



Una finestra sul mondo



REGIONE DEL VENETO

Centro di riferimento regionale
vaccinazioni internazionali

Responsabile:

Dott.ssa Giuseppina Napoletano
giuseppina.napoletano@ulss20.verona.it

Redazione:

Dott.ssa Emma Conti
econti@ulss20.verona.it

Dott.ssa Chiara Postiglione
chiara.postiglione@ulss20.verona.it

Dott. Federico Gobbi
federico.gobbi@sacrocuore.it

Dott.ssa Mara Baldissera
mara.baldissera@ulss20.verona.it

Recapiti:

tel. 045 8075918-5026
tel. 045 6013563

Le newsletter sono reperibili nel sito della Regione del Veneto al seguente indirizzo:
<http://www.regione.veneto.it/web/sanita/viaggiare-in-salute>

e nel sito del Dipartimento di Prevenzione ULSS 20 all'indirizzo:
<http://prevenzione.ulss20.verona.it/viagnews.html>

NEWSLETTER

N. 2 - 2016

MALARIA

Caso clinico

Tratto dall'articolo "L'importanza di un'accurata anamnesi: il caso di Ilaria Mascolo".
Mascolo A. et al. Boll. Soc. Med. Chir. Pavia 2013;126(1):137-142.

Ilaria, 16 mesi, è nata alla 37^a settimana di età gestazionale; ha sempre goduto di buona salute, ad eccezione dei comuni episodi di flogosi delle alte vie respiratorie.

Dal pomeriggio del 10/05/2012 inizia a presentare febbre elevata (T.C. max 39.8°C), parzialmente responsiva al paracetamolo, in assenza di altra sintomatologia. Per tale ragione, la piccola paziente viene condotta al Pronto Soccorso pediatrico di Pavia dove viene visitata e viene consigliata rivalutazione clinica in caso di persistenza della febbre.

Dopo tre giorni, in data 13/05, la bambina viene ricondotta al Pronto Soccorso per persistenza del quadro febbrile (T.C. 39.1°C), con esame obiettivo persistentemente negativo. Questa volta vengono eseguiti esami ematochimici che evidenziano la presenza di leucopenia (GB 3.820/ μ l, N 1.800/ μ l) e piastrinopenia (PLT 91.000/ μ l), associata a rialzo degli indici di flogosi (PCR 2.05 mg/dl); pertanto, si decide il ricovero per approfondimento diagnostico.

All'ingresso in reparto, durante una raccolta anamnestica maggiormente approfondita, la madre riferisce che, da marzo 2012 al primo maggio 2012, la famiglia aveva soggiornato presso Point-Noire (Repubblica del Congo). Durante tale periodo erano state eseguite tutte le procedure atte a prevenire l'infezione malarica (zanzariere, repellenti...), ma non era stata eseguita profilassi farmacologica nel timore che i farmaci potessero causare effetti avversi alla bambina.

Vista l'assenza di altra sintomatologia che potesse spiegare il quadro febbrile e in considerazione del riscontro anamnestico, si eseguono emoscopia e ricerca degli antigeni specifici per *Plasmodium falciparum*, risultati entrambi positivi. Viene quindi posta la diagnosi di malaria da *P. falciparum* (parassitemia 4.74%) in assenza di complicanze d'organo e, in accordo con i medici infettivologi, il 14/05 viene intrapresa terapia con chinino cloridrato associato a clindamicina per 7 giorni. Vengono eseguiti, inoltre, il monitoraggio giornaliero della parassitemia e della possibile insorgenza di effetti avversi, mediante valutazione di glicemia, equilibrio acido-base e il monitoraggio pressorio ed elettrocardiografico.

Dal terzo giorno di terapia si assiste alla netta riduzione della parassitemia (0.10%) e dal 17/05 scompare la febbre; in data 21/05 si ripetono gli accertamenti ematochimici, risultati nella norma; lo stesso giorno la piccola paziente viene dimessa in buone condizioni generali.

Introduzione

Il 25 aprile scorso si è celebrata la Giornata mondiale contro la malaria durante la quale è stato ribadito l'obiettivo di eliminare questa malattia da 35 paesi entro il 2030, così come definito nel documento "Global Technical Strategy for Malaria 2016-2030" adottato a maggio 2015 dall'Assemblea mondiale della salute.

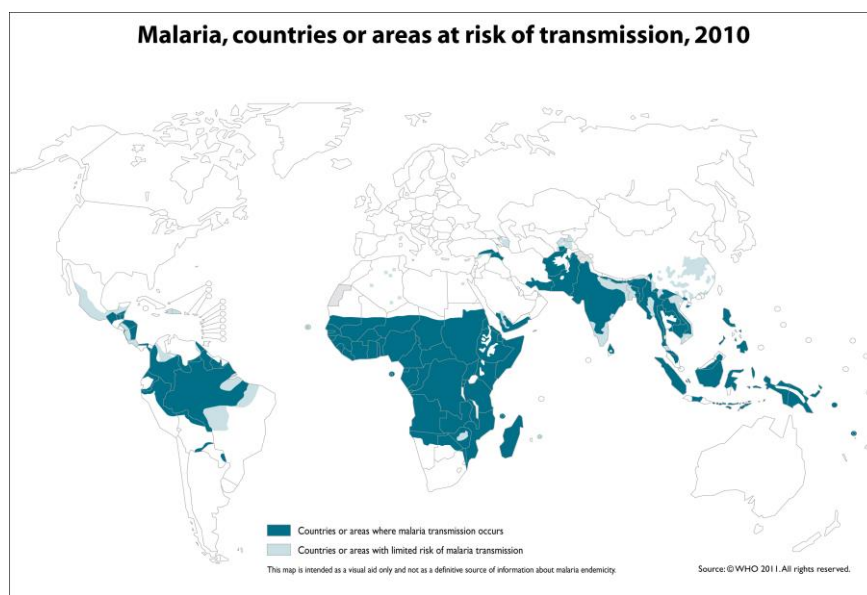
Nel 2008, abbiamo dedicato la nostra prima newsletter al tema della malaria con particolare riferimento al quinto tipo di plasmodio, il *P. knowlesi*. Con l'attuale newsletter ci ripromettiamo di affrontare l'argomento da un punto di vista più generale, con speciale attenzione all'aspetto epidemiologico e preventivo.

