

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Maggio 2005

numero 5

PROTOCOLLI DI DIAGNOSI E TERAPIA

La malaria

Marzia Lazzerini

Clinica Pediatrica, IRCCS, Burlo Garofolo, Trieste

Indirizzo per corrispondenza: marzia_lazzerini@libero.it

- Popolazione colpita: 27% italiani viaggiatori, il 73% stranieri viaggiatori (di cui 96% africani (2000). Alcuni casi sporadici descritti in immigrati cinesi da immigrazione clandestina attraverso Africa).
- Casi d'importazione: 99.7 % (93% Africa, 4% Asia, 3% America Latina, <1% Oceania).
- Casi contratti in Italia: 0.3% (8 casi da trasfusione, 2 contaminazione accidentale siringhe da tossicodipendenti, 1 contaminazione accidentale siringhe da personale sanitario, 9 classificati come criptici (2 da aeroporto e 7 da bagaglio), 1 caso trasmesso da anofele indigene da reservoir umano (in Maremma).
- L'agente eziologico è soprattutto il P.Falciparum (84%), seguito da P.Vivax (8%), P.Ovale (5%), P.Malariae (2%), infezioni miste (1.9%) (anni '99-'00)
- Mortalità: nel 0.4% (199)-2000)
- Fattori di rischio per il decesso: rifiuto o ritardo nella valutazione medica; misdiagnosi, errori nella chemioprolifassi (eseguita in solo il 4% dei casi vs 22% inadeguata, 74% nessuna profilassi)

La malaria è la diagnosi più frequente nei casi di febbre in viaggiatori da zone tropicali.

- Negli ultimi anni sono stati notificati all'ISS circa 1000 casi/anno (rispetto a <100 casi 1985)
- La maggior parte dei casi sono da P Falciparum

LA MALARIA

L'agente eziologico della malaria è un parassita appartenente alla famiglia dei Plasmodi. I parassiti patogeni per il genere umano sono quattro:

- Plasmodium Falciparum, può causare malaria lieve o severa, (possibili complicanze multiorgano, possibile localizzazione cerebrale, alta mortalità, in particolare in bambini <5 anni ed in gravidanza).
- Plasmodium Vivax, Plasmodium Malariae, Plasmodium Ovale, causano malaria solitamente lieve (febbre, anemia, splenomegalia, ittero lieve).

Il Plasmodium Falciparum ed Plasmodium Vivax ed il Plasmodium Ovale, causano la malaria "terzana" (rispettivamente "maligna" e "benigna"), il Plasmodium Malariae causa del-

la malaria quartana "benigna". In realtà il fenomeno di ciclizazione della febbre è più spesso tardivo, secondario alla sincronizzazione dei cicli riproduttivi, e di raro riscontro in caso di inoculi multipli. Non è quindi non è un segno utile in fase acuta per orientare la diagnosi.

TRASMISSIONE E PERIODO D'INCUBAZIONE

La **trasmissione** del Plasmodium è causata dalla puntura della zanzara femmina infetta del genere Anopheles. Esistono diversi speci di Anophele a seconda delle regioni geografiche, con comportamenti diversi, solitamente comunque pungono al tramonto, durante la notte e all'alba.

Altre vie di trasmissione, seppur rari, possono essere l'emo-trasfusione, l'uso di aghi e siringhe contaminate, e la forma congenita.

Il **periodo d'incubazione** (intervallo puntura-sintomi clinici) varia a seconda della specie:

- P. Falciparum: 7-30 giorni. L'infezione, se non trattata, può ripresentarsi nel corso di 1 anno, per la presenza di una piccola quantità di parassiti ancora in circolo; poi si esaurisce spontaneamente. Questo fenomeno si chiama recrudescenza.
- P. Vivax ed Ovale: 8-14 giorni. L'infezione può recidivare periodicamente ma irregolarmente per un periodo sino a 5 anni. Si tratta di vere recidive dovute alla presenza di forme dormienti (hypnozoiti), che necessitano di trattamento specifico.
- P. Malariae: 7-60 giorni. L'infezione, se non trattata può ripresentarsi per un periodo sino a 40 anni. Si tratta anche in questo caso di una recrudescenza.

