

La malaria, dal sospetto clinico alla terapia



Fabio Capello

UO di Pediatria, Ospedale G.B. Morgagni, L. Pierantoni, AUSL della Romagna, Forlì

La malaria è ancora oggi una delle principali cause di malattia e di morte in età pediatrica nel mondo. Benché la circolazione del parassita sia limitata alle sole aree endemiche, oggi diventa sempre più probabile fare diagnosi di malaria anche alle nostre latitudini. Questo è dovuto essenzialmente a due fattori: i viaggi turistici di famiglie con bambini verso aree endemiche; il rientro da soggiorni nei propri Paesi di origine di bambini figli di immigrati. Le forme gravi sono più probabili proprio nei bambini che non hanno mai avuto contatto con il parassita, o che hanno in tutto o in parte perso la memoria immunitaria che li proteggeva dalla malattia.

Quando sospettarla

Considerando che la malaria è una malattia potenzialmente letale, tutti i bambini che al rientro da aree endemiche presentano febbre devono fare senza attesa il test per la malaria. Le forme gravi sono generalmente associate al *Plasmodium falciparum*, nella cui infezione i sintomi e in particolare la febbre compaiono da 7 a 45

giorni dalla puntura di un vettore infetto. Non essendo possibile sapere se e quando è avvenuta l'infezione, tutte le febbri che compaiono nelle sei settimane successive al rientro devono essere indagate per malaria. Le forme da *P. vivax* (comune in Asia) e *P. ovale* (raro) possono dare ipnozoiti che restano "dormienti" anche per mesi o anni e che, riattivandosi, slantizzano la malattia dopo molto tempo dal rientro dal viaggio. Nei bambini che provengono da aree endemiche per queste specie, il sospetto di malaria di fronte a una febbre di origine sconosciuta non deve essere trascurato anche a considerevole distanza di tempo dal rientro [1].

Il sintomo cardine è la febbre. Difficilmente il quadro rispecchia fedelmente quello della quartana maligna descritto nei testi, poiché la sincronizzazione del ciclo eritrocitario del parassita può non avvenire o avvenire tardivamente. Non è però infrequente avere periodi di relativo benessere alternati a momenti in cui la febbre si eleva con brivido. Accanto alla febbre, si associano sintomi aspecifici qua-

li astenia, faticabilità, dolore addominale (anche con vomito o diarrea), mialgie, artralgie e sudorazione. Nelle sue fasi iniziali, la malaria può essere confusa con una sindrome influenzale e come tale essere trattata. Tuttavia, il quadro può evolvere nel giro di poche ore nella forma grave e complicata della malattia che, se non precocemente trattata, può portare a morte in breve tempo. I criteri che identificano la malaria complicata e che pongono il sospetto di una forma grave sono riassunti nella **Tabella 1**.

La diagnosi

Il sospetto anamnestico o clinico di malaria impone l'invio motivato in ospedale. Indispensabili l'accesso venoso e alcuni esami in urgenza: emocromo con formula, PCR, elettroliti, profilo renale ed epatico, emocoltura, glicemia, profilo coagulativo, dosaggio della G6PDH, emogasanalisi (per individuare l'acidosi metabolica) e test rapido per malaria. Nelle forme gravi e in particolare nella forma cerebrale, vanno considerate la rachicentesi e la TAC

TABELLA 1. Definizione di malaria severa da "*Plasmodium falciparum*"

Alterazione dello stato di coscienza	GCS <11
Prostrazione	Debolezza generalizzata tale che il paziente non possa sedersi, alzarsi in piedi o camminare senza assistenza
Convulsioni multiple	Più di due episodi nell'arco di 24 h
Acidosi	BE >8 mEq/l o bicarbonato <15 mmol/l o lattato >5 mmol/l L'acidosi severa si manifesta clinicamente con segni di distress respiratorio (respiro rapido, profondo, affaticato)
Ipoglicemia	Glicemia <40 mg/dl (2,2 mmol/l)
Anemia malarica severa	Hb <5 g/dl o ematocrito <15% in bambini <12 anni Hb <7 g/dl o ematocrito <20% in bambini >12 anni (con parassitemia >10.000/μl)
Danno renale	Creatininemia >3 mg/dl (265 μmol/l) o urea >20 mmol/l
Ittero	Bilirubina totale >3 mg/dl (50 μmol/l) (con parassitemia >100.000/μl)
Edema polmonare	Radiologicamente confermato oppure sat. O ₂ <92% in aria ambiente con tachipnea, spesso accompagnata da segni di distress respiratorio e crepitazioni o rantoli all'auscultazione toracica
Emorragia	Compresa emorragia ricorrente o prolungata dal naso, dalle gengive o dai punti del prelievo venoso; ematemesi o melena
Shock	Shock compensato (refill capillare >3 secondi o presenza di gradiente di temperatura arti inferiori – estremità fredde – ma senza ipotensione). Shock non compensato (ipotensione sistolica accompagnata da segni di ipoperfusione: estremità fredde o tempo di refill capillare aumentato)
Iperparassitemia	Parassitemia da <i>P. falciparum</i> >10%

dell'encefalo, purché queste non ritardino l'inizio della terapia antimalarica endovenosa. L'esame della parassitemia con goccia spessa è utile e dovrebbe essere richiesto contemporaneamente agli altri accertamenti, anche se la positività del test rapido è di per sé criterio sufficiente per iniziare il trattamento. L'entità della parassitemia e il suo monitoraggio possono essere assunti come indicatori della gravità della malattia e dell'efficacia della terapia. Allo stesso modo vanno monitorati nel tempo i livelli di emoglobina e la funzionalità epatica e renale.