Epidemiologia

La malaria è un'infezione diffusa in molte aree tropicali e subtropicali al di sotto dei 2000-2500 metri di altitudine. Attualmente circa 3.2 miliardi di persone, quasi metà della popolazione mondiale, sono a rischio di questa malattia.

La distribuzione attuale della malaria nel mondo è rappresentata in Fig. 1.

Fig. 1. Paesi a rischio di trasmissione di malaria, 2010 (OMS)



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.



Tra il 2000 e il 2015, grazie all'incremento delle misure di prevenzione e controllo, l'incidenza di questa malattia si è ridotta sensibilmente in molte aree. Infatti, mentre nel 2000 si verificarono nel mondo circa 262 milioni di casi con 839.000 decessi, nel 2015 i casi di malaria registrati sono stati 214 milioni (riduzione del 18%) e le morti 438.000, con una riduzione del 48%.

Nel 2015, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), 95 paesi e territori presentavano una trasmissione di malaria in atto. Sempre secondo i dati

del *World Malaria Report 2015* dell'OMS, più della metà (57) dei 106 Paesi che nel 2000 combattevano contro la malaria, hanno ridotto i loro casi del 75%.

L'Africa sub-Sahariana paga da sempre il dazio più alto, sia in termini di casi che di decessi: nel 2015 si sono verificati rispettivamente l'88% dei casi e il 90% dei decessi a livello mondiale.

I 5 paesi più colpiti sono Nigeria, Repubblica Democratica del Congo (dove si registra anche il maggior numero di decessi), seguiti da Etiopia, Tanzania e Kenya.

Nelle aree con alta trasmissione di malaria, i bambini sotto i 5 anni di età sono i più interessati dalla malattia e dalla morte: oltre i 2/3 (70%) di tutte le morti per malaria si verificano in questo gruppo. Un'altra categoria di persone molto vulnerabili è costituita dalle donne in gravidanza, che vanno spesso incontro ad aborto o partoriscono neonati con basso peso corporeo e problemi di anemia (Fig. 2).

Fig. 2. Mamma con bambino in ambulatorio in Africa.



P. falciparum e *P. vivax* sono le specie di parassiti della malaria più comuni, *P. falciparum* il più letale.

P. falciparum è il parassita più frequente nel continente africano ed è il responsabile della maggior parte delle morti nel mondo; *P. vivax* è predominante in molti paesi al di fuori dell'Africa sub-sahariana.

Nel Sud-Est Asiatico i paesi più colpiti sono Laos, Cambogia, India; la maggior parte dei casi si verifica durante e dopo la stagione delle piogge, quando è massima la replicazione delle zanzare e la specie responsabile è il *P. vivax*, oltre al *P. falciparum*.

In India la malaria uccide quasi 50.000 persone ogni anno; in particolare nel 2013 sono stati notificati 1.1 milioni di casi e 561 decessi (*P. vivax* e *P. falciparum*), ma secondo l'OMS questi dati sono di gran lunga sottostimati.

In Sri Lanka, invece, la malaria è pressoché eliminata: nel 2012 sono stati notificati complessivamente 23 casi indigeni; tuttavia il vettore zanzara è ancora molto presente, per cui è possibile il rischio di reintroduzione del parassita.

Anche in Cambogia i casi di malaria sono notevolmente ridotti rispetto al passato, grazie anche alla distribuzione gratuita di zanzariere; le zone a maggior rischio rimangono le aree rurali e forestali situate nelle zone di confine. Nel 2012 il paese ha notificato 45.553 casi di malaria e 45 decessi.

Il *P. knowlesi* è la causa più frequente di malaria nel Borneo del nord (Malesia, Sabah, Sarawak e Brunei) dove il serbatoio del parassita è la scimmia Macaco e l'infezione è trasmessa solamente dalla scimmia all'uomo, sempre tramite puntura di zanzara.

Le isole Salomone (Salomon) e la Papua Nuova Guinea situate in Oceania sono tra le aree a massimo rischio.

Nel Sudamerica, la malaria è concentrata nell'area della foresta amazzonica, come ad esempio le zone di confine che si trovano tra Venezuela, Guyana, Suriname, Guyana francese e Brasile. Nel 2013, l'America del sud ha notificato 427.904 casi di malaria. In Bolivia e in Perù le municipalità del nord notificano la

maggior parte dei casi: per la Bolivia è lo stato di Beni con le municipalità di Riberalta e Guyaramerin, per il Perù lo stato di Loreto.