Il periodo d'incubazione dipende inoltre dall'eventuale assunzione di profilassi e nel caso di trasfusione dalla carica parassitica trasfusa.

IL SOSPETTO CLINICO

La malaria è una malattia comune, potenzialmente mortale, in molti paesi tropicali e subtripocali. E' attualmente endemica in oltre 100 paesi, visitati da oltre 125 milioni di viaggiatori internazionali ogni anno. In numero di casi di malaria riportati in Italia è di circa 1000 casi/anno.

In età infantile la malaria è una condizione rapidamente ingravesciente ad alta mortalità e a rischio di sequele. Nei bambini l'evoluzigine in malaria cerebrale può avvenire in 24-48h dall'insorgenza della febbre, con mortalità descritta del 20%, rischio di sequele con deficit psicomotori del 10%. Per queste ragioni il sospetto di malaria dovrebbe sempre far parte della diagnosi differenziale dei casi di **febbre in viaggiatori entro 3 mesi** la partenza da zone endemiche (*Figura 1 - Tabella 2*) e

nel sospetto la ricerca del parassita dovrebbe essere eseguita con urgenza.

I sintomi iniziali della malaria possono essere lievi, simil-influenzali, come febbre, brivido, mal di testa, dolori muscolari, vomito, tosse, diarrea, dolori addominali. In questa fase è utile ricercare la splenomegalia ed i segni di anemia che, se presenti, aumentano il sospetto clinico. Per tale ragione i bambini con sospetto di malaria dovrebbero essere valutati rapidamente.

La diagnosi di malaria dovrebbe essere inoltre considerata nei soggetti con febbre di origine sconosciuta, indipendentemente dalla storia di viaggi, per la possibilità più remota ma esistente di malaria acquisita in loco: da aeroporto, da bagaglio, da trasfusioni, da siringhe infette, da anophele autoctona (tutte evenienze comunque rare).

La malaria ha un periodo di incubazione minimo di 7 giorni. Per tale motivo ogni malattia febbrile insorta 7 gg prima dal primo possibile contatto con la malaria non è da considerare come malaria. La malaria è solo in casi molto rari afebrile. Generalmente nei lattanti (<4-6 mesi) figli di donne immuni la malaria ha decorso più benigno per la presenza di anticorpi protettivi.

Anamnesi:

- Provenienza: Viaggi recenti in zone a rischio + (viaggi recenti di conviventi = possibile malaria da “bagaglio”)
- Durata della febbre ed andamento + presenza di altri sintomi/segni: debolezza, brividi, dolore addominale, vomito, cefalea, ematuria, alterazione dello stato di coscienza, distress respiratorio.
- Età (in provenienti da zone endemiche età < 5aa maggior rischio di complicanze)
- Episodi di malaria precedenti (per valutare lo stato di immunità)
- Chemioprolifassi + profilassi fisica (uso repellenti e zanzariera)

- Terapie somministrate: antipiretici e antimalarici
- Anemia Falciforme (se omozigote alto rischio di mortalità, se eterozigote fattore protettivo)
- Deficit di G6PD (primachina può precipitare l'emolisi; usare chinina, cloroquina)
- Epilessia (no cloroquina né meflochina)
- Psoriasi (cloroquina può esacerbarla)

Valutare anche per storia di trasfusioni o uso siringhe possibilmente infette

Prima valutazione:

ABC, parametri vitali, Valutazione dello stato di coscienza (GCS), stato generale di salute, idratazione, diuresi, glicemia.

Assistenza immediata:

ABC rianimazione, Trattamento convulsioni, Correzione ipoglicemia, Antipiretico, Correzione bilancio idro-elettrolitico, Correzione anemia, Considerare terapia antibiotica empirica (se stato settico/se pz incosciente e controindicazioni a PL)

Esami raccomandati di base all'ingresso:

- Esame emocromo citometrico (Hb, Hct, PLT)
- Glicemia (frequente ipoglicemia in corso di malaria, esacerbata dal chinino)
- Profilo biochimico generale (elettroliti, creatinina, transaminasi, bilirubina)
- Prelievo per striscio sottile e goccia spessa
- Considerare puntura lombare se sospetto meningite batterica associata

La necessità di eseguire altri esami dipende dallo stato clinico del paziente.

