

Malaria

Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus

Eziologia

La malaria è una malattia parassitaria causata da protozoi appartenenti al genere *Plasmodium*, di cui le 4 specie principali patogene per l'uomo sono *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*. Il protozoo è trasmesso all'uomo attraverso la puntura delle zanzare femmine ematofaghe del genere *Anopheles* (puntura notturna). Il ciclo biologico del plasmodio presenta una fase schizogonia (asessuata) nell'uomo ed una fase sporogonica (sessuata) nel vettore. Il ciclo sessuato nel vettore si realizza in circa 10 giorni in condizioni ottimali (temperatura 28-30°C): inizia con la suzione di gametociti immaturi di plasmodio durante il pasto di sangue da un uomo infetto, per poi concludersi con l'immissione di sporozoiti infettanti immessi in circolo con la saliva al pasto di sangue successivo. Il ciclo asessuato nell'uomo inizia con l'entrata in circolo degli sporozoiti iniettati dalla zanzara, cui segue il ciclo epatocitario (sporozoiti → schizonti → merozoiti: durata 6-15 giorni), quindi inizia il ciclo eritrocitario (merozoiti → trofozoiti → schizonti → merozoiti) che si riproduce causando emolisi con una frequenza di 48 ore (*P. falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*) o 72 ore (*P. malariae*). Alcuni merozoiti eritrocitari si trasformano in gametociti immaturi che persistono per circa 2 mesi potendo così infettare altre zanzare. Nelle infezioni da *P. vivax* e *P. ovale* alcuni schizonti epatocitari si trasformano in forme quiescenti (ipnozoiti), potendo così causare recidive a distanza di 5-11 anni in assenza di ulteriori punture infettanti. *P. falciparum* è il plasmodio più importante sia per diffusione epidemiologica che per potenziale letalità.

Epidemiologia

Secondo i dati forniti dall'OMS, annualmente si registrano circa 250 milioni di casi di malaria, di cui il 93% da *P. falciparum*; i decessi imputabili alla malaria sono annualmente circa 1 milione, di cui l'85% colpisce bambini di età < 5 anni. Oltre l'85% del carico di morbilità e mortalità da malaria si concentra nei Paesi dell'Africa sub-Sahariana, il 10% nel sud-est asiatico, il 5% nella regione orientale del Mediterraneo. La malaria nei Paesi industrializzati riguarda soggetti (migranti o autoctoni) che abbiano soggiornato in Paesi endemici per la malattia.

Patogenesi

I plasmodi causano un'emolisi sincrona (potenzialmente massiva in caso di *P. falciparum*) che determina anemia ed emoglobinuria, liberazione di immuno-tossine parassitarie e cellulari e conseguente iperproduzione di citochine infiammatorie (IFN- γ , TNF- α , etc.); segue aumento della permeabilità capillare, iperattivazione immunitaria, tossicità endoteliale, aumento di espressione di molecole di adesione nel microcircolo. Nel microcircolo le emazie parassitate aderiscono all'endotelio (citoaderenza), tra di loro (sequestrazione) e con emazie non parassitate (rosetting): l'insieme di questi tre fenomeni determina danno endoteliale ed occlusione del microcircolo con conseguente ipossia dei distretti a valle. Vi è inoltre inibizione della glucosio-6-fosfatasi che determina riduzione della gluconeogenesi epatica; si osserva anche un passaggio dalla glicolisi aerobia ad anaerobia (anche per ipossia tissutale) con conseguente accumulo in eccesso di acido lattico nel sangue per incapacità di metabolizzazione epatica adeguata. L'insieme di tutti questi fattori è causa della febbre, dell'anemia (da emolisi, ipersplenismo, inibizione midollare), dell'ipossia tissutale (SNC, reni, milza, etc.), del danno tubulare renale, dell'ipoglicemia e dell'acidosi lattica osservabili in corso di

malaria. Da sottolineare che in zona endemica è possibile osservare nella popolazione adulta fenomeni di immunotolleranza che permettono di mantenere un'eventuale parassitemia ad un livello subclinico: un eccesso di carica parassitaria infettante determina l'insorgenza della malattia. Bambini di età inferiore a 5 anni e donne in gravidanza, causa l'assenza di immunotolleranza per i primi e immunodepressione fisiologica transitoria per le seconde, sono particolarmente vulnerabili alla malaria sia in termini di morbilità, che di mortalità. La pressione selettiva operata dal plasmodio nei Paesi endemici per malaria ha determinato l'insorgenza di fenomeni di polimorfismo genetico protettivo (anemia falciforme, talassemia, deficit di G6PD, emoglobina C, persistenza di emoglobina fetale) equilibrato in un'ottica di genetica di popolazione.

