



AUREAM PHOENIX UNIVERSITY

**VECTOR-BORNE INFECTIOUS
AND TROPICAL DISEASES**

MAURO BERTA

CORRADO BIANCHINI, MASSIMO MARANGI, ALDO MORRONE

LE MALATTIE TRASMESSE DA VETTORI

Le malattie trasmesse da vettori hanno una estrema importanza per quel che riguarda i turisti viaggiatori, gli operatori sanitari, gli emigranti in generale che debbano recarsi in aree con condizioni climatiche e meteorologiche tali per cui si trovano a contatto con una numerosa coorte di vettori di malattie. Con il termine di vettore si denomina quell'agente biologico di ogni tipo, in genere un artropode che svolge un ruolo essenziale nella trasmissione della malattia da un reservoir all'uomo.

Queste malattie da vettori implicano un impegno del medico sia a svolgere tutte le pratiche preventive comprese le vaccinazioni, quando esistono, i modelli comportamentali da seguire, gli interventi farmacologici, per evitare che possano attecchire nel soggetto che deve essere sotto protezione, sia per verificare l'esistenza della malattia stessa al ritorno del viaggiatore o per sorvegliare che non vi sia trasferimento di queste patologie da zone endemiche a zone indenni.

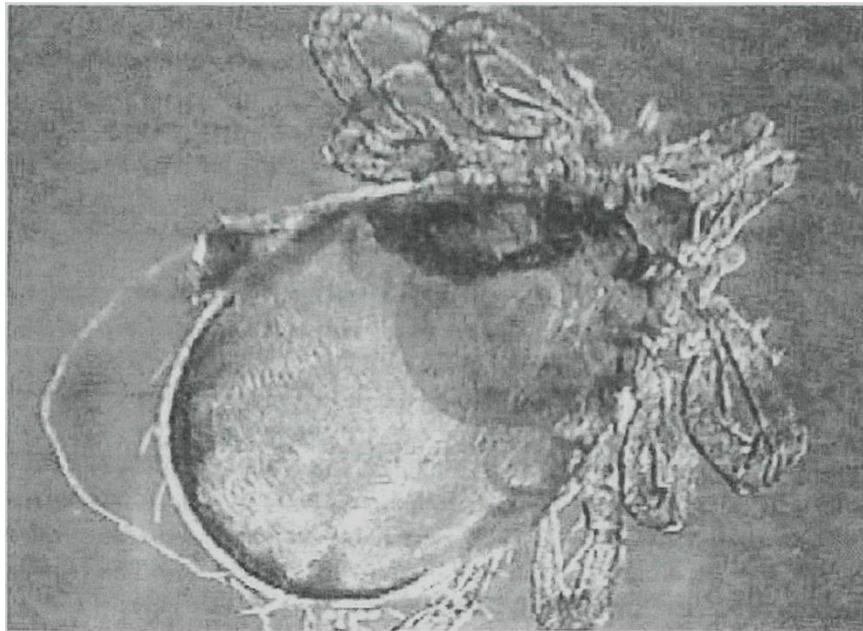
Le malattie trasmesse da vettori ad oggi note sono circa 200: esse possono essere batteriche, valga come esempio fra tutte la peste che nei secoli ha provocato pandemie con milioni di morti, la malattia di *Lyme* appartenente alla grande famiglia delle spirochetosi, la famiglia delle borrelie, agenti morbosi di febbri ricorrenti da pidocchi e da zecche.