P. FALCIPARUM: COMPLICANZE COMUNI E TRATTAMENTO

Complicanze	Trattamento immediato
Coma Può essere accompagnato da ipotono, ipertono, opistotono. Può persistere per 1-3 gg con risoluzione successiva. In stadio terminale postura decerebrata, decorticata, respiro di Chein-Stock o di Biot.	Pervietà vie aeree Posizione di sicurezza Escludere altre cause di coma (ipoglicemia, meningite batterica, acidosi). No steroidi; se sospetto ipertensione cerebrale prendere in considerazione mannitolo, intubare se necessario
Convulsioni Spesso motorie focali a carico nervi cranici (occhi, bocca, lingua)	Valutare Glicemia lorazepam o diazepam
Ipoglicemia da consumo, alterata gluconeogenesi, chinino	Destrosio al 10% 5ml/kg in qualche minuto, seguito da infusione al 10%-5%, controllo dopo 30'.
Anemia severa (HB < 4-6g/dl) Da emolisi e deficit midollare	Trasfusione di sangue intero o emazia concentrate
Distress respiratorio da acidosi, anemia, ipovolemia, localizzazione polmonare, centrale, raramente scompenso cardiaco	O ₂ trattare ipovolemia, anemia, acidosi, coma, valutare addensamenti polmonari
Acidosi metabolica da metabolismo anaerobio, ipovolemia, ipotensione, anemia	O ₂ trattare ipoglicemia, ipovolemia e sepsi da Gram neg. (bicarbonato non provata efficacia)
Edema polmonare acuto	Posizione a 45°, O ₂ , restrizione liquidi, Lasix
Blachwater fever (emoglobinuria) da emolisi intravascolare massiva	apporto liquidi adeguato

Insufficienza renale acuta da emoglobinuria o da necrosi tubulare renale	Escludere cause pre-renali, controllo bilancio idroelettrolitico e sodio urinario; se diuresi contratta nonostante l'idratazione ev, somministrare diuretico e dopamina, dialisi.
Sanguinamento spontaneo e coagulopatia ulcera da stress, CID, epatopatia (rara)	Valutare coagulazione, fibrinogeno, funzionalità epatica Ranitidina, Trasfusione sangue fresco, vit K
Shock da sepsi da Gram neg ("malaria algida") da disidratazione (rara)	emocultura, antibiotici ev, correzione equilibrio emodinamico
Iperparassitemia (>10% in non immune)	Considerare exchange trasfusione

Caratteristiche della malaria nel bambino: i bambini rispetto agli adulti sono più sensibili alla disidratazione, all'ipoglicemia, al vomito ed alla malaria cerebrale, mentre è più raro l'edema polmonare, l'ittero, l'insufficienza renale, la CID.

Esami di laboratorio: in corso di malaria è di frequente un aumento della PCR, ed è possibile una neutrofilia. Tale esami non distinguono quindi da sovrainfezione batterica. E' frequente pastrinopenia (PTL intorno 100.000/mm3), elevazione del fibrinogeno. Valori bassi di fibrinogeno devono far pensare ad una DIC.

Fattori prognostici negativi: acidosi e iperlattacidemia, ipoglicemia, papilledema o edema retinico, alta parassitemia, coma profondo, convulsioni, età <3 anni, elevati livelli TNF circolante.

DIAGNOSI

L'identificazione del parassita su striscio ematico o su goccia spessa è la metodica principale di diagnosi di malaria.

La goccia spessa ha maggiore sensibilità poiché permette l'esame di una maggior quantità il sangue che è più concentrato sul vetrino; tuttavia per lo stesso motivo l'esame della goccia spessa è più difficoltoso in mano a laboratoristi che non eseguano questo esame di routine. Per questo motivo spesso si preferisce eseguire lo striscio ematico.

