

La malaria: aggiornamento sulla prevenzione e la terapia

Chiappini E, Galli L, de Martino M.

Ospedale Pediatrico-Universitario Anna Meyer, Università di Firenze



Parole chiave

Malaria, plasmodio, diagnosi, prevenzione, terapia

Key words

Malaria, plasmodium, diagnosis, prevention, therapy

Riassunto

La maggiore possibilità di viaggiare e l'aumento del numero di migranti provenienti da aree endemiche che afferiscono presso le nostre strutture sanitarie porta necessariamente a porre attenzione da tempo a una malattia raramente osservata in Italia: la malaria. L'articolo descrive brevemente il ciclo biologico dell'agente eziologico, soffermandosi sugli indizi per un tempestivo riconoscimento, suggerendo inoltre diverse strategie per la prevenzione e il trattamento di tale patologia.

Abstract

Greater travel opportunities and the increased number of migrants coming from endemic areas integrated in our national health service raised a new problem to face with: malaria, a disease which had become for some time quite rare in Italy. This article describes in brief the biological life cycle of the aetiological agent, focusing on the tips for an immediate identification of symptoms, suggesting moreover several strategies to prevent and treat this disease.

Epidemiologia

La malaria è considerata una delle malattie più diffuse al mondo: il 40% della popolazione mondiale vive, infatti, in aree in cui la malaria è endemica. Nei paesi tropicali e subtropicali questa infezione rappresenta una delle prime cause di morbosità e mortalità. Secondo i dati forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) quasi 500 milioni di persone ogni anno si ammalano di questa malattia e mezzo milione muore. I bambini, soprattutto di età inferiore ai 5 anni e le donne in gravidanza, sono a maggior rischio di sviluppare forme gravi. I due terzi delle infezioni e l'80% dei decessi si registrano nei paesi dell'Africa sub-Sahariana, dove la malaria rappresenta anche la maggior causa di basso peso alla nascita, di parti prematuri e di anemia nei bambini e nelle donne in gravidanza. Un rischio intermedio di infezione si incontra nel subcontinente indiano, mentre è inferiore nella maggior parte dei paesi del Sud-est Asiatico e dell'America Latina.

Nel continente africano la situazione è particolarmente grave: solo un bambino su 5 riceve una cura adeguata, nonostante tre quarti dei decessi causati dalla malattia si verificano in età pediatrica. Inoltre 15 milioni di donne incinte non ricevono nemmeno una dose dei farmaci preventivi raccomandati e circa 278 milioni di persone in Africa vivono ancora in case senza zanzariere. L'OMS sollecita la prevenzione e la diagnosi precoce dei nuovi casi e ha elaborato una nuova strategia globale per il periodo 2016-2030, con l'obiettivo di ridurre del 40% i casi nel 2020 e l'eliminazione, in almeno 35 Paesi, entro il 2030.

Ogni anno oltre 125 milioni di viaggiatori dai Paesi industrializzati si recano in aree endemiche: di questi, circa 30.000 contraggono l'infezione; pertanto i medici che lavorano in aree non endemiche dovrebbero prendere in considerazione la diagnosi di malaria in ogni bambino febbrile che sia tornato da un'area endemica nell'anno precedente. I viaggiatori a maggior rischio di infezione sono quelli che non presentano alcuna immunità contro la malaria essendo nati in aree non endemiche. I migran-

ti, nati in aree endemiche ma che da molti anni vivono in Paesi non endemiche, quando ritornano al loro Paese di origine per un periodo devono comunque essere considerati soggetti a rischio. In assenza di una terapia tempestiva e adeguata, la mortalità tra i bambini non immuni arriva fino al 30% nel caso di infezione da *Plasmodium falciparum*. Tra i viaggiatori la quasi totalità dei decessi avviene perché la malaria non è sospettata al rientro nel Paese di origine e/o di residenza.