Possiamo citare poi le rickettsie, microorganismi che hanno necessità di cellule viventi e che tra le varie malattie da esse provocate annoverano il tifo petecchiale, la febbre bottonosa, la febbre delle montagne rocciose. Le rickettsie sono piccoli microrganismi gram-negativi, immobili e pleomorfi, intracellulari che richiedono per la trasmissione all'uomo un vettore artropode (pidocchio, zecca, pulce, trombicula); sono coltivabili su terreni cellulari, ad eccezione di *Rickettsia quintana*, agente causale della febbre quintana. Presentano antigeni comuni con diversi ceppi di *Proteus vulgaris* (OXI 9, OX2, OXK), valutabili con la reazione di Weil-Felix. Dal punto di vista clinico - epidemiologico si distinguono: il gruppo tipo tifo esantematico che comprende il tifo murino e la febbre volinica, il tipo febbre bottonosa e febbri purpuriche, trasmesse da zecche, il tipo tsutsugamushi trasmesso da larve di artropodi (trombicule), la febbre Q, causata da *Coxiella burneti*, trasmessa da zecche o direttamente per via respiratoria. Ricorderemo che il tifo esantematico, diffuso nelle ultime campagne belliche, è tuttora presente in Etiopia, Burundi, Gambia, Kenya. Nigeria. Ruanda, Uganda, Zaire, Zambia, Bolivia, Ecuador, Guatemala, Perù. Unica riserva è costituita dall'uomo malato.

Il tifo murino, trasmesso da pulci è presente in India, Pakistan, Malaysia, Australia ed alcune zone montagnose dell'Africa: è una malattia dei roditori trasmessa occasionalmente all'uomo da *Xenopsilla cheopis*, la pulce del ratto.

Fra le febbri bottonose, trasmesse da zecche e diffuse nel continente africano, in Asia, Australia, Nord-America ed America Latina è anche compresa la febbre bottonosa mediterranea, causata da *Rickettsia conori* e trasmessa all'uomo dalla zecca del cane: *Rhipicepalus sanguineus*. Questa zecca si infetta pungendo animali domestici o selvatici (cani, gatti, conigli, lepri) restando infettanti per tutta la loro vita. Questi artropodi possono trasmettere l'infezione alla loro progenie (fig. 1). Le rickettsie si localizzano nell'uomo principalmente negli endoteli dei piccoli vasi, provocando lesioni trombotiche generalizzate.

Il medico può trovarsi a dover diagnosticare tale malattia non solamente nel turista al ritorno da Paesi esotici, ma spesso anche in Italia. Infatti la febbre bottonosa che si presentava con sporadica incidenza nella stagione tipicamente estiva è in questi ultimi anni aumentata di intensità in Italia, con decorso più grave ed a volte mortale.



1

Dal punto di vista clinico ricorderemo brevemente che dopo un periodo di incubazione di circa 7 giorni si presenta cefalea intensa, mialgie diffuse, febbre elevata, iniezione congiuntivale, astenia, torpore. È spesso rilevabile una lesione cutanea ricoperta da una

¹ Zecca del Genere *Ixodes*: notare il rostro con il quale la zecca punge.

Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

escara nerastra (tache noir) con linfadenopatia satellite. Dopo circa cinque giorni compare esantema maculo-papuloso, a volte con aspetto petecchiale. Spesso coesiste epatomegalia con alterazione dei parametri chimico-clinici epatici (transaminasi, γ GT, fosfatasi alcalina, bilirubinemia). Il decorso è di circa 15 giorni, ma si possono osservare complicanze emorragiche, epatorenali e meningo-encefalitiche.

La diagnosi, oltre che sull'osservazione clinica che permette il sospetto di malattia, si basa sulla già citata agglutinazione di Weil-Felix e sulle più sensibili e specifiche immunodiagnosi in ELISA, fluorescenza o sulla PCR. L'isolamento delle rickettsie dal sangue è anche possibile mediante inoculazione in cavia o in colture cellulari.

In oriente, in tutto il sud-est asiatico, in Indonesia è presente la febbre fluviale del Giappone causata da *Rickettsia tsutsugamushi*, trasmessa da trombicule, riconosce come suo reservoir uccelli e roditori. Come altre rickettsie ha un particolare tropismo per gli endoteli dei vasi, anche in questo caso, come nella febbre eruttiva mediterranea si ha un'escara, o tache noir, nel sito di inoculazione, anche l'esantema di tipo petecchiale non scompare alla vitropressione. A volte può comparire miocardite.