L'assenza di parassiti ad un primo esame NON esclude la diagnosi di malaria, poiché individui non immuni possono essere sintomatici a livelli molto bassi di parassitemia (che inizialmente possono essere non riconoscibili allo striscio) e poiché esiste il fenomeno del "sequestro" dei parassiti nei capillari splenici e cerebrali. La ricerca di parassiti dovrebbe essere continuata ogni 6-12 ore per un totale di 48-72 h. In assenza della conferma diagnostica su sangue è consigliato di iniziare comunque il trattamento nei seguenti casi specifici : a) forte sospetto clinico; b) malattia severa; c) impossibilità ad ottenere una diagnosi di laboratorio di provata sensibilità od in tempi rapidi.

Dallo striscio ematico è possibile ricavare:

- la diagnosi di specie (*Figura 2 a-d*)
- il calcolo della parassitemia (% di gr infetti nella zona del vetrino dove i gr sono affiancati, ovvero circa 400/campo),
- valutare morfologia dei globuli rossi (valutazione per eventuale Anemia Falciforme associata), oltre ad altre alterazioni dei gr o delle altre serie cellulari.

Altri test di laboratorio per la diagnosi: i test di antigenemia rapida hanno discreta sensibilità ma sono utilizzati solo in laboratori che eseguono la ricerca del parassita di routine. La polymerase chain reaction (PCR) è molto sensibile e specifica, ma è utilizzata solo in laboratori specializzati. La sierologia per la ricerca di anticorpi, eseguita anch'essa solo in laboratori specializzati, conferma un'infezione pregressa ma non è utile in fase acuta.

COME PREPARARE UNO VETRINO PER LA DIAGNOSI DI MALARIA

Il prelievo deve essere fatto prima dell'inizio della terapia tenendo presente che i parassiti sono più numerosi dopo qualche ora dall'inizio dell'accesso febbrile.

Per ogni paziente è necessario almeno uno striscio sottile e una goccia spessa (consigliati tre), da ripetere dopo 6 ore se negativi e il sospetto di malaria è forte.

Preparazione e colorazione striscio sottile

- Disporre una ridotta quantità di sangue (per ottenere uno striscio sottile) sul vetrino pulito (attenzione a tracce di grasso, impronte digitali) e strisciare velocemente (per ottenere uniformità)
- Asciugare all'aria
- Fissare striscio con alcol metilico per 30sec.
- Lavare con acqua corrente per 3-4sec.
- Soluzione Giemsa: 1ml di colorante puro portato a 9 ml di acqua distillata;
- Coprire lo striscio con la soluzione colorante per 40min
- Lavare con acqua corrente
- Asciugare all'aria

Preparazione e colorazione goccia spessa

- Disporre su un vetrino portaoggetti 23 gocce di sangue distribuite con l'aiuto dell'angolo di un altro vetrino su una superficie circolare di circa 1cm2;
- Lasciare asciugare per alcune ore (6-12 ore per risultati migliori), o in termostato (2 ore);
- Colorare con soluzione Giemsa applicata per 20min (non è necessaria la fissazione perché vogliamo ottenere la lisi dei GR);
- Lavare con acqua distillata
- Asciugare all'aria.

TERAPIA

Il trattamento deve essere guidato da quattro fattori principali:

1) la specie di Plasmodio infettante

2) lo stato clinico del bambino

3) la suscettibilità presunta del parassita in base alla regione geografica di origine

4) controindicazioni specifiche

1) La specie di Plasmodio infettante:

- P falciparum può causare una malattia rapidamente progressiva con complicazioni multiorgano e possibile decesso, mentre i plasmodi non-falcipari (P ovale, P malariae, P vivax), non causano generalmente malattia grave.
- P falciparum e P vivax hanno diversi pattern di resistenza, in base alla zona geografica.
- P vivax e P ovale necessitano di trattamento specifico per le forme dormienti (hypnozoiti) che possono rimanere quiescenti nel fegato dando origine a successivi attacchi ricorrenti.

Poichè il P falciparum è la specie più pericolosa, in assenza di una diagnosi certa di specie è opportuno trattare il bambino come da infezione da P falciparum.