La storia di Ahmed

Un bambino di 8 anni, nato in Etiopia (1), ma residente in Italia dall'età di 2 anni, giunge al Pronto Soccorso per febbre elevata (38,5° C) presente in modo discontinuo da 5 giorni e senza altra sintomatologia associata. Negli ultimi anni il bambino è tornato periodicamente in Etiopia, l'ultima volta circa 3 mesi fa (2). In ogni occasione ha eseguito, correttamente, la profilassi antimalarica con meflochina (3). Durante l'ultimo viaggio ha presentato temperatura febbrile per la quale è stata somministrata terapia a base di artesunato per via orale, senza eseguire altri accertamenti diagnostici. Dal suo ritorno è sempre stato apiretico, ma ha presentato un episodio di vomito e diarrea acquosa circa 2 settimane prima. Alcuni membri della famiglia e alcuni compagni di scuola hanno presentato gli stessi sintomi. L'episodio è stato pertanto interpretato come un episodio di gastroenterite virale e si è risolto spontaneamente dopo qualche giorno. All'esame obiettivo il bambino è in condizioni generali buone; presenta febbre (38,0° C) senza altri segni o sintomi associati, tranne una lieve cefalea (4). Si tratta di un periodo di epidemia influenzale e il bambino viene reinviato a domicilio con un antipiretico, considerandolo non a rischio malarico, in quanto sono passati oltre 40 giorni dal suo ritorno in Italia. Una volta tornato a casa la madre riferisce che il bambino continua a presentare puntate febbrili accompagnate a sudorazione intensa e brividi (5). Lo stick urine eseguito dal pediatra mostra solo positività per urobilinogeno. Il giorno seguente il bambino viene nuovamente condotto presso il Pronto Soccorso di un altro Ospedale dove viene richiesto un vetrino per goccia spessa e sottile e una provetta per la ricerca degli antigeni malarici che risultano positivi per *P. vivax*. La parassitemia è al 2% (6). L'emocromo mostra anemia emolitica di grado lieve. Un esame obiettivo attento dimostra modesta splenomegalia, mentre si conferma l'assenza di epatomegalia (7).

Riflessioni

1. L'Etiopia, è uno Stato africano in cui la malaria è presente in forma endemica. In questa area geografica sono presenti in maniera predominante il *P. vivax*, il *P. falciparum* e il *P. malariae*.
2. Il periodo intercorso tra il momento dell'infezione e la comparsa dei sintomi è maggiore di 40 giorni. Siamo in presenza, quindi, di infezione da plasmodi in grado di produrre ipnozoiti e quindi causare recidive (*P. vivax* e *P. ovale*) oppure in grado di dare recrudescenze, per inefficacia terapeutica o per riaccensione di una forma latente, come avviene tipicamente nel caso di infezione da *P. malariae*.
3. La corretta esecuzione di profilassi antimalarica tramite l'utilizzo di farmaci e di mezzi atti alla prevenzione delle punture da zanzare riduce il rischio di infezione, ma non lo esclude.
4. Le buone condizioni cliniche generali e la presenza di segni e sintomi aspecifici e moderati indirizzano verso forme lievi di malaria causate da *P. vivax*, *P. ovale* o *P. malariae*.
5. Le puntate febbrili, la sudorazione e i brividi scuotenti sono i segni e sintomi tipici del parossismo malarico. La ciclicità del parossismo varia a seconda del tipo di plasmodio causa dell'infezione. La febbre si ripete ogni 48 ore nelle infezioni da *P. vivax*, *P. ovale* e *P. falciparum* e ogni 72 ore nelle infezioni da *P. malariae*. È da sottolineare che il classico accesso malarico non è sempre presente all'esordio della malattia, ma può comparire successivamente.
6. Una parassitemia di circa il 2% è da considerarsi bassa ed è tipica delle forme di infezione ad andamento principalmente benigno (*P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae*).
7. La presenza di modesta splenomegalia in assenza di epatomegalia suggerisce una forma con bassa parassitemia e, quindi, con una malaria di grado moderato. Al contrario l'assenza di splenomegalia in presenza di epatomegalia, oltre che di sintomatologia neurologica, depone per una forma più severa di malaria tipica del *P. falciparum*, la malaria cerebrale.

Ciclo biologico del Plasmodium e quadri clinici

Il ciclo biologico del Plasmodium è caratterizzato da due fasi: una, asessuata, che avviene all'interno dell'uomo, e una, sessuata, che avviene principalmente all'interno della zanzara *Anopheles*.

Fase asessuata: si distingue in fase esoeritrocitaria e nella fase eritrocitaria.

