. L'involucro della spedizione deve essere confezionato nel rispetto delle norme per la spedizione di materiale biologico pericoloso. A tal fine si fa riferimento alla procedura per la spedizione di materiale biologico pubblicata on line dal Ministero della Salute (Circolare n. 3 del 8/5/2003)<sup>7</sup> e alle modalità operative dall'Istituto Superiore di Sanità<sup>8</sup> di cui si riportano di seguito gli aspetti di maggior interesse:

1. il materiale biologico deve essere posto in un contenitore a tenuta stagna; dopo la chiusura, di tipo ermetico, non devono rimanere all'esterno tracce del contenuto;
2. il primo recipiente contenente il campione deve essere a sua volta collocato in un secondo contenitore a tenuta stagna. Se il campione è in forma liquida i due recipienti debbono essere separati per mezzo di uno strato di materiale assorbente, in quantità sufficiente a trattenere i liquidi presenti nel campione in caso di eventuale fuoriuscita;

<sup>6</sup> Scheda di trasporto dei campioni biologici <http://www.inmi.it/wp-content/uploads/2018/11/Allegato-A-2.doc>

<sup>7</sup> Circolare n. 3 del 8/5/2003, Ministero della Salute, [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_normativa\\_394\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_normativa_394_allegato.pdf)

<sup>8</sup> Spedizione di materiale biologico o altro materiale rilevante per la ricerca scientifica, Istituto Superiore di sanità, [http://old.iss.it/binary/prev/cont/ISPGMBGE01\\_001\\_Spedizione\\_materiali\\_biologici.pdf](http://old.iss.it/binary/prev/cont/ISPGMBGE01_001_Spedizione_materiali_biologici.pdf)



3. il secondo contenitore deve a sua volta essere avvolto in un imballaggio protettivo ed impermeabile per evitare danneggiamenti da agenti fisici o dall'acqua.

#### Procedure da seguire per l'invio delle sequenze genomiche

Le sequenze genomiche del *M. chimaera* devono essere ottenute tramite WGS con sistema NGS Illumina o Ion Torrent (ThermoFisher Scientific), in formato .fastq.gz. Le sequenze inviate devono essere adeguate all'analisi bio-informatica, in modo particolare devono consentire una profondità di almeno 30X dopo assemblaggio sul genoma di riferimento.

Le informazioni necessarie per l'invio delle sequenze deve essere concordato con il laboratorio ricevente ([angela.cannas@inmi.it](mailto:angela.cannas@inmi.it) e [carla.nisii@inmi.it](mailto:carla.nisii@inmi.it)), che indicherà la piattaforma elettronica per l'invio delle stesse. Qualora le caratteristiche delle sequenze inviate non corrispondessero a quelle richieste, verrà comunque richiesto l'invio del ceppo batterico.

Prima dell'invio, si prega di contattare la dr.ssa Angela Cannas e la dr.ssa Carla Nisii del laboratorio di Microbiologia dell'INMI ai seguenti indirizzi e-mail:

- [angela.cannas@inmi.it](mailto:angela.cannas@inmi.it)
- [carla.nisii@inmi.it](mailto:carla.nisii@inmi.it)

Per comunicazioni urgenti e richieste di informazioni si può contattare il laboratorio al numero 06.55170675.

#### 4. LABORATORI REGIONALI - O INTERREGIONALI - DI RIFERIMENTO (LRR)

Allo scopo di supportare i laboratori nella diagnosi e, compatibilmente con l'organizzazione regionale, facilitare la raccolta e l'invio dei ceppi/campioni al LNR "L. Spallanzani", è raccomandato che in ogni Regione venga individuato un Laboratorio Regionale - o interregionale - di Riferimento (LRR).

Le Regioni, una volta identificato l'LRR dovranno comunicare il nominativo del referente, e i relativi contatti, al Ministero della Salute e al LNR rispettivamente agli indirizzi PEC [dgprev@postacert.sanita.it](mailto:dgprev@postacert.sanita.it), [dgfdm@postacert.sanita.it](mailto:dgfdm@postacert.sanita.it) e [laboratorio.microbiologia@pec.inmi.it](mailto:laboratorio.microbiologia@pec.inmi.it).

### 3. NOTIFICA E SEGNALAZIONE

Come ricordato nella circolare del 9 gennaio 2019, prot. 674, le infezioni da micobatteri non tubercolari, incluso il *M. chimaera*, sono già soggette a notifica obbligatoria ai sensi del Decreto Ministeriale 15 dicembre 1990 "Sistema informativo delle malattie infettive e diffusive" e del Decreto ministeriale 29 luglio 1998 "Modificazione alla scheda di notifica di caso di tubercolosi e micobatteriosi non tubercolare allegata al decreto ministeriale 15 dicembre 1990", secondo le modalità previste per la Classe terza - Malattie per le quali sono richieste particolari documentazioni.

In aggiunta, i **casi di infezione** da *M. chimaera* in pazienti sottoposti a circolazione extra-corporea con impiego di HCU dovranno essere immediatamente segnalati al Ministero della Salute, Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria – Ufficio 5, inviando una relazione descrittiva del caso - che è anche previsto accompagni il campione destinato al LNR - all'indirizzo [malinf@sanita.it](mailto:malinf@sanita.it). La relazione, anche preliminare, dovrà includere gli interventi di prevenzione e controllo messi in atto a livello locale/regionale, e dovrà essere aggiornata quando ulteriori informazioni si rendano disponibili. In particolare, per i casi inizialmente classificati come "possibili" o "probabili" si richiede l'aggiornamento della segnalazione entro 7 giorni dal risultato degli accertamenti microbiologici eventualmente effettuati, al fine di poterli riclassificare come "confermati" o "esclusi".

Inoltre, qualora si sospetti che **un dispositivo HCU sia stato contaminato** da *M. chimaera* o siano identificati **casi coerenti con le definizioni di caso probabile o confermato**, si rammenta di darne tempestiva comunicazione al Ministero della Salute, Direzione Generale dei Dispositivi Medici e del Servizio Farmaceutico – Ufficio 5, ai sensi dell' art. 9 del D.Lgs.46/97, tramite la compilazione del modulo online disponibile alla pagina del sito del Ministero della Salute “Sistema di segnalazione per i dispositivi medici”<sup>9</sup>.

Si prega di dare la massima diffusione alla presente nota presso i laboratori di microbiologia e le strutture sanitarie operanti sul territorio nazionale, inclusi presidi ed aziende ospedaliere.

Dott.ssa Stefania Iannazzo  
Dott.ssa Michela Sabbatucci  
Dott.ssa Antonella Campanale

Il Direttore dell'Ufficio 5 DGPRE  
Dott. Francesco Maraglino

Il Direttore dell'Ufficio 5 DGDFM  
Dott.ssa Lucia Lispi

**Il Direttore Generale DGDFM**  
**\*F.to Dott.ssa Marcella Marletta**

**Il Direttore Generale DGPRE**  
**\*F.to Dott. Claudio D'Amario**

*\*“firma autografa sostituita a mezzo stampa, ai sensi dell'art. 3, comma 2, del D. Lgs. n. 39/1993”*

<sup>9</sup> Sito web del Ministero della Salute, “Sistema di segnalazione per i dispositivi medici”:  
[http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza](http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=26&area=dispositivi-medici&menu=vigilanza)