Nella febbre bottonosa delle Montagne Rocciose fungono da reservoir i roditori e viene trasmessa da puntura di zecche.

In tutte le rickettsiosi è efficace una terapia con tetracicline, antibiotici capaci di diffondere all'interno delle cellule ove si trovano i microrganismi (minociclina 200 mg/die per 12 giorni).

Numerosi sono poi i virus i cui vettori sono zanzare delle più varie specie, dalle *Aedes* alle *Culex*, alle *Anopheles* o altri insetti come *Phlebotomus*, che trasmettono ad esempio la febbre da pappataci. Per ultimo esistono numerosissime malattie parassitarie trasmesse da vettori che, oltre alla malaria, comprendono le tripanosomiasi, le leishmaniosi le filariasi.

Tra le malattie batteriche, come detto, la peste, causata da *Yersinia pestis* ha flagellato nei secoli trascorsi l'Europa, ed al giorno d'oggi sporadicamente ricompare, specie in Asia, Africa ed America Latina. È trasmessa all'uomo dalla pulce del ratto, del Genere *Xenopsilla*, del Genere *Ctenocephalus* e, occasionalmente da *Pulex irritans*, la pulce dell'uomo che assume i batteri cibandosi su roditori infetti; i germi quindi si moltiplicano attivamente nel faringe e nell'ipofaringe della pulce che li rigurgita o li deposita con le deiezioni ogni volta che punge. In Perù, negli Stati Uniti occidentali, nelle regioni collinari e montuose dell'America latina, in parti del nord Africa in sud Africa, in Madagascar in Tanzania, in Cina, nel sub continente indiano ove nel 1997 vi furono

piccole epidemie con qualche centinaio di casi il reservoir è costituito da roditori selvatici. Si presenta sporadicamente a seguito della puntura di una pulce infettata dal reservoir selvatico generalmente ai margini di focolai selvatici. Ciò può avvenire per diffusione della malattia nelle specie selvatiche con conseguente morte di questi e successivo spostamento delle pulci su roditori domestici o sull'uomo. Tipicamente la malattia si presenta in forma bubbonica con infiammazione purulenta acuta della stazione linfonodale di cui il distretto sede di inoculazione è tributario. Se si verifica una setticemia con diffusione dei bacilli pestosi al polmone, dando una polmonite pestosa, allora la malattia può essere trasmessa anche da uomo a uomo tramite le goccioline di Pflugge che ha una incubazione molto più breve e si manifesta in forma ancora più virulenta. La peste fa ancora parte delle cosiddette malattie quarantenarie, il periodo di incubazione è di circa 6 giorni e le strutture sanitarie seguono piuttosto una politica di controllo sulle navi o altri mezzi di trasporto che possono ospitare roditori infetti; se questi vengono individuati la quarantena consiste in sei giorni di osservazione. La mortalità può arrivare anche al 60% nei casi non trattati scende praticamente a zero nei soggetti sottoposti ad idonea e precoce terapia che si avvale di streptomina, cloramfenicolo o tetracicline. È disponibile anche un vaccino costituito da bacilli pestosi uccisi con formaldeide.

Borrelia recurrentis, il cui reservoir è l'uomo e viene trasmessa da pidocchi (*Pediculus humanus* var. *capitis* e var. *corporis*) è l'agente causale della febbre ricorrente, praticamente cosmopolita con focolai imprendermici in Etiopia e Burundi si manifesta come malattia severa, capace di dare febbri elevate per 5-6 giorni, seguiti da defervescenze e ricadute febbrili con una ciclicità che può giungere a tre-quattro ricadute. Il periodo di incubazione è breve, di 2-10 giorni, quindi fa la sua comparsa una febbre elevata fino a 40 °C o anche più. Si associa cefalea intensa, dolori artromialgici, nausea e vomito, può comparire un esantema di tipo eritematoso, è comune l'ittero. È presente epatosplenomegalia. Le recidive febbrili compaiono circa 7 giorni dopo il primo attacco: Le borrelie che si moltiplicano nel sangue sono agevolmente evidenziate in strisci di sangue colorati con Giemsa. Di questo gruppo fa parte la malattia di Lyme che presenta manifestazioni dermiche (mega eritema), articolari, cardiovascolari e nervose, osservata nelle regioni boschive degli USA, con reservoir in animali selvatici (cervi) e diffusa attualmente in Europa ed anche sporadicamente in Italia.