1. La **fase esoeritrocitaria** inizia con l'introduzione da parte della zanzara *Anopheles* degli sporozoi, forme infettanti del parassita, nel sangue dell'ospite. La carica infettante varia a seconda della specie di plasmodio e dell'ospite. Il *P. falciparum* è in grado di infettare l'ospite anche con soli 10 sporozoi, mentre le altre specie necessitano di centinaia o migliaia di sporozoi per dare inizio all'infezione. In breve tempo gli sporozoi raggiungono le cellule epatiche, si moltiplicano e danno vita agli schizonti. Dopo circa 1-2 settimane dagli schizonti, per divisione nucleare, originano migliaia di merozoiti che si liberano nel circolo ematico. Tutti gli schizonti del *P. falciparum* e del *P. malariae*, una volta che l'epatocita si rompe, sono immessi nel torrente circolatorio sotto forma di merozoiti e penetrano nei globuli rossi. Per quanto riguarda il *P. vivax* e il *P. ovale* esistono due tipi di schizonti: i primi entrano in circolo e invadono gli eritrociti dopo circa 6-9 giorni, i secondi restano all'interno delle cellule epatiche sotto forma di ipnozoiti, forme quiescenti, che possono riattivarsi dopo settimane, mesi o anni, determinando successive parassitemie, dette recidive di malattia.

2. La **fase eritrocitaria** inizia quando i merozoiti penetrano nei globuli rossi. Qui, si trasformano in giovani trofozoiti (tipicamente di forma anulare) che, maturando, crescono fino a occupare tutto l'eritrocita e si moltiplicano, producendo nuovi schizonti. Questi ultimi danno vita a molti altri merozoiti che provocano la lisi delle emazie, entrano in circolo e infettano altri globuli rossi. In corrispondenza della lisi degli eritrociti compare il parossismo malarico con febbre, brividi e sudorazione, per rilascio di citochine endogene in risposta agli antigeni parassitari. Tale parossismo si ripete periodicamente dopo un tempo corrispondente alla velocità del ciclo schizogonico delle varie specie di plasmodio, in particolare dopo 48 ore per *P. falciparum* (terzana maligna), *P. vivax* (terzana benigna) e *P. ovale*; ogni 72 ore per *P. malariae* (quartana). Dopo vari cicli schizogonici, alcuni merozoiti si trasformano in gametociti maschili (microgametociti) e femminili (macrogametociti).

Fase sessuata: non appena la zanzara *Anopheles* punge l'ospite e ingerisce i gametociti ha inizio la fase sessuata. Nello stomaco della zanzara i microgametociti vanno incontro a mitosi e danno vita ai microgameti di sesso maschile. Nel frattempo il macrogametocita si trasforma in macrogamete, gamete femminile maturo. La fusione dei nuclei dei due diversi gameti porta alla formazione dello zigote. Da questo, in seguito a una serie di trasformazioni, originano gli sporozoi che raggiungono le ghiandole salivari dell'insetto in numero sufficientemente elevato da poter infettare più di una persona.

Le principali caratteristiche del ciclo biologico dei plasmodi infettanti l'uomo sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Principali caratteristiche biologiche e cliniche dei plasmodi.

	<i>P. falciparum</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. ovale</i>	<i>P. malariae</i>
Periodo di incubazione (giorni)	7-14	8-14	16-18	7-30
Durata del ciclo esoeritrocitario (giorni)	5-7	6-8	9	14-16
Durata del ciclo eritrocitario (ore)	48	48	48	72
Eritrociti parassitati	Globuli rossi in qualsiasi stadio maturativo	Globuli rossi giovani e reticolociti	Pochi globuli rossi	Globuli rossi vecchi
Tipo di febbre	Terzana maligna	Terzana benigna	Terzana benigna	Quartana
Parassitemia per μL di sangue:				
media	150.000	20.000	9.000	6.000
massima	2.000.000 (soprattutto nei soggetti non immuni)	50.000	30.000	20.000
Durata del parossismo febbrile (ore)	16-36	8-12	8-12	8-10
Gravità dell'attacco primario	Grave, spesso in forma cerebrale nei soggetti non immuni	Moderata a volte grave	Moderata	Moderata
Recidive (da ipnozoiti)	No	Sì, entro 5 anni	Sì, entro 2-3 anni	No
Recrudescenze	Possibili per terapia inefficace	Possibili per terapia inefficace	Possibili per terapia inefficace	Sì, per terapia inefficace e per forme ematiche latenti

Nell'uomo l'infezione è causata da quattro specie di parassiti: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium vivax*. La trasmissione, nella maggior parte dei casi, avviene tramite la femmina di zanzara *Anopheles*, che punge l'uomo prevalentemente al tramonto e all'alba, ma può avvenire anche tramite trasfusioni di sangue infetto e per via transplacentare.

Il periodo di incubazione per l'infezione da plasmodio è in media di 10-20 giorni e varia a seconda della specie considerata.