L'Europa è la prima delle sei regioni dell'OMS ad essere riuscita a interrompere la trasmissione locale di malaria, con un numero di casi autoctoni che è passato da 90.712 nel 1990 a 0 nel 2015. Il 20 aprile 2016 è stata fatta la dichiarazione ufficiale da parte dell'OMS.

In Grecia, dichiarata nel 1974 "malaria free", nel periodo 2009-2011 sono stati segnalati numerosi casi autoctoni di malaria da *P. vivax*, in particolare nel Peloponneso (regione agricola di Evrotas in Laconia), sia in cittadini greci sia in lavoratori stranieri provenienti soprattutto dal Pakistan. Successivamente al programma antimalarico, la trasmissione autoctona si è progressivamente esaurita.

In Italia la malaria esisteva fino al secolo scorso; l'ultimo caso di malaria autoctona risale al 1970.

Le regioni più colpite erano la Sardegna e la Sicilia, dove si registrava il 70% dei casi nazionali; le zone a media endemicità comprendevano Puglia, Basilicata, Calabria, Campania e Lazio; le regioni ipoendemiche erano Veneto, litorale della Toscana, Abruzzo, la valle e il delta del Po (Piemonte, Lombardia, Emilia Romagna), con il 10% dei casi nazionali.

Attualmente, nel nostro paese il rischio di malaria per i viaggiatori è più elevato negli immigrati che ritornano nei paesi di origine per visitare famiglie e amici, in particolare nei loro figli nati in Italia, a causa del calo o assenza di immunità. Il Ministero della Salute e l'Istituto Superiore di Sanità mantengono attivo un sistema di sorveglianza che prevede una continua valutazione della situazione epidemiologica, sia tramite l'elaborazione annuale della casistica sia attraverso il controllo dei vettori presenti nel territorio. La malaria viene sempre più frequentemente importata grazie ai movimenti migratori, risultando in assoluto la prima malattia d'importazione trasmessa da vettori in Europa (Italia inclusa) e negli USA.

Eziopatogenesi

La malaria è una malattia infettiva dovuta al parassita plasmodio, di cui esistono 5 specie: *falciparum*, *vivax*, *ovale*, *malariae* e *knowlesi*. L'infezione viene trasmessa all'uomo tramite la puntura di zanzara femmina infetta (Fig. 3).

Il vettore appartiene alla famiglia delle *Anopheles*, zanzare che hanno abitudini essenzialmente notturne, essendo attive tra il crepuscolo e l'alba; solo le femmine possono trasmettere il plasmodio (sotto forma di sporozoit) durante il pasto ematico, non i maschi.

I plasmodi sono protozoi intracellulari che mostrano caratteristiche morfologiche diverse a seconda della fase del ciclo biologico. Il ciclo biologico del parassita malarico si divide in 3 fasi: due fasi asexuate nell'uomo e una fase (ciclo sporogonico) sessuata nella zanzara. Le due fasi nell'uomo, ospite intermedio e serbatoio dell'infezione, si distinguono in: ciclo eritrocitario (nei globuli rossi del sangue) e ciclo eso-eritrocitario (nelle cellule del fegato o epatociti).

Assai più raramente la malaria può essere trasmessa per altra via, come l'emotrasfusione e il passaggio transplacentare durante la gravidanza.

Esistono notevoli differenze nella ripartizione delle specie di plasmodi dal punto di vista della distribuzione geografica: *P. falciparum* ha maggior diffusione nell'Africa intertropicale e in Asia ed è il più letale, mentre in America centro-meridionale è assai più frequente *P. vivax*. *P. malariae* è presente pressoché esclusivamente in Africa, *P. ovale* soltanto in limitate aree dell'Africa occidentale tra i due tropici.

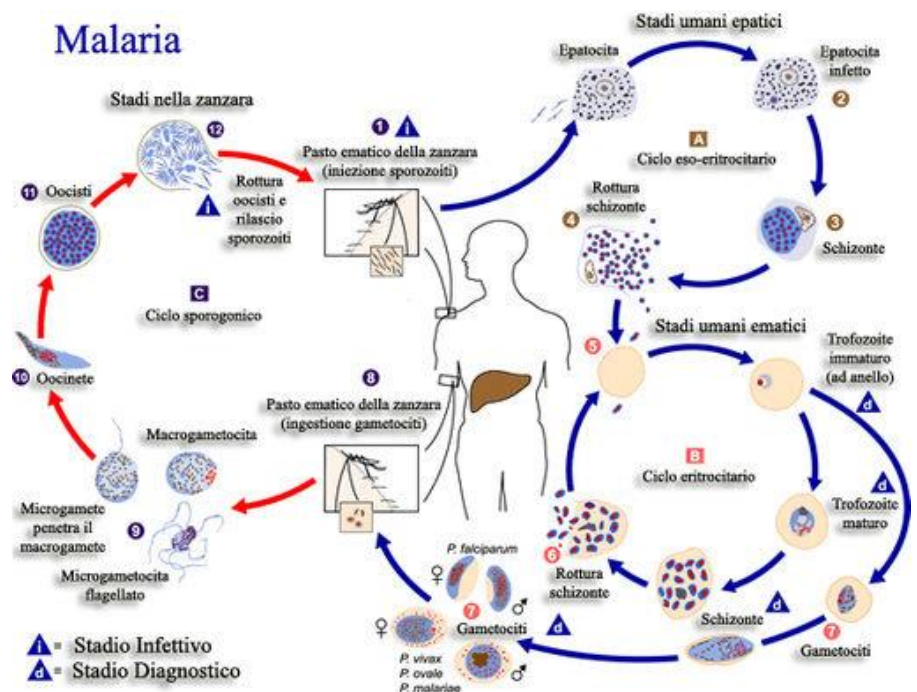
La trasmissione dipende dalle condizioni climatiche locali (temperatura, umidità, altitudine) che possono influire sul numero e sulla sopravvivenza delle zanzare; in molti posti (es. India del nord, Mozambico, Namibia, Zimbabwe), la trasmissione è stagionale con picchi durante o subito dopo la stagione delle piogge.