Il trattamento

Una volta avuta conferma laboratoristica o microbiologica della diagnosi, il trattamento deve essere iniziato al più presto [2-4]. I farmaci disponibili in Italia sono pochi, ma spesso le farmacie degli ospedali possiedono scorte di antimalarici di importazione che vanno richiesti con urgenza. Sarebbe tuttavia opportuno che nei reparti di Pediatria fossero sempre disponibili uno o due cicli di terapia pronti per l'uso.

La terapia della malaria non complicata si basa sulla somministrazione combinata di due principi attivi di cui almeno uno derivato dall'artemisinina (ACT). L'AIFA ha licenziato in Italia l'uso della piperachina + di-idroartemisinina che va somministrata alla dose di 20 mg + 2.5 mg/kg (bambini oltre 6 mesi di età e peso superiore a 5 kg) in un'unica dose giornaliera per tre giorni, secondo le modalità descritte nella scheda tecnica del farmaco e nelle indicazioni dell'OMS.

La terapia di supporto prevede l'uso di antipiretici per la febbre e per la sintomatologia satellite. Deve essere favorita in ogni caso l'idratazione orale per compensare l'eccessiva sudorazione, il ridotto apporto spontaneo e la possibile presenza di diarrea. Quella parenterale va utilizzata con cautela per il rischio di edema polmonare o cerebrale e di diluizione dell'emoglobina in pazienti tendenzialmente anemici.

Malaria severa

Se sono presenti i criteri di una malattia severa, il bambino dovrebbe essere riferito a un centro specialistico per le malattie tropicali o in un reparto di terapia inten-

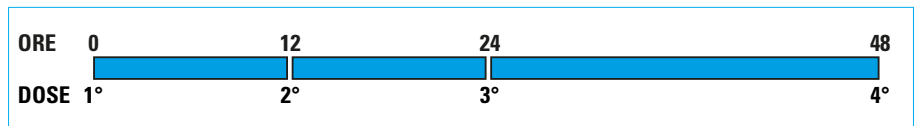


Figura 1. Schema di somministrazione dell'artesunato per via endovenosa.

BOX 1. Sintesi delle raccomandazioni

- Tutti i bambini rientrati da aree endemiche da meno di sei settimane e che presentano febbre devono essere testati per la malaria.
- Tutti i casi di malaria devono essere rapidamente trattati: le forme non complicate possono evolvere in malaria severa nell'arco di 24-48 ore.
- Devono essere trattati solo i casi confermati (test rapido positivo o esame microscopico diretto positivo).
- È sempre raccomandato l'uso di terapia combinata (ACT) e non è invece raccomandato l'uso di un singolo principio attivo.
- La dose del farmaco deve essere appropriata al peso del paziente.
- I viaggiatori che non hanno mai vissuto in aree endemiche, o chi torna in aree endemiche dopo una lunga permanenza in aree non endemiche sono ad alto rischio per malaria severa.
- Viaggiatori che non hanno fatto o hanno fatto in modo incompleto la profilassi farmacologica o comportamentale sono a elevato rischio di malaria.
- Le terapie indicate dipendono dalla disponibilità dei farmaci. Non ritardare mai l'inizio della terapia se i farmaci di prima linea non sono disponibili, ma somministrare direttamente i farmaci di seconda linea.

siva. Tuttavia, poiché il rischio di mortalità è elevato, il trattamento va iniziato al più presto e mai ritardato, anche quando il trasferimento è già stato concordato. Il farmaco di prima linea è l'artesunato per via endovenosa alla dose di 3 mg/kg/dose nei bambini di peso inferiore a 20 kg o di 2,4 mg/kg/dose per i bambini di peso superiore a 20 kg, secondo lo schema riportato nella Figura 1. La terapia endovenosa va proseguita almeno per le prime 24 ore. In seguito, se il bambino è in grado di assumere i farmaci per bocca, si può continuare con la terapia combinata (ACT) secondo lo schema della malaria non complicata.

Poiché l'artesunato non è prodotto e distribuito in Italia, è possibile che non sia disponibile in tempo reale nelle farmacie degli ospedali di primo accoglimento. In questo caso va fatto prontamente ricorso ai farmaci di secondo livello tra cui il chinino per via endovenosa o, se non si ha sufficiente dimestichezza con l'uso endovenoso del farmaco, il chinino per via intramuscolare alla dose di 20 mg/kg. L'eventuale ipoglicemia – secondaria sia alla malaria che alla somministrazione del chinino – deve essere prontamente riconosciuta e trattata. Anche in questo caso, la terapia

con ACT dovrebbe essere iniziata non appena il paziente è in grado di assumere i farmaci orali e comunque non prima di avere completato le 24 ore di trattamento endovenoso. In alternativa, e sopra gli 8 anni di età, al chinino può essere associata una tetraciclina (doxiciclina).

Una terapia antibiotica endovenosa a largo spettro che copra anche le infezioni del sistema nervoso centrale deve essere sempre aggiunta alla terapia antimalarica nei casi di forma severa.

Una sintesi delle principali raccomandazioni è contenuta nel Box 1.

✉ fabio.capello@auslromagna.it

1. WHO. Guidelines for the treatment of malaria. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1&ua=1.
2. WHO. Management of Severe Malaria. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79317/1/9789241548526_eng.pdf.
3. WHO. Pocket book of hospital care for children. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/1/9789241548373_eng.pdf?ua=1.
4. Médecins Sans Frontières. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment manual. 2016 ed. www.refbooks.msf.org/msf_docs/en/clinical_guide/cg_en.pdf