I segni e sintomi dell'infezione malarica sono associati alla rottura dei globuli rossi parassitari, ma i meccanismi fisiopatologici della malattia, specialmente quelli della malaria grave, non sono ancora ben conosciuti. Per tutte e quattro le specie di plasmodio infettanti l'uomo, il ciclo schizogonico nel parenchima epatico è asintomatico. I primi sintomi clinici appaiono soltanto dopo il periodo di incubazione con l'inizio della moltiplicazione del parassita negli eritrociti. Inoltre, ogni singola specie di plasmodio patogena per l'uomo presenta alcune caratteristiche cliniche peculiari.

- ***Plasmodium falciparum***: è responsabile di oltre la metà dei casi di malaria nel mondo e determina la forma di infezione più severa e potenzialmente mortale. Inoltre infetta i globuli rossi in ogni stadio maturativo, determinando spesso un'elevata parassitemia (percentuale degli eritrociti che ospita il parassita). L'1% dei soggetti infettati dal *P. falciparum* muore e, di questi, la maggior parte sono lattanti, bambini piccoli e donne in gravidanza. Il periodo d'incubazione varia tra i 7 e i 14 giorni e l'infezione nei soggetti immuni raramente dura più di 6-18 mesi e praticamente mai più di 2 anni. Dal punto di vista clinico l'infezione si presenta inizialmente con febbre ad andamento irregolare, continua o continuo-remittente, senza altri segni specifici. Solo successivamente compare il tipico attacco malarico, caratterizzato da brividi scuotenti, febbre che raggiunge rapidamente i 39-40°C ogni 48 ore (terzana maligna), talvolta associata a *rigor* e cefalea. Nei soggetti non immuni e in assenza di terapia la malattia può progredire rapidamente verso una forma più grave, caratterizzata da parassitemia elevata (maggiore del 10-20%). Possono essere associati segni neurologici (malaria cerebrale), insufficienza renale, *distress* respiratorio, edema polmonare, ipoglicemia, ipersplenismo, acidosi metabolica, anemia e collasso cardiocircolatori. In questi casi e in particolare se la diagnosi è tardiva, la morte può sopravvenire entro pochi giorni dall'attacco primario. Pertanto, dato che il periodo di incubazione nel caso dell'infezione da *P. falciparum* varia da 7 a 14 giorni, la comparsa di febbre durante questo periodo in soggetti con storia positiva per esposizione all'infezione deve far sempre sospettare la malaria.

- ***Plasmodium vivax***: è il principale agente eziologico della febbre terzana benigna ed è responsabile di circa il 40% dei casi di malaria nel mondo. Infetta prevalentemente globuli rossi giovani e reticolociti e la parassitemia difficilmente supera il 2%. Il grado di infezione e la severità della malattia del *P. vivax* sono pertanto assai minori rispetto a quelli del *P. falciparum*. Il periodo di incubazione varia in media tra 8 e 14 giorni, benché per alcuni ceppi si possa protrarre per 8-10 mesi. Mediamente dopo 12 giorni dall'infezione si possono riscontrare nel sangue i primi globuli rossi parassitati dai trofozoiti, che in questo caso hanno rapidi movimenti ameboidi che giustificano il nome specifico di *P. vivax*. Durante il periodo di attività clinica di un attacco, gli accessi febbrili si susseguono in maniera regolare ogni terzo giorno (terzana benigna). Il quadro clinico può essere rappresentato dal classico attacco malarico e da segni e sintomi aspecifici quali nausea, vomito, diarrea, tosse, artralgie, cefalea, dolori addominali e lombari, pallore e ittero. La persistenza del parassita a livello epatico, nella forma di ipnozoite, può determinare la comparsa di recidive a distanza di settimane, mesi o anche anni (di solito entro i 5 anni dal momento dell'esposizione). In questi casi per un'eradicazione completa è raccomandato il trattamento con primachina. Tale trattamento non può però essere utilizzato in soggetti con deficit di glucosio-6 fosfato deidrogenasi (G6PD) per l'elevato rischio di anemia emolitica.
- ***Plasmodium ovale***: è il responsabile di una bassa percentuale di casi di malaria nel mondo ed è diffuso prevalentemente in piccoli focolai in Sudamerica, Nuova Guinea e Africa occidentale. Il periodo di incubazione varia in media tra 16 e 18 giorni, ma per alcuni ceppi può essere anche di molti mesi. L'infezione è di solito moderata, la parassitemia è bassa e gli accessi febbrili si ripetono ogni 48 ore (terzana benigna). La fase esoeritrocitaria del parassita è caratterizzata dalla formazione di ipnozoiti, pertanto anche questa specie di plasmodio potrà dare recidive a distanza di settimane, mesi o anni (di solito entro i 2-3 anni dal momento dell'esposizione).