Fig. 3. Zanzara *Anopheles*



In Fig. 4 sono rappresentate schematicamente le fasi del ciclo biologico del plasmodio.

Fig. 4. Ciclo vitale del plasmodio.



Fase esoeritrocitaria primaria o schizogonia tessutale primaria.

Una volta inoculati nel sangue umano, gli sporozoi raggiungono rapidamente il fegato, penetrano negli epatociti dove si replicano fino a romperli, liberando nella circolazione generale i merozoiti.

Fase asessuata eritrocitaria o schizogonia eritrocitaria.

Nel sangue si effettua la fase asessuata eritrocitaria in cui il plasmodio si modifica passando attraverso diversi stadi di sviluppo e di modificazioni (merozoite→trofozoite→schizonte→merozoite) che portano alla rottura dei globuli rossi.

Al momento della rottura dei globuli rossi (anemia emolitica), vengono rilasciate sostanze pirogene che innescano i meccanismi che producono il picco febbrile e gli altri sintomi clinici.

La durata di questa fase è diversa a seconda della specie di plasmodio: ogni 24 ore (*P. knowlesi*), ogni 48 ore (*P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*), ogni 72 ore (*P. malariae*). Vedi Tab. 1.

La lisi dei globuli rossi (caratterizzata clinicamente dalla comparsa dell'accesso febbrile) libera in circolo i merozoiti che parassitano altri globuli rossi. Dopo alcuni cicli replicativi, alcuni merozoiti non seguono più questa via di sviluppo, ma danno origine ad elementi sessuati (gametociti maschili e femminili) che sono le uniche forme di plasmodi infettanti per la zanzara.

Due tipi di plasmodi (*P. vivax* e *P. ovale*) hanno la peculiarità di avere alcuni sporozoi che non evolvono in schizonti, ma che divengono ipnozoiti, cioè si localizzano a livello epatico e rimangono inattivi per periodi variabili, anche molto lunghi (anni), prima di iniziare la fase schizogonica eritrocitaria che darà luogo alle recadute cliniche (recidive) a distanza.

Tab. 1. Principali caratteristiche dei 4 maggiori plasmodi patogeni per l'uomo.

malaria - Caratteri principali dei plasmodi della malaria umana				
	PLASMODIUM FALCIPARUM	PLASMODIUM VIVAX	PLASMODIUM OVALE	PLASMODIUM MALARIAE
Durata (media) in giorni del ciclo pre-eritrocitario	7	8	8	15
Durata (fissa) in ore del ciclo eritrocitario	48	48	48	72
Numero medio dei merozoiti prodotti a ogni ciclo eritrocitario	16	16	6	8
Numero medio di globuli rossi parassitati / μ l	100.000	20.000-150.000	80.000	10.000
Recrudescenze	a breve termine	-	-	a lungo termine (fino > 40 anni)
Recidive (da riattivazione di ipnozoiti epatici)	-	2-4 anni	2-4 anni	-
Aree di diffusione	intensamente diffuso nelle aree tropicali e subtropicali	diffuso nelle aree tropicali, subtropicali e temperate	presente in Africa tropicale, raro in Indonesia e isole del Pacifico	scarsamente diffuso nelle aree di presenza del <i>P. falciparum</i>

Il sequestro dei globuli rossi parassitati dal circolo per opera dell'iperattività del sistema macrofagico dà luogo all'epato-splenomegalia.

La malaria da *P. falciparum* può decorrere con particolare gravità per la distruzione dei globuli rossi (anemia grave), ma soprattutto per il coinvolgimento di diversi organi a causa dell'aderenza dei globuli rossi parassitati all'endotelio capillare. L'ostruzione del microcircolo che ne consegue porta ad alterazioni di tipo metabolico (ipoglicemia, acidosi lattica, anossia tissutale) particolarmente gravi a livello di encefalo (malaria cerebrale), polmoni e reni, fino al decesso.

La presenza di emoglobina S (anemia falciforme) è un carattere genetico che protegge dalla malaria grave. Analoga azione protettiva sembrerebbero avere anche l'emoglobina F (β -talassemia) e il deficit ereditario di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G-6PD). Al contrario, negli splenectomizzati l'infezione è più grave per mancanza della funzione di filtro della milza.

La **fase sporogonica** (sessuata) avviene nella zanzara femmina di genere *Anopheles* che necessita di sangue umano per il suo accrescimento e per la deposizione delle uova.

Clinica

Il periodo di incubazione della malaria, cioè l'intervallo di tempo che intercorre dal momento dell'infezione alla comparsa dei sintomi della malattia, è variabile: minimo 7 giorni, arriva fino a 4 settimane per *P. falciparum* (solitamente 10-15 giorni), mediamente 2 settimane per le altre specie e anche oltre (fino a diversi mesi) per *P. vivax* e *P. malariae*.