2) Lo stato clinico del bambino: la malaria viene classificata in severa o non complicata.

- Malaria severa se uno o più dei seguenti criteri:
- - Anemia severa (Hb < 6mg/dl; in bambini stranieri di partenza anemici definita come Hb < 5mg/dl con anemia normocitica)
- - Alterazione dello stato di coscienza/coma/convulsioni
- - Sindrome da distress respiratorio acuto
- - Edema polmonare
- - Emoglobinuria
- - Insufficienza renale
- - Shock
- - CID
- - Ittero severo (bil > 3mg/dl; pensare a epatopatia)
- - Acidosi
- - Parassitemia elevata (>2% in non immune, in bambino parzialmente immune tollerabili livelli superiori)
- L'iperpiressia e l'ittero lieve non sono più considerati un segno di malaria severa.
- In assenza dei criteri precedenti si classifica come malaria non complicata (eccezioni particolari come immunodepressione etc sono da valutare caso per caso).

3) La suscettibilità presunta del parassita in base alla regione geografica di origine. (Vedi Country List <http://www.who.int/ith/countries/en/>)

4) Controindicazioni specifiche

- Epilessia o malattie psichiatriche (no Cloroquina né meflochina)
- Psoriasi (Cloroquina può esacerbarla)

In allegato sono riportate le tabelle di **Linee Guida del CDC** (Allegato 1 -file pdf 53 Kb-) e dell'**OMS** (Allegato 2 -file pdf 144 Kb-).

E' importante notare che l'equivalenza tra dosi di base/sale degli antimalarici è frequente fonte di confusione. La dose di antimalarico è espressa come base con la dose equivalente come sale tra parentesi.

Il trattamento tempestivo è essenziale, anche nei casi non severi, in quanto complicazioni irreversibili possono insorgere all'improvviso, soprattutto in soggetti non immuni e in caso di infezione da P.Falciparum.

PREVENZIONE DELLE RECIDIVE

In caso di infezione da P.Vivax o P.Ovale, associare Prima-china 0.25mg/Kg per 14 giorni per os, previo controllo G6PD (vn 5.9-11.7U/grHb). Se deficit di G6PD meglio tollerata una dose unica settimanale (per 6 settimane).

NOTIFICA DI MALATTIA INFETTIVA

In Italia la malaria è soggetta a notifica obbligatoria.

ALGORITMO DI COMPORTAMENTO

SOSPETTO CLINICO

febbre in bambino entro 3 mesi partenza paese endemico (febbre di origine non spiegata, anche senza precedenti di viaggio)

DIAGNOSI

striscio ematico/goccia spessa (X100 in immersione) se negativo e sospetto clinico ripetere ogni 6 ore per 48h

TRATTAMENTO

Valutare i seguenti 4 fattori 1) la specie di Plasmodio infettante (se incerta trattare per P Falciparum) 2) lo stato clinico del bambino (malaria severa se: anemia severa, alterazione dello stato di coscienza/coma/convulsioni, sindrome da distress respiratorio acuto, edema polmonare, insufficienza renale, shock, CID, Emoglobinuria, Ittero, Acidosi, Parassitemia > 2-5%)* 3) la suscettibilità presunta del parassita in base alla regione geografica di origine 4) controindicazioni specifiche

TERAPIA SPECIFICA

Vedi tabelle

MONITORAGGIO

ERRORI COMUNI nella gestione di un paziente con sospetta o confermata malaria

- Non pensare alla diagnosi di malaria (influenza, gastroenterite, epatite acuta, polmonite)
- Sottovalutazione della gravità
- Sottodosaggio della terapia (ricordarsi della dose da carico)
- Sovradosaggio della terapia (controllare tossicità chinina)
- Sottovalutazione patologie coesistenti (sepsi, meningite)
- "Airport malaria"

Bibliografia

- WHO http://www.who.int/ith/chapter07_01.html
- CCD <http://www.cdc.gov/malaria/>
- Lecture Notes on Tropical Medicine (Lecture Notes Se-

ries), di GV Gill, Nj Beeching; Ed Blackwell Publishers; 5th edizione (2004)