- ***Plasmodium malariae***: è responsabile del 5% dei casi di malaria nel mondo. Il periodo di incubazione varia da 7 a 30 giorni. Parassita prevalentemente i globuli rossi vecchi, pertanto la parassitemia è molto bassa e l'infezione è moderata. Non forma ipnozoiti e non dà recidive. Le manifestazioni cliniche sono simili a quelle del *P. vivax* e del *P. ovale*, con la sola differenza che i parossismi si hanno ogni 72 ore (malaria quartana). Terminato l'attacco primario seguono frequenti recrudescenze che sembrano essere dovute all'inefficacia della terapia o alla riattivazione di infezioni latenti, talvolta non diagnosticabili per l'assai bassa parassitemia. La malaria quartana ha un andamento generalmente benigno, ma alcune infezioni possono dare gravi nefriti e si riattivano periodicamente.

Diagnosi

Gli esami ematici di routine mostrano abitualmente un'anemia normocitica normocromica, un normale o poco ridotto numero di leucociti e piastrinopenia, soprattutto nelle forme da *P. falciparum*. Gli indici di flogosi, quali la Velocità di Eritrosedimentazione (VES) e la Proteina C Reattiva (PCR) sono generalmente elevati. La funzionalità renale e l'equilibrio idroelettrolitico sono nella norma nelle forme di malaria moderata e non complicata. Nei soggetti immuni è facile il riscontro di ipergammaglobulinemia.

Il *gold standard* per la diagnosi di malaria si basa sulla dimostrazione della presenza del *Plasmodium* in uno striscio colorato di sangue periferico. Il prelievo di sangue deve essere fatto preferibilmente dal polpastrello negli adulti e nei bambini e dal tallone nei lattanti sotto i sei mesi di vita. Deve essere eseguito prima dell'inizio della terapia e preferibilmente all'acme febbrile, poiché il numero di parassiti nel sangue in tale momento è massimo.

Si devono eseguire sia uno striscio a goccia spessa sia uno a goccia sottile. Il primo permette, grazie a una maggiore concentrazione ematica, l'identificazione del parassita (che può anche essere presente in basso numero) e la quantificazione della parassitemia. Il secondo permette la tipizzazione del parassita. Se il primo striscio risulta negativo per specie malariche, ma la diagnosi di malaria rimane possibile, lo striscio deve essere ripetuto ogni 24-48 ore per un periodo di almeno 72 ore.

Altri test diagnostici per la malaria sono i test rapidi immunocromatografici. Questi test sono un valido supporto per la diagnosi di malaria in quei Paesi dove non vi è disponibilità di microscopi per la lettura dello striscio, in situazioni di emergenza dove è importante una rapida diagnosi differenziale tra un'infezione da *P. falciparum* o da altro plasmodio e nelle infezioni a bassa parassitemia. Tutti i sistemi presentano infatti, elevata specificità per *P. falciparum* e

una sensibilità in grado di rilevare parassitemie da 50-100 parassiti per μL di sangue.

I test rapidi identificano la presenza di antigeni specifici del *Plasmodium* nel sangue di soggetti infetti o recentemente infettati. Alcuni di questi sono in grado di individuare solo gli antigeni del *P. falciparum*, altri invece possono distinguere e identificare anche gli antigeni delle altre tre specie di *Plasmodium* patogene per l'uomo. Sono test semplici, utilizzabili anche da personale non esperto, presentano un controllo positivo integrato per evitare errori operatore-dipendenti e offrono un risultato in pochi minuti. Deve essere peraltro ricordato che, per la diagnosi definitiva di malaria, a tali test deve essere associato un successivo esame microscopico.

La ricerca su sangue del DNA del parassita tramite l'utilizzo della *Polymerase Chain Reaction* (PCR) è attualmente la metodica più accurata per la diagnosi di malaria. Tuttavia tale ricerca è molto costosa, è disponibile solo in alcuni laboratori e richiede la presenza di personale specializzato. I metodi sierologici per la ricerca degli anticorpi contro la malaria non sono utili nella diagnosi precoce di malattia: infatti, nel sangue i titoli anticorpali sono elevati solo dopo 2-3 settimane dall'infezione acuta. La sierodiagnosi viene pertanto utilizzata principalmente per studi epidemiologici, screening dei donatori di sangue o per l'esclusione dell'infezione in quei soggetti con febbre persistente e ripetuta negatività dell'esame microscopico per plasmodi. I test più utilizzati sono l'immunofluorescenza indiretta e i test immunoenzimatici.