La sintomatologia della malaria è legata alla schizogonia eritrocitaria; qualsiasi altra fase del ciclo biologico del plasmodio risulta asintomatica. I primi sintomi possono simulare una sindrome influenzale e pertanto essere difficili da riconoscere: sono costituiti da febbre, cefalea, brividi, algie articolari e muscolari, in particolare agli arti inferiori, astenia e vomito. Tuttavia, se non trattata entro le 24 ore, la malaria da *P. falciparum* può progredire a malattia severa, fino alla morte.

L'andamento della febbre è inizialmente irregolare e per lo più continuamente remittente; solo successivamente (quando la lisi dei globuli rossi si realizza a intervalli di tempo regolari) la febbre ha un andamento regolarmente intermittente: ogni 48 ore = febbre terzana maligna (*P. falciparum*) e febbre terzana benigna (*P. vivax* e *ovale*), ogni 72 ore = febbre quartana (*P. malariae*). Vedi Tab. 1.

Il tipico "attacco" malarico è caratterizzato dalla triade brivido - febbre - sudorazione.

All'esame obiettivo del paziente si riscontrano spesso splenomegalia, epatomegalia, ittero, pallore.

Si possono instaurare complicanze gravi, come la rottura della milza, l'insufficienza renale acuta e la "blackwater fever" o emoglobinuria malarica; quest'ultima si osserva pressoché esclusivamente nell'infezione da *P. falciparum*, ha patogenesi probabilmente immunoallergica e, in assenza di trattamento, porta all'exitus in oltre il 30% dei casi. La malaria da *P. falciparum* può raggiungere livelli di parassitemia molto elevata ($\geq 2.000.000/\mu\text{L}$), pertanto sono possibili quadri clinici molto gravi costituiti dalla malaria cerebrale o pernicioso: il paziente presenta obnubilamento del sensorio fino al coma, rigidità nucale e la febbre è molto elevata (40°C). Frequente è la presenza di ipoglicemia, alterazioni elettrolitiche (iposodiemia, ipocalcemia, ipofosfatemia), acidosi lattica, coagulazione intravascolare disseminata (CID) e incremento della creatinemia. L'evoluzione, senza trattamento, è pressoché sempre fatale per shock ipovolemico, edema polmonare acuto, insufficienza renale.

In Tab. 2 sono indicati i criteri OMS che definiscono la forma grave di malaria da *P. falciparum*.

Tab. 2. Criteri OMS per la definizione della forma grave di malaria da *P. falciparum* (OMS).

Coma (< 8 secondo Glasgow Coma Score) o disturbi della coscienza
Anemia normocitica grave (Ht < 15% o Hb < 5 g/dl)
Insufficienza renale (diuresi < 400 mL/die o creatinemia > 3 mg/dL)
Edema polmonare non cardiogeno
Ipoglicemia (glicemia < 40 mg/dL)
Shock o collasso cardiocircolatorio (PAO < 80 mm Hg)
Emorragie o disturbi della coagulazione
Crisi comiziali generalizzate ripetute
Acidosi (pH arterioso < 7.25 o bicarbonato plasmatico < 15 mmol/L)
Emoglobinuria
Iperparassitemia (densità delle forme asessuate nel sangue periferico > 5%)
Altri segni prognostici negativi
Ittero (bilirubina > 3 mg/dL)
Ipertermia (> 40°C)

Le forme di malaria dovute agli altri parassiti sono decisamente meno gravi e non danno luogo a malaria cerebrale perché non sono in grado di superare la barriera emato-encefalica. Tuttavia, anche nella malaria da *P. malariae* e da *P. vivax* è possibile l'insorgenza di una glomerulonefrite con sindrome nefrosica, derivata dalla deposizione di immunocomplessi sulla membrana basale glomerulare.

Sia per *P. vivax* sia per *P. ovale* possono verificarsi recidive cliniche dovute agli ipnozoiti, a distanza di settimane-mesi-anni dall'attacco primario, anche se il paziente ha lasciato l'area malarica; per una completa guarigione è necessario un trattamento adeguato, mirato a tali forme epatiche.

La malaria da plasmodio *knowlesi* può essere molto grave: dato che il suo ciclo replicativo è breve, può raggiungere molto rapidamente una parassitemia elevata con rischio di anemia grave, ittero e insufficienza renale che possono portare al decesso.

Nelle aree endemiche, nel corso di anni di esposizione alla malaria si sviluppa un'immunità parziale che, sebbene non produca mai una protezione completa, riduce il rischio che l'infezione porti a una forma grave della malattia; per questo motivo la maggior parte dei decessi per malaria in Africa si verifica in bambini piccoli. In aree con minore trasmissione e bassa immunità, sono a rischio tutti i gruppi di età.

La malaria nei bambini con età inferiore ai 5 anni e nelle donne in gravidanza ha una prognosi molto grave, essendo caratterizzata da un tasso di letalità molto elevato e rischio di aborto o nascita prematura (Fig. 5).

Fig. 5. Bambino con malaria cerebrale: severo opistotono.



Diagnosi

Il sospetto di malattia insorge con la comparsa di iperpiressia senza segni di localizzazione d'organo, in particolare se dall'anamnesi risulta un viaggio in zona a rischio di malaria. In presenza di sintomi suggestivi (febbre, malessere generale, ecc.), il sospetto di malattia deve insorgere anche in un soggetto che ha eseguito correttamente la chemiopprofilassi. È importante tener presente che nelle fasi iniziali, la febbre non ha l'andamento del tipico "attacco" malarico, ma può avere andamento di tipo diverso perché la lisi dei globuli rossi avviene in maniera ancora irregolare.