- Manson's Tropical Diseases di Gordon C. Cook, Alimuddin I. Zumla; Ed. W. B. Saunders Ltd.; 21st edizione (2002)
- Tropical Medicine and Parasitology by Wallace Peters, Geoffrey Pasvol; Ed C.V. Mosby; 5th edizione (2002)
- Romi R, Boccolini D, Majori G. Prevenzione e controllo della malaria d'importazione in Italia. ISS Rapporto ISTI-SAN 01/29 2001
- Baldari M, Tamburro A, Sabatinelli G et al. Malaria in Maremma, Italy. Lancet. 1998 Apr 25;351(9111):1246-7
- Bisoffi Z, Matteelli A, Aquilini D et al. Malaria clusters among illegal Chinese immigrants to Europe through Africa. Emerg Infect Dis. 2003 Sep;9(9):1177-8.

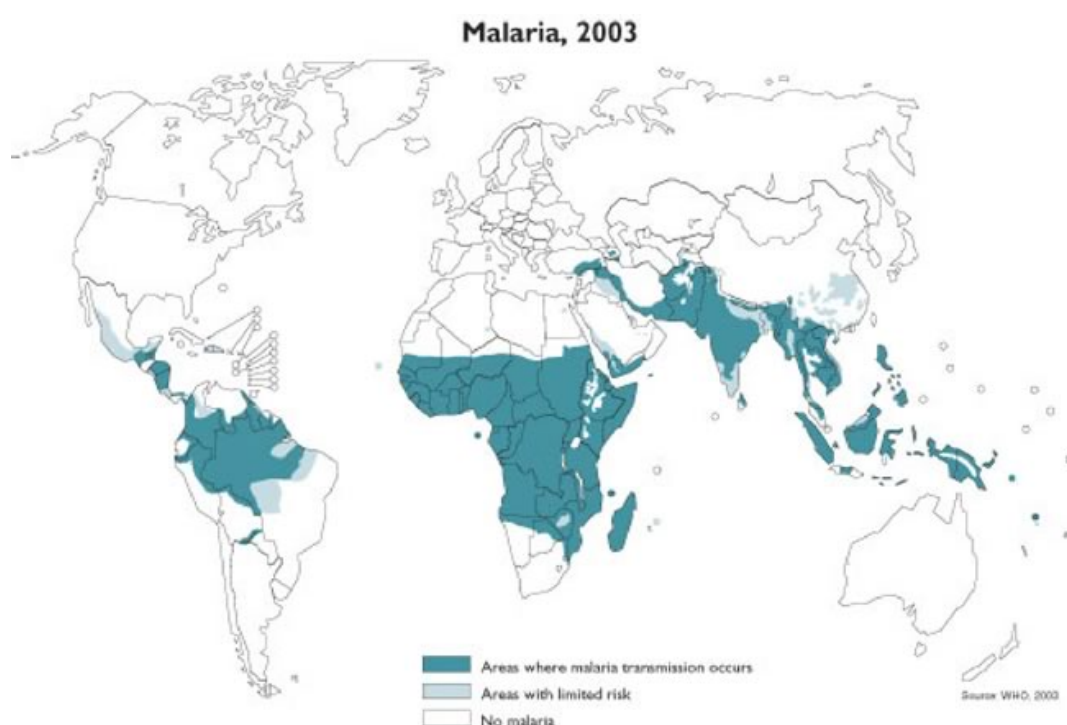


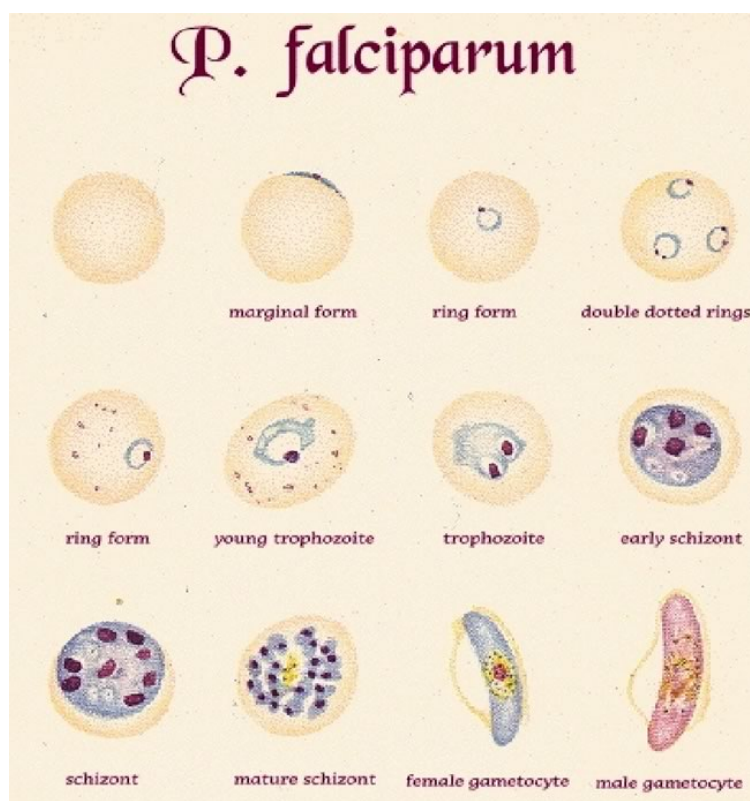
Fig 1 Distribuzione della malaria (fonte: OMS 2005)

TABELLA 1

Lista dei paesi in cui esiste la possibilità di trasmissione di malaria. In alcuni paesi la malaria esiste solo in certe aree o

solo sino ad una certa altitudine. In molti paesi ha un pattern stagionale. Per ulteriori dettagli è possibile consultare il sito dell'OMS