Terapia

Il trattamento della malaria varia a seconda delle specie infettanti, delle possibili resistenze ai farmaci e della gravità della malattia.

La malaria grave è caratterizzata da una parassitemia superiore al 5% con segni di coinvolgimento del sistema nervoso centrale o di altri organi vitali, shock, acidosi e/o ipoglicemia. I pazienti con malattia grave necessitano del trattamento parenterale, fino a quando la parassitemia non scende al di sotto dell'1% e viene tollerata la terapia per bocca. La terapia endovenosa può essere eseguita con chinidina gluconato oppure chinina dicloridrato (Tabella 2).

Il trattamento per via orale della malaria in età pediatrica può essere eseguito con gli stessi farmaci utilizzati per la profilassi dell'infezione, a dosaggi maggiori (Tabella 3). È però raccomandato, in caso di infezione, l'utilizzo di un farmaco diverso da quello usato per la profilassi.

Per quanto riguarda la resistenza ai farmaci, è sempre più importante la presenza, in tutto il mondo, di ceppi di *P. falciparum* resistenti alla cloroquina e la diffusione in nu-

merose zone, dove si fa largo uso di farmaci antimalarici, di ceppi resistenti anche ad altre sostanze. In questi casi, pertanto, il miglior trattamento antimalarico è rappresentato dall'utilizzo dei derivati dell'artemisina. L'artemisina è il principio attivo estratto dalla *Artemisia annua*, una pianta che cresce in Cina. È uno schizonticida ematico che presenta una struttura chimica diversa dagli altri farmaci anti-malarici e verso cui non sono attualmente riportate resistenze. L'associazione dei derivati dell'artemisina con altri farmaci antimalarici, quali lumefantrina, amodiachina, meflochina e altri, rappresenta la terapia più efficace nelle infezioni da *P. falciparum*. Tra i derivati dell'artemisina sono

da ricordare l'artemether, utilizzato per via orale, e l'artesunato che, utilizzato anche per via endovenosa, riduce la parassitemia più rapidamente del chinino, è più efficace in alcune forme di malaria grave e può essere utilizzato in quei pazienti che presentano controindicazioni all'utilizzo del chinino.

Per l'eradicazione degli ipnozoiti nelle infezioni da *P. vivax* o *P. ovale* è raccomandato il trattamento con primachina. Tale trattamento non può però essere utilizzato in soggetti con deficit di G6PD, per l'elevato rischio di anemia emolitica. L'attività di G6PD deve essere quindi dosata, preferibilmente a distanza dall'episodio acuto di emolisi.

Tabella 2. Trattamento per via parenterale della malaria in età pediatrica valido per tutte le specie di plasmodi infettanti l'uomo.

Farmaco di scelta	Dosaggio pediatrico
Chinidina gluconato	10 mg/kg dose carico (ma 600 mg) in soluzione fisiologica, lentamente in 1-2 ore, seguiti da infusione continua 0,002 mg/kg/min fino a quando può essere iniziata la terapia orale
<i>oppure</i>	
Chinina dicloridrato	20 mg/kg dose carico in soluzione glucosata al 5% in 4 ore, seguiti da 10 mg/kg in 2-4 ore ripetuti ogni 8 ore (dose max 1,8 g/die) fino a quando può essere iniziata la terapia orale
Farmaco alternativo:	
Artesunato	2 - 4 mg/kg per via endovenosa (3 dosi a distanza di 12 ore), quindi proseguire 1 volta al giorno per un minimo di tre giorni
Artemether	3,2 mg/kg intramuscolo, seguiti da 1,6 mg/kg/die per 5-7 giorni

Tabella 3. Farmaci antimalarici per il trattamento per via orale della malaria in età pediatrica.