Gli esami ematochimici rilevano comunemente piastrinopenia e anemia normocromica normocitica, mentre la conta leucocitaria può essere normale o ridotta; spesso vi è aumento delle transaminasi e della bilirubina.

La conferma diagnostica richiede il riscontro del parassita malarico nel sangue. Ciò può essere effettuato tramite test innovativi rapidi come ParaSight-F, ICT Malaria Pf, OptiMAL (Fig. 6); quest'ultimo è in grado di diagnosticare l'infezione da *P. vivax* e da *P. falciparum*, mentre i primi due identificano solo la specie *falciparum*. Altri esami diagnostici sono il metodo QBC (centrifugazione/colorazione

fluorocromica), oppure il metodo tradizionale del microscopio ottico (emoscopia) dopo colorazione Giemsa o May-Grünwald-Giemsa: si utilizza una goccia spessa di sangue per ricercare la presenza del parassita e lo striscio sottile per l'identificazione morfologica della specie di plasmodio, importante anche ai fini terapeutici (Fig. 7). Il sangue per allestire i preparati dovrebbe essere prelevato all'inizio di un attacco febbrile. Un valore di parassitemia alto (> 5%) è indice di gravità.

Microscopicamente il *P. malariae* è indistinguibile dal *P. knowlesi*, pertanto per una corretta diagnosi differenziale è necessario ricorrere alle tecniche di biologia molecolare (PCR).

La sierologia (ricerca degli anticorpi specifici) non ha valore diagnostico nel singolo episodio, ma è utile per effettuare indagini epidemiologiche o per il controllo dei donatori di sangue; gli anticorpi, infatti, cominciano a comparire soltanto 10-15 giorni dopo l'esordio dei sintomi e permangono a lungo anche dopo la guarigione.

La malaria deve essere differenziata da moltissime altre affezioni febbrili come l'influenza, la leptospirosi, la meningite e l'epatite virale.

Fig. 6. Test rapidi per la diagnosi di malaria.

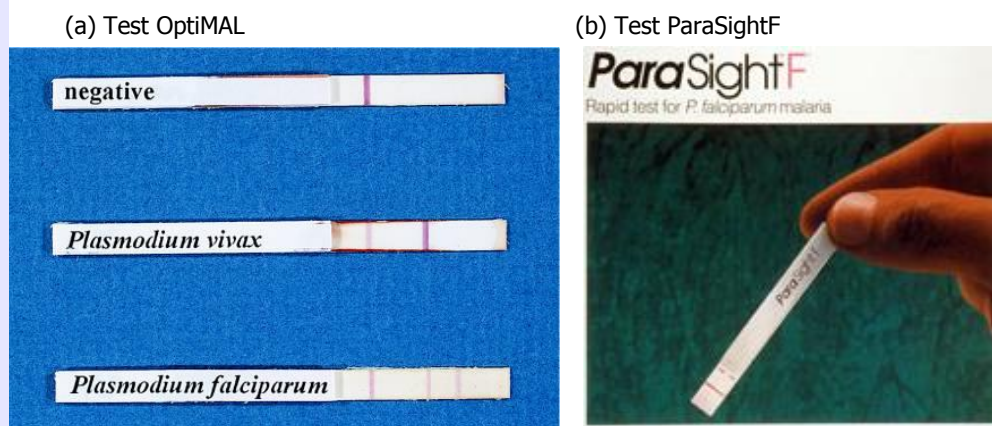
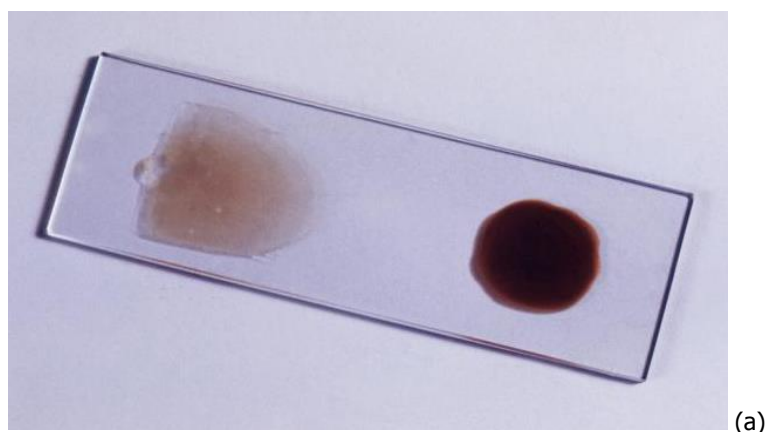
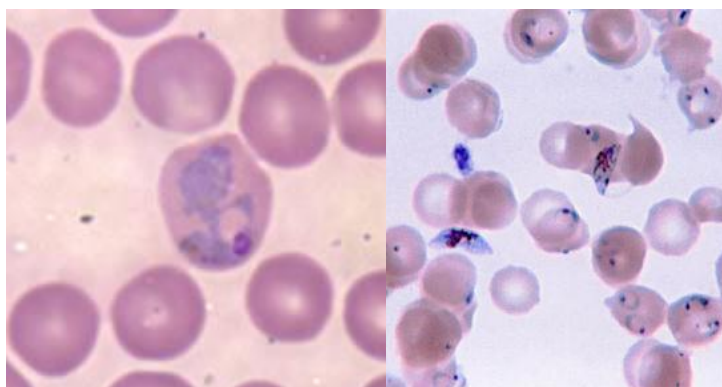


Fig. 7. (a) Vetrino con striscio sottile e goccia spessa; (b) Forme anulari del *P. falciparum* e gametociti nel sangue umano; (c) Globulo rosso infettato da un trofozoite di *P. vivax*





(b)

(c)

La malaria è soggetta a notifica obbligatoria come malattia di classe III (secondo il Decreto Ministeriale del 15 dicembre 1990), ovvero entro 24 ore dalla diagnosi.