Afghanistan Algeria* Angola Argentina* Armenia* Azerbaijan* Bangladesh Belize Benin Bhutan Bolivia Botswana Brazil Burkina Faso Burundi Cambodia Cameroon Cape Verde Central African Republic Chad China Colombia Comoros Congo Congo, Democratic Republic of the (former Zaire) Costa Rica Côte d'Ivoire Djibouti Dominican Republic East Timor Ecuador Egypt El Salvador Equatorial Guinea Eritrea Ethiopia	French Guiana Gabon Gambia Georgia* Ghana Guatemala Guinea Guinea-Bissau Guyana Haiti Honduras India Indonesia Iran, Islamic Republic of Iraq* Kenya Korea, Democratic People's Republic of* Korea, Republic of* Kyrgyzstan Lao People's Democratic Republic Liberia Madagascar Malawi Malaysia Mali Mauritania Mauritius* Mayotte Mexico Morocco* Mozambique Myanmar Namibia Nepal Nicaragua Niger Nigeria	Oman Pakistan Panama Papua New Guinea Paraguay Peru Philippines Rwanda Sao Tome and Principe Saudi Arabia Senegal Sierra Leone Solomon Islands Somalia South Africa Sri Lanka Sudan Suriname Swaziland Syrian Arab Republic* Tajikistan Tanzania, United Republic of Thailand Timor-Leste Togo Turkey* Turkmenistan* Uganda Vanuatu Venezuela Viet Nam Yemen Zambia Zimbabwe
---	---	--