Tipo di Plasmodium	Farmaco di scelta	Dosaggio pediatrico
<i>P. falciparum</i> clorochino-resistente	Atovaquone/proguanil (compresse adulti: 250 mg di atovaquone + 100 mg di proguanil; compresse pediatriche: 62,5 mg di atovaquone + 25 mg di proguanil)	Dose giornaliera da assumere per 3 giorni consecutivi: < 5 kg non indicato 5-8 kg: 1/2 cp pediatriche 9-10 kg: 3/4 cp pediatriche 11-20 kg: 1 cp da adulto 21-30 kg: 2 cp da adulto 31-40 kg: 3 cp da adulto > 40 kg: 4 cp da adulto
	<i>oppure</i>	
	Chinina solfato + Doxiciclina <i>oppure</i> + Tetraciclina <i>oppure</i> + Clindamicina	30 mg/kg/die in 3 dosi per 3-7 giorni 4 mg/kg/die per 7 giorni 6,25 mg/kg per 7 giorni 20 mg/kg/die in 3 dosi per 3 giorni
	Farmaco alternativo: Artesunato usato in associazione alla Meflochina	4 mg/kg/die per 3 giorni 15 mg/kg seguiti da 10 mg/kg dopo 12 ore
<i>P. vivax</i> clorochino-resistente	Chinina solfato + Doxiciclina <i>oppure</i> Meflochina	30 mg/kg/die in 3 dosi per 3-7 giorni 4 mg/kg/die per 7 giorni 15 mg/kg seguiti da 10 mg/kg dopo 12 ore
	Tutti i plasmodi esclusi i due precedenti	Clorochina fosfato
		10 mg base/kg (max 600 mg) poi 5 mg base/kg dopo 6 ore, poi 5 mg base/kg alla 24 ^a e 48 ^a ora
<i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i> Prevenzione delle recidive	Primachina fosfato	0,6 mg base/kg/die per 14 giorni Non utilizzare in soggetti con deficit di G6PD

Tabella 4. Principali farmaci antimalarici per la prevenzione della malaria in età pediatrica.

Prevenzione	Farmaco di scelta	Dosaggio pediatrico	Indicazioni profilattiche
Aree clorochino-sensibili	Cloroquina-fosfato (sciropo o compresse da 250 mg)	5 mg/kg per una volta alla settimana, fino a 300 mg di sostanza base (dose adulti)	La profilassi deve iniziare una settimana prima di entrare nell'area endemica, continuare durante il periodo di permanenza e per 4 settimane dopo aver lasciato l'area
Aree clorochino-resistenti	Atovaquone/proguanil (compresse adulti: 250 mg di atovaquone + 100 mg di proguanil; compresse pediatriche: 62,5 mg di atovaquone + 25 mg di proguanil)	Dose giornaliera da assumere per 3 giorni consecutivi: < 5 kg non indicato 5-8 kg: 1/2 cp pediatriche 9-10 kg: 3/4 cp pediatriche 11-20 kg: 1 cp da adulto 21-30 kg: 2 cp da adulto 31-40 kg: 3 cp da adulto > 40 kg: 4 cp da adulto	La profilassi deve iniziare 1 o 2 giorni prima di entrare nell'area endemica per la malaria, continuare durante il periodo di permanenza e continuare per 7 giorni dopo aver lasciato l'area
	Meflochina (compresse da 250 mg)	Dose settimanale: 5-10 kg: 1/8 di cp 11-20 kg: 1/4 di cp 21-30 kg: 1/2 cp 31-45 kg: 3/4 di cp >45 kg: 1 cp	La profilassi deve iniziare una settimana prima di entrare nell'area endemica, continuare durante il periodo di permanenza e per 4 settimane dopo aver lasciato l'area
	Doxiciclina (compresse da 100 mg)	2 mg/kg die, fino a 100 mg/die Non usare nei bambini di età inferiore agli 8 anni	La profilassi deve iniziare 1 o 2 giorni prima di entrare nell'area endemica, continuare durante il periodo di permanenza (che non deve superare i 28 giorni) e per 4 settimane dopo aver lasciato l'area

Prevenzione

Le misure preventive attualmente a disposizione sono di tipo meccanico e farmacologico: la prevenzione meccanica ha lo scopo di impedire o ridurre al minimo le punture delle zanzare, mentre la prevenzione farmacologica serve a impedire la replicazione del parassita nel sangue. Pertanto, chiunque si rechi in un Paese ad alta endemia per malaria dovrà:

- evitare, se possibile, di uscire tra il tramonto e l'alba;
- indossare abiti di colore chiaro, con maniche lunghe e pantaloni lunghi che coprano la maggior parte del corpo;
- applicare sulla cute esposta repellenti a base di N,N-Dietil-m-toluamide o di dimetil-ftalato, ripetendo se necessario, ad esempio in caso di sudorazione intensa, l'applicazione ogni 2-3 ore;
- alloggiare preferibilmente in edifici ben costruiti e in buono stato di conservazione;
- dormire preferibilmente in stanze dotate di condizionatore d'aria o di zanzariere alle finestre;
- usare zanzariere sopra i letti rimboccando i margini sotto il materasso, verificandone le condizioni e valutando che nessuna zanzara sia rimasta all'interno. È molto utile impregnare le zanzariere con insetticidi a base di permetrina;
- spruzzare insetticidi a base di piretro o di permetrina nelle stanze di soggiorno e nelle stanze da letto, oppure usare diffusori di insetticida (operanti a corrente elettrica o a batteria), che contengano tavolette impregnate con piretroidi

o le serpentine anti-zanzare al piretro.

È da tenere in considerazione la possibilità, soprattutto in bambini piccoli, di reazioni avverse ai prodotti repellenti per gli insetti, che impone alcune precauzioni nel loro uso e una scrupolosa attenzione alle indicazioni. In particolare, il prodotto repellente deve essere applicato soltanto sulle parti scoperte; non deve essere inalato, ingerito, portato a contatto con gli occhi e applicato su cute irritata o escoriata. Le superfici cutanee trattate vanno lavate immediatamente dopo il ritorno in ambienti chiusi. Deve essere evitata l'applicazione di prodotti ad alta concentrazione, in particolar modo nei bambini.

Il dosaggio dei farmaci antimalarici utilizzabili in età pediatrica a scopo profilattico è riportato nella Tabella 4. Per una corretta prevenzione farmacologica sarà, però, importante:

- scegliere il giusto farmaco, valutando la presenza o meno di ceppi clorochino-resistenti nel Paese in cui ci si reca;
- calcolare in maniera precisa il dosaggio del farmaco in base al peso e all'età, per evitare sovra- o sottodosaggi che possano compromettere l'efficacia preventiva del farmaco stesso;
- rispettare la modalità di somministrazione;
- acquistare i farmaci prima di partire, per evitare di incorrere in prodotti contraffatti;
- in caso di soggetto particolarmente predisposto a sviluppare effetti collaterali, iniziare il trattamento qualche settimana prima del viaggio, per testarne la tollerabilità ed, eventualmente, decidere di passare a un farmaco alternativo.

Take Home Messages

- L'OMS sconsiglia di portare in vacanza neonati e bambini piccoli in aree malariche, in particolare dove vi sia trasmissione di *P. falciparum* clorochino-resistente.
- Proteggere i bambini dalle punture di zanzare; tenere i bambini piccoli sotto la protezione di zanzariere nel periodo che va dall'alba al tramonto.
- Non dare doxiciclina per chemiopprofilassi ai bambini sotto gli 8 anni d'età.
- Tenere tutti i farmaci antimalarici al di fuori della portata dei bambini, rinchiusi in contenitori che non possano essere aperti dai bambini stessi.
- La febbre in un bambino di ritorno da un viaggio in area malarica dovrebbe essere considerata sintomo di malaria fino a quando non sia provato il contrario.
- La profilassi, anche se correttamente eseguita, non deve esimere dal sospettare la malaria.
- Indagare sempre il deficit di G6PD nei casi da trattare con primachina.
- Un intervallo anche superiore a 40 giorni non deve esimere dal sospettare la malaria.

Bibliografia essenziale

- Calleri G, Castelli F, El Hamad I and the Italian Society of Tropical Medicine. New Italian guidelines for malaria prophylaxis in travellers to endemic areas. *Infection* 2014;42:239-50.
- Casuccio A, Immordino P. Visiting friends and relatives (VFRs) role on imported malaria: a literature review. *Epidemiol Prev* 2014;38:23-8.
- De Carneri I. *Parassitologia generale e umana*, 13ª ed., Milano, CEA, 2004.
- Murray CJ, Ortblad KF, Guinovart C et al. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:1005-70.
- Schumacher RF, Spinelli E. Malaria in children. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4:e2012073.
- Venturini E, Chiappini E, Mannelli F et al. Malaria prophylaxis in African and Asiatic children traveling to their parents' home country: a Florentine Study. *J Travel Med* 2011;18:161-4.
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Guidelines for the Treatment of Malaria*. 3rd edition. Geneva: World Health Organization; 2015.

Per contattare l'autore Elena Chiappini: elena.chiappini@unifi.it