Terapia

La terapia della malaria deve essere immediata per prevenire l'insorgenza delle complicanze e quindi il rischio di morte. I decessi per malaria sono infatti virtualmente esclusi se un trattamento efficace è iniziato entro le 24 ore; inoltre la diagnosi e il trattamento precoce della malaria contribuiscono a ridurre la trasmissione.

Nella malaria non complicata la terapia può essere somministrata per via orale, mentre nei casi gravi (elevata parassitemia, presenza di complicanze) è necessaria la somministrazione per via venosa perché più rapida ed efficace.

Fino a pochi decenni or sono, il cardine del trattamento era costituito dal chinino (per via orale o parenterale a seconda della gravità del quadro clinico). In tempi relativamente recenti sono stati resi disponibili, anche in Italia, diversi composti combinati dell'artemisinina -ACTs- (da usare sempre in combinazione), che sono ora il trattamento di prima scelta sia nell'adulto sia nel bambino, anche nella malaria grave, in quanto sono estremamente efficaci, hanno elevata rapidità di azione e minori effetti collaterali.

Purtroppo, sono già stati registrati casi di resistenza farmacologica e vi è un allarme di diffusione di malaria artemisinina-resistente in diversi paesi del Sud Est asiatico: il fenomeno, iniziato nel 2003, era prima limitato al confine tra Thailandia e Cambogia, poi è stato confermato anche in Vietnam, Laos e Birmania (Myanmar).

Nei casi di malaria dovuti a *P. vivax* e *P. ovale* vanno sempre impiegati in concomitanza i farmaci attivi sulle forme epatiche (ipnozoiti) allo scopo di evitare il rischio di recidive. Il farmaco di impiego più frequente è la primachina, che va utilizzata una volta escluso il deficit di G-6PD o, in questi casi, a dosaggio ridotto per il rischio di grave anemia emolitica.

Esiste infine la possibilità dello "Standby Emergency Treatment" (SBET), ovvero il trattamento presuntivo di emergenza in attesa dell'intervento medico; questa opzione è da riservare a casi particolari, come la mancanza di cure appropriate entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi della malaria.

Profilassi

Non esiste la vaccinazione contro la malaria. Per le zone endemiche, quindi al di fuori dell'Unione europea, è ora disponibile un vaccino (Mosquirix) che ha azione protettiva verso *P. falciparum* ed è indicato per l'immunizzazione di bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 mesi di età che vivono in zone ad alto rischio di malaria.

La prevenzione della malaria si basa su 3 punti cardine, riassunti con l'acronimo inglese ABC (*Awareness, Bite prevention, Chemoprophylaxis*): 1)

consapevolezza del rischio di infezione, 2) misure comportamentali per prevenire le punture di zanzara 3) eventuale chemioprolassi.

La più efficace prevenzione è costituita dalle misure di difesa dalle punture di zanzara.

Si consiglia pertanto di evitare di soggiornare all'esterno nelle ore serali o notturne; se si sta all'aperto dopo il tramonto, indossare abiti che coprano tutto il corpo e trattarli con insetticidi piretroidi, come la permetrina, per evitare che le zanzare pungano attraverso i tessuti. Evitare l'uso di abiti scuri, profumi e dopobarba perché attraggono le zanzare.

Sulle parti del corpo scoperte si consiglia di applicare lozioni repellenti, come quelle a base di DEET o Icaridina per gli adulti e bambini al di sopra dei 2 anni di età. Il Citrodiole (principio attivo PMD, principale componente dell'olio essenziale estratto da *Corymbia citriodora*) può rappresentare una valida alternativa nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Pernottare in locali dotati di zanzariera (Fig. 8), meglio se impregnata di insetticida (permetrina); assicurarsi che la dimensione delle maglie sia inferiore a 1.5 mm, non abbia buchi, sia ben fissata sotto il materasso e che nessuna zanzara sia rimasta intrappolata all'interno. Prima di coricarsi, nebulizzare nell'ambiente un insetticida spray (piretroidi) per eliminare le zanzare presenti nella stanza.

Anche l'aria condizionata è un mezzo efficace per impedire alle zanzare e agli altri insetti di penetrare nella stanza.

Fig. 8 Letto protetto da zanzariera.



La scelta di effettuare o meno la chemioprolassi e del tipo di farmaco antimalarico più appropriato va studiata caso per caso e dovrebbe essere decisa dopo counselling pre-viaggio negli ambulatori dedicati ai Viaggiatori Internazionali. Alcuni gruppi di viaggiatori (donne in gravidanza, neonati e bambini piccoli) sono a maggior rischio se si ammalano di malaria durante il soggiorno, pertanto in questi casi occorre evitare le zone a rischio malarico, a meno che non sia assolutamente necessario.