Varie specie di borrelie (*duttoni*, *hispanica*, *persica*, *parkeri*, *turicata*, *hermsi*, *venezuelensis*) sono invece causa anch'esse di febbri ricorrenti, ma sono trasmesse da

puntura di zecca. La febbre ha le medesime caratteristiche, anche come ciclicità, l'ittero è raro, frequente è la diarrea, episodi bronchitici e polmonite. La diagnosi anche in questo caso si pone con il rinvenimento delle borrelie su strisci di sangue periferico colorati con Giemsa.

La terapia di entrambe le forme è basata sull'uso di penicillina o tetracicline; è tuttavia da tenere ben presente la possibilità, più rara in corso di borreliosi da zecche, di una reazione allergica tipo Herxheimer che richiede l'immediata somministrazione di cortisonici e dovuta a massiva morte delle borrelie in occasione della

prima somministrazione di farmaci. Passando alle malattie virali trasmesse da vettori per prima cosa occorre puntualizzare che le manifestazioni causate possono variare in modo amplissimo. Possiamo osservare sintomi banali, al più febbre fino a manifestazioni esantematiche che possono giungere a vere manifestazioni emorragiche, fino a severi coinvolgimenti del sistema nervoso centrale. Esempio è il caso della febbre della valle del Rift, presente in Africa orientale che normalmente è un virus animale incapace normalmente di dare una grave malattia nell'uomo, ma nel corso di episodi epidemici possono presentarsi casi emorragici fino a gravi coinvolgimenti del sistema nervoso centrale. Il virus dell'encefalite giapponese è endemico in estremo oriente, viene trasmesso da zanzare del genere *Culex* e riconosce come reservoir bovini, roditori selvatici e, soprattutto in Cina, maiali. Presenta uno spiccato tropismo per il sistema nervoso centrale causando una mortalità variabile tra il 2 ed il 50%. Un efficace vaccino esiste, ma non in Italia ed occorrerebbe considerare che con l'aumento del turismo verso le zone di endemia, come Cina, Filippine, Borneo, Indonesia, Bangladesh, Sri Lanka, vi è naturalmente un aumento di esposizione e quindi di rischio potenziale. Di simile è l'encefalite di St. Louis, negli USA, trasmessa da *Culicinae*. La febbre emorragica Congo Crimea, causata da un virus del gruppo Bunyaviridae è presente in Africa, Asia, Medio oriente, est europeo e Russia; è trasmessa mediante puntura di zecche e riconosce come reservoir vari animali selvatici. Può presentare alta mortalità ed esposti al rischio sono soprattutto coloro che praticano il turismo venatorio ed in genere viaggiatori nelle foreste che si addentrino nelle zone più selvagge. Sicuramente la più nota malattia da virus trasmessa da vettori, anche perché è compresa nelle malattie quarantenarie è la febbre gialla. E' quindi soggettata alle leggi sanitarie internazionali, è una delle malattie, se non l'unica, in cui vi è l'obbligo di vaccinazione a seconda della provenienza in molti Paesi. Questo regolamento, a dire il vero, sono stati molto spesso disattesi da governi, polizia di frontiera e, soprattutto, dalle pressioni esercitate da varie organizzazioni