Aspetti clinici e prognosi

Dopo un periodo di incubazione di 7-14 giorni inizia una prima fase prodromica di breve durata caratterizzata da febbre preceduta da brivido e seguita da sudorazione profusa, cefalea, artromialgie. Successivamente i sintomi diventano più significativi, possono comparire nausea, vomito, diarrea, alterazioni del sensorio. In assenza di reinfezioni la febbre ha un andamento abbastanza regolare (ogni 48-72h secondo la specie di plasmodio). In questa fase il paziente è pallido, prostrato/agitato, tachicardico, presenta splenomegalia, talvolta epatomegalia. In assenza di pronto intervento terapeutico, in caso di eziologia da *P. falciparum*, il quadro si può complicare con quadri di malaria cerebrale (grave), anemizzazione severa con dispnea e tachicardia, insufficienza renale acuta, subittero/ittero, ipoglicemia severa, acidosi lattica, sindrome da distress respiratorio (ARDS), coagulazione intravascolare disseminata (CID) e multi-organ failure (MOF). In assenza di intervento terapeutico tempestivo il rischio di complicanze è elevato e la mortalità è pari al 50% dei casi. La malaria in corso di

gravidanza, oltre alle conseguenze per la salute materna, causa un aumento del rischio di aborto, basso peso alla nascita, ritardo di sviluppo psicofisico post-natale.

Diagnosi

Nei Paesi non endemici la malaria deve esser sospettata, e quindi esclusa, in tutti i soggetti che sviluppino sindromi febbrili entro 2-3 settimane dal rientro da Paesi endemici per malaria. La diagnosi di malaria si basa sull'evidenziazione del parassita nel sangue periferico mediante striscio sottile colorato secondo May Grunwald-Giemsa o goccia spessa colorata con soluzione di Giemsa: la prima tecnica permette di evidenziare i caratteri morfologici differenziali delle diverse specie di plasmodio, mentre la seconda permette di valutare in maniera più accurata il grado di parassitemia. Gli esami negativi devono essere ripetuti in caso di persistente sospetto clinico; ciò perché l'eventuale positività degli esami microscopici dipende, oltre che dall'entità della parassitemia, anche dall'esperienza dell'operatore di laboratorio. L'esame emocromocitometrico mostra anemia normocromica normocitica, conta leucocitaria per lo più normale; si osservano inoltre aumento della bilirubina indiretta, riduzione dell'antitrombina III, aumento degli indici di flogosi.

Terapia e Profilassi

Il trattamento della malaria dipende dalla specie di plasmodio e dai dati di resistenza farmacologica specifici per l'area geografica di origine del ceppo. Per quel che riguarda il *P. falciparum* la terapia consigliata è costituita dalla somministrazione di meflochina 250 mg (3 cp al tempo 0, 2 cp dopo 8 ore, 1 cp dopo ulteriori 8 ore) o Atovaquon/proguanil 250/100 mg (4 cp/die/3 giorni) o Artemether/lumefantrina 20/120 mg (4 cp x 2/die/3 giorni) o artemisinina i.m. (3,2 mg/kg/die il primo giorno, poi 1,6

mg/kg/die per 6 giorni). Le forme di malaria da *P. vivax e ovale* possono essere trattate con Cloroquina (600 mg dose da carico, poi 300 mg x 2/die/3 giorni) o Doxiciclina (100 mg x 2/die/7 giorni) da associare a Primachina (30 mg/die per 14 giorni). La malaria da *P. malariae* può essere trattata con Cloroquina (600 mg dose da carico, poi 300 mg x 2/die/3 giorni). In caso di malaria complicata da *P. falciparum* (più frequente) o da *P. vivax e ovale* (più rare) è necessario l'uso di farmaci endovena disponibili solo in centri specializzati. Per quel che riguarda la prevenzione, questa si basa sull'utilizzo degli ausili necessari a ridurre il numero di potenziali punture infettanti (utilizzo di abiti lunghi, dormire sotto zanzariere impregnate) e sulla profilassi farmacologica che deve esser prescritta da centri specializzati, in funzione dell'area geografica di soggiorno e relativi dati locali di farmaco-resistenza dei plasmodi circolanti.