Per valutare l'entità del rischio malarico, occorre considerare diversi fattori tra cui l'area geografica di destinazione (zone urbane o rurali, aree pianeggianti o montane), la durata del soggiorno, il tipo di viaggio (avventuroso, missione, volontariato, soggiorno turistico classico) e la stagione (periodo secco o piovoso). In un'area endemica per malaria il rischio può variare notevolmente all'interno dello stesso paese.

La scelta dipende inoltre dalle condizioni di salute del viaggiatore (es. età del soggetto, eventuale gravidanza), dal rischio di effetti collaterali da farmaco.

Lo scopo della chemioprolassi è inibire lo stadio ematico dell'infezione da malaria, prevenendo in tal modo l'insorgere della malattia. Nessun farmaco è

esente da rischio di effetti collaterali, per cui la chemioprolifassi è indicata solo se tale rischio è valutato inferiore a quello malarico.

Sono attualmente disponibili tre opzioni per la profilassi antimalarica: meflochina (Lariam), atovaquone/proguanil (Malarone) e doxiciclina (Bassado, Minocin); nessuno di questi farmaci protegge al 100%, ma la loro efficacia è di circa il 95%. La clorochina (e il proguanil) oggi ha un uso molto limitato in quanto il plasmodio ha sviluppato resistenza al farmaco in quasi tutte le regioni.

Ogni farmaco antimalarico ha possibili controindicazioni (presenza di patologie concomitanti, allergie, ecc.) e possibili interazioni con altre terapie farmacologiche in corso, per cui la scelta va fatta consultando un medico specializzato.

In generale, i farmaci antimalarici devono essere assunti prima del viaggio, continuati durante tutta la durata del soggiorno in zona a rischio e anche dopo averla lasciata.

In tutti i casi, per essere efficaci è indispensabile l'assunzione scrupolosa prima, durante e dopo il soggiorno in zona a rischio.

La durata della protezione è limitata al solo periodo di assunzione del farmaco.

La profilassi comportamentale va sempre effettuata in zona di endemia malarica, anche a supporto della chemioprolifassi.

Schematicamente di seguito le principali caratteristiche dei farmaci per la chemioprolifassi:

Atovaquone-proguanil (Malarone®)

Adulti > di 45 Kg: 1 compressa al giorno

Bambini: 11-20 Kg: 1 cp. ped; 21-30 Kg: 2 cp. ped; 31-40 Kg: 3 cp. ped.

Modalità di assunzione: a stomaco pieno, da 24 ore prima dell'arrivo in zona a rischio, per tutto il periodo di permanenza e fino a una settimana dopo averla lasciata.

Principali effetti collaterali: è un farmaco generalmente ben tollerato. Gli effetti collaterali più frequenti sono gastrointestinali, lievi.

Controindicazioni: non è consigliato in gravidanza e durante l'allattamento perché i dati a supporto della sicurezza non sono sufficienti, anche se suggeriscono che non è dannoso per il feto; insufficienza epatica e renale gravi.

Doxiciclina (Bassado, Miraclin, cp 100 mg).

Adulti: 1 compressa al giorno.

Bambini > 8 anni: 1.5 mg/Kg al giorno.

Modalità di assunzione: il farmaco va assunto con un'adeguata quantità di acqua, dal giorno prima dell'arrivo in zona a rischio, per tutto il periodo di permanenza e fino a 4 settimane dopo averla lasciata.

Principali effetti collaterali: fotosensibilizzazione cutanea (è indispensabile usare creme solari ad alta protezione in caso di esposizione prolungata al sole); micosi (candidosi vaginale); diarrea.

Controindicazioni: età inferiore a 8 anni, gravidanza (rischio di effetti avversi sul feto), allattamento, ipersensibilità nota al farmaco.

Meflochina (Lariam®, cp 250 mg).

Adulti: 1 compressa alla settimana.

Bambini con peso \geq 5 Kg o età \geq 3 mesi: 5 mg/Kg alla settimana.

Modalità di assunzione: a stomaco pieno dalla settimana prima dell'arrivo in zona endemica, per tutto il periodo di permanenza e fino a 4 settimane dopo l'ultima esposizione.

Principali effetti collaterali: vertigini, insonnia, stanchezza, disturbi della coordinazione, stato di eccitazione o ansia inspiegabile, nausea, cefalea (circa 15-20% dei casi) fino a disturbi psichiatrici o neurologici molto seri (anche se raramente).

Controindicazioni: epilessia, gravi disturbi psichiatrici, allergia nota al farmaco o al chinino.

La gravidanza non rappresenta una controindicazione, anche se la scarsità di dati sull'uso nel primo trimestre ne consiglia un uso prudente e ben ponderato.

Bibliografia

- ProMED mail post: <http://www.promedmail.org>
- Z. Bisoffi et al. "Linee Guida per la profilassi antimalarica" *Giornale Italiano di Medicina Tropicale*. 2003;8(1-4):15-30.
- G. Calleri et al. "Indicazioni per la profilassi antimalarica nei viaggiatori in area endemica" *Mediamed Ed. Scientifiche srl*, 2013.
- Moroni M., Esposito R., De Lalla F. "Malattie Infettive", 6° ed. Masson, pp. 741-757
- Centers for Disease Control Prevention (CDC): <http://www.cdc.gov/parasites/malaria>
- WHO <http://www.who.int> "World Malaria Report 2015"
- Mascarello M. et al. "Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy." *J Travel med*. 2008;15(4):229-236.
- Epicentro - Portale di epidemiologia: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/malaria>.
- Ministero della Salute: <http://www.salute.gov.it/malattieInfettive/documenti/Malaria.pdf>