turistiche. In più le informazioni su varie epidemie di febbre gialla, anche verificatasi recentemente, sono state minimizzate nella loro estensione da parte di varie organizzazioni governative intenzionate ad evitare ripercussioni sul turismo. Sicuramente la febbre gialla rappresenta una delle grandi malattie che hanno colpito l'umanità. Si è dimostrata l'etiologia virale della malattia quando mancavano i presupposti tecnici di laboratorio per coltivare e studiare questi agenti patogeni, ed in più si dimostrò, sempre in quegli anni, che il virus veniva trasmesso mediante la puntura di una zanzara, che all'epoca era indicata come *Stegomia fasciata* oggi nota come *Aedes aegypti*, una zanzara ubiquitaria, peridomestica che riesce a riprodursi depositando le uova in minime raccolte d'acqua, come possono essere quelle contenute in un barattolo o in vecchio copertone d'auto abbandonati, negli scoli di acque luride stagnanti. Queste osservazioni fecero sì che, prima della scoperta del vaccino, fosse puntualizzata l'importanza delle opere di risanamento ambientale, cosa che aveva portato tra la fine del XIX secolo e l'inizio del XX alla scomparsa della malattia, almeno nelle grandi città. La febbre gialla è una malattia diffusa in Africa, soprattutto occidentale, ed in America latina, non è mai esistita in Asia, dove pure è presente il vettore *Aedes aegypti*. Non solo, ma in Asia sono presenti anche scimmie, marsupiali, cioè tutta quella fauna che dove la malattia è presente rappresentano il serbatoio silvestre del virus. Studi epidemiologici indicano che la febbre gialla è nata in Africa, soprattutto nella grande foresta pluviale tra Uganda, Congo e Ruanda ed in origine circolava tra le scimmie, gli scimpanzè, le proscimmie, ma anche fra roditori, opossum, chiroteri e veniva trasmesso da insetti della giungla. Da qui il virus ha iniziato a circolare nei villaggi, poi nelle città, ove trovava le *Aedes* vettrici tipiche della città, mentre nella giungla i vettori sono altri, a volte la stessa *Aedes* ma più spesso, come in America, *haemagogus o sabetes*. In America si ipotizza che il virus sia stato trasportato con la tratta degli schiavi, mentre il vettore *Aedes* è giunto sicuramente via nave. Ciò che suscita più interrogativi è il fatto che in America latina vi sia stato il passaggio della malattia dall'ambito urbano all'ambito silvestre cioè il tragitto epidemiologico inverso di quello visto verificarsi in Africa.

Agente etiologico della febbre gialla è un flavivirus, arbovirus di gruppo B, con genoma RNA ed è capace di moltiplicarsi sia nei mammiferi, sia nell'insetto vettore, mentre come detto, il reservoir è costituito da scimmie, proscimmie, babbuini, ma comunque sempre mammiferi tra cui circola, anzi generalmente la segnalazione di improvvise epidemie mortali tra le scimmie prelude al manifestarsi di casi umani nei villaggi e nelle zone circostanti. Per comprendere l'epidemiologia occorre inoltre considerare l'ecologia dei

vettori: in America latina *Haemagogus* vive sulla cima degli alberi, difficilmente scende al suolo, generalmente lo fa sul calar della sera, quando anche le scimmie su cui si nutre si avvicinano al suolo. In base a tale considerazione, però, è facilmente intuibile il meccanismo con cui si instaurano microepidemie provocate dall'azione dell'uomo: in occasione dell'abbattimento degli alberi per far luogo ad insediamenti agricoli fa sì che la canopia, cioè la parte superiore della pianta nella sua caduta porta al suolo anche tutta la fauna che lo abita e gli insetti attaccano immediatamente l'uomo con cui vengono a contatto. In Africa, al contrario, le scimmie sono rappresentate soprattutto da babbuini e scimpanzè riescono a convivere con la febbre gialla, non necessariamente ammalano e muoiono, trasportando il virus nell'interno della foresta. Il vettore è qui rappresentato da *Aedes africanus* che però è esclusivamente arboricolo, non peridomiciliare nei villaggi. Nelle piantagioni, nei villaggi arrivano però le scimmie in cerca di cibo, scimmie che scese sul terreno entrano in contatto con altre zanzare che vivono nella zona agricola, cioè *Aedes simpsoni* che rappresenta un vettore di passaggio perché punge sia la scimmia che l'uomo, da qui abbiamo il primo passo rappresentato dalla febbre gialla rurale. L'ultimo passo è quindi il passaggio in ambito cittadino dove invece il vettore principe è rappresentato da *Aedes aegypti*, la riserva del virus è l'uomo stesso.