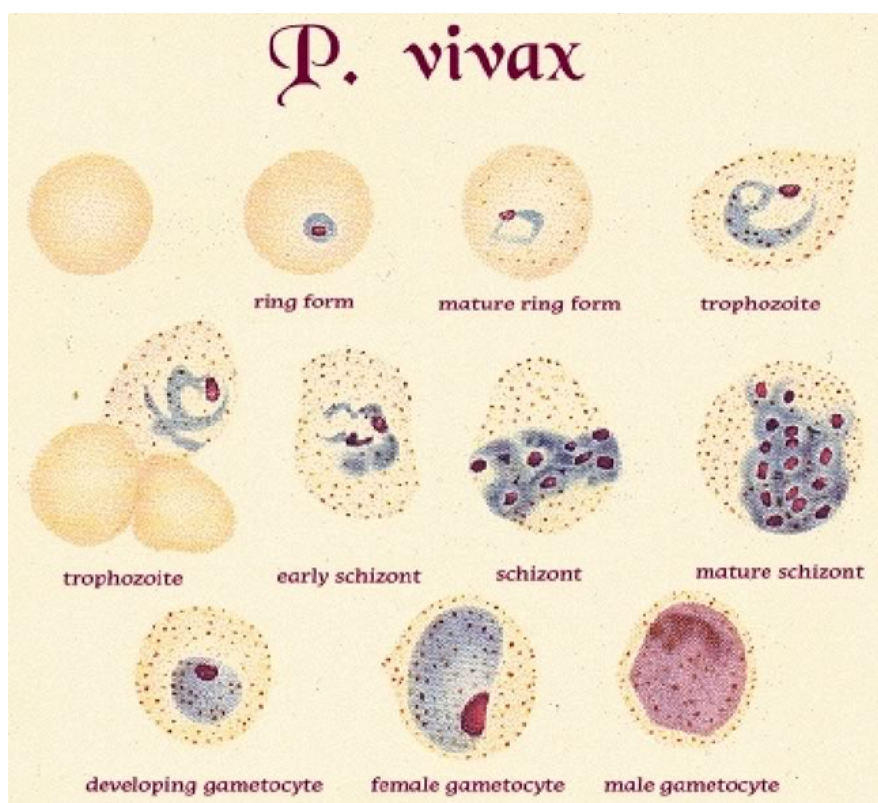
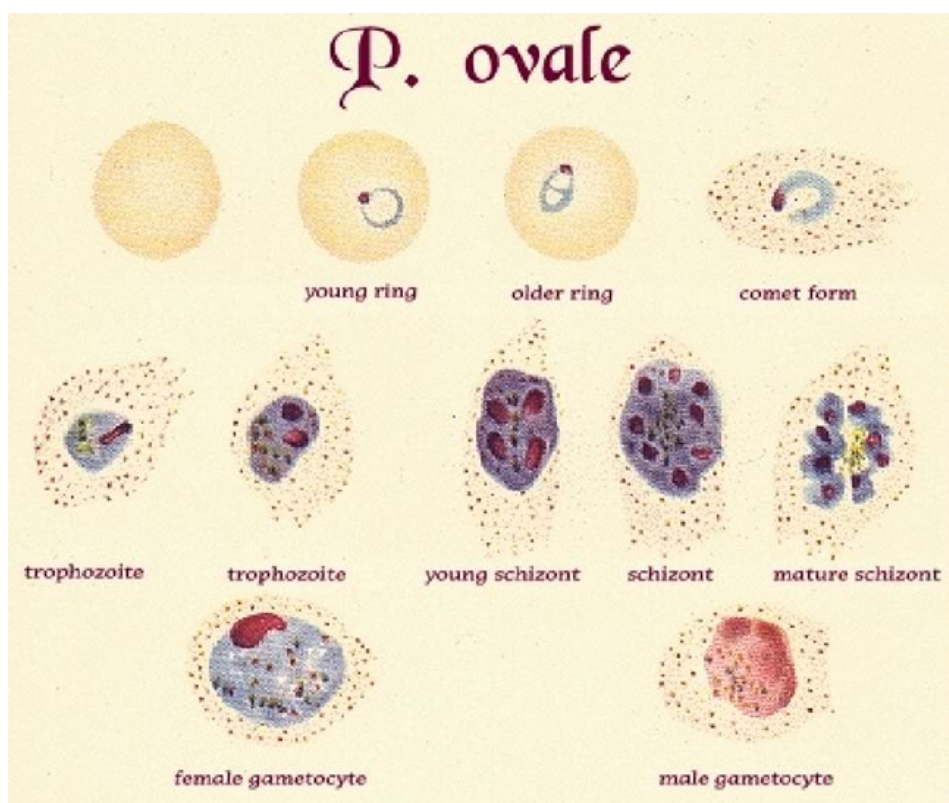


Fig 2a-d Morfologia delle diverse specie di Plasmodio