La zanzara si infetta pungendo un ospite che alberga nel suo sangue il virus, segue un periodo di moltiplicazione nel vettore noto come periodo di incubazione estrinseca in cui la zanzara non risulta immediatamente infettante, lo diviene solo dopo 10-12 giorni. Tale periodo serve al virus per giungere alle ghiandole salivari dell'insetto, dopo essersi moltiplicato nell'intestino; da sottolineare inoltre che la zanzara resta infettante per tutta la sua vita, cioè per circa 2 mesi per *Aedes*, inoltre, come dimostrato in una delle ultime epidemie verificatesi in Senegal mediante l'applicazione della Polimerase chain reaction (PCR) il virus viene passato per via transovarica alla discendenza, cosa che rende il vettore anche reservoir del virus in natura. Quando la zanzara infetta punge un ospite ricettivo il virus inoculato viene captato dai macrofagi, portato nel circolo sanguigno ove si può trovarlo per non più di 3-4 giorni. Trascorso questo periodo si può avere malattia conclamata o anche nessun sintomo, infatti lo spettro dell'infezione varia da un'assoluta mancanza di sintomi, e ciò avviene nella maggioranza dei casi, fino a forme estremamente gravi. In caso di malattia conclamata la mortalità può raggiungere livelli elevatissimi, anche l'80%. La malattia comunque esordisce con febbre improvvisa ed elevata, cefalea intensa, nausea, vomito. Dopo 5-7 giorni di febbre che può essere accompagnata da profonda astenia sopravviene un periodo di calma seguito

immediatamente da un aggravamento, la febbre aumenta nuovamente e può comparire un segno prognostico sfavorevole: una bradicardia relativa (segno di Faget). Precoce e costante è la proteinuria che indica un coinvolgimento renale dovuto a necrosi tubulare. Compare quindi subittero, poi ittero, un esantema di tipo petecchiale, preludio delle emorragie imponenti che portano a morte in shock il paziente. Vi può essere ematemesi (vomito nero delle Antille), melena, ma suffusioni emorragiche interessano tutti gli organi, ivi compreso il sistema nervoso centrale. La morte generalmente interviene in 7-10 giorni. Frequentemente però tutta la sintomatologia può limitarsi alla febbre, accompagnata da cefalea con o senza esantema.

Dal punto di vista anatomopatologico nel fegato è presente una necrosi mediozonale, cioè localizzata nel mezzo del lobulo epatico tra vena centrolobulare e triade porto-biliare; appare ialina con colorazione eosinofila in preparati colorati con ematossilina (corpi di Councilmann). L'esame può essere condotto su biopsie epatiche effettuate post-mortem con l'uso di un viscerotomo ed è molto utile anche oggi per poter definire se una scimmia od un uomo è deceduto per febbre gialla o meno.

L'incubazione della malattia può variare tra i 2 ed i 6 giorni, 6 giorni che sono considerati dal punto di vista legislativo internazionale il limite della quarantena. Unica prevenzione sicura è rappresentata dalla vaccinazione, la terapia di supporto è l'unica praticabile nell'individuo malato.

Tra le malattie virali trasmesse da vettori merita un cenno la dengue, causata da un virus del gruppo dei *Flavivirus*, trasmesso da *Aedes aegypti* e da *Aedes albopictus*. Ricordiamo nuovamente che queste sono zanzare "da città", riescono a deporre le uova e moltiplicarsi in qualunque piccola raccolta d'acqua e al giorno d'oggi la loro popolazione è enormemente cresciuta per gli sconvolgimenti climatico-ambientali che si stanno verificando. L'unico serbatoio del virus noto è l'uomo, la malattia si presenta con una sintomatologia febbrile acuta (39-40°C) accompagnata da rash cutanei di tipo maculopapulare e soprattutto da fortissime artromialgie, dolori retrooculari tanto che gli Autori anglosassoni la chiamano "break bone fever" che potremmo tradurre con "febbre rompiossa". Il virus inoculato dalla puntura viene captato dai monociti e passa nei linfatici, tanto che uno dei sintomi precoci è costituito dalla linfadenopatia. Fanno quindi la comparsa brividi intensi e febbre (tanto da simulare un attacco malarico) cefalea e dolori oculari violenti. Può comparire un esantema di tipo scarlattiniforme o maculopapulare che inizia al tronco per poi diffondersi alle estremità, può assumere aspetto petecchiale. A volte la malattia si può presentare in forma emorragica, molto

grave, in grado di mettere a rischio la vita stessa del paziente. Generalmente la malattia assume un andamento bifasico: abbiamo dapprima febbre per 3-4 giorni, segue un periodo di remissione di 1-2 giorni seguita da una ripresa della sintomatologia; in questo secondo periodo può comparire la forma emorragica che inizia con esantema di tipo petecchiale, ma confluyente quindi più grave di quello normalmente osservato, cui fanno seguito emorragie gastrointestinali. Il meccanismo con cui si instaura la forma emorragica è di tipo immunomediato, dovuto alla sovrapposizione nello stesso individuo di due infezioni distinte date da due sierotipi diversi (esistono 4 sierotipi di virus indicati come A, B, C, D) a breve distanza di tempo, fatto che provoca la formazione di immunocomplessi che innescano un meccanismo a tipo coagulopatia da consumo. Sono note varie epidemie di questa malattia, come quella che si verificò a Cuba all'inizio degli anni '80 con 330.000 casi e 195 morti per febbre emorragica, epidemia dovuta essenzialmente all'aumento per fattori climatici di *Aedes aegypti* presente nell'isola e alla presenza di militari infetti di ritorno varie aree africane ed asiatiche. La diffusione della malattia segue la diffusione dei vettori: recentemente si sono avute epidemie nel corno d'Africa, a Djibuti, in Africa occidentale, ma anche nella parte nord dell'America latina, in Centro America, nelle isole caraibiche. Da notare che in Italia è ormai stabilmente presente *Aedes albopictus* le cui uova negli ultimi anni sono state introdotte dopo aver viaggiato in piccole raccolte d'acqua sulle navi mercantili in rotta verso il nostro Paese. Unica misura di protezione è evitare la puntura da parte del vettore che punge sia di notte che di giorno, non esiste vaccino. Attualmente le maggiori epidemie di dengue sono segnalate in America Latina e nel Sud-Est asiatico.

Tra i virus emergenti certamente un ruolo importante è rivestito dal virus hantaan, apparso recentemente anche nel nord Italia proveniente dai Balcani. La sua conoscenza risale ai tempi della guerra di Corea quando si ebbero numerosi morti dovuti ad una sindrome comprendente febbre, shock ed emorragie renali (febbre emorragica renale coreana) tra le truppe dell'ONU impegnate in quelle località. Successivi studi epidemiologici hanno dimostrato che la presenza del virus era molto più diffusa coinvolgendo Mongolia, Siberia fino alla Russia, ai Carpazi ed ai Balcani ove assumeva nomi diversi, come febbre delle montagne, febbre delle steppe. I sintomi della malattia possono variare da una febbre banale che si risolve nell'arco di alcuni giorni, fino alle forme gravi con emorragie renali e mortalità del 5-10%. Il virus viene mantenuto in natura e diffuso con le urine e la saliva da topi campagnoli in oriente, mentre *Rattus norvegicus* ne attua la trasmissione in occidente. In oriente le forme emorragiche

sembrano molto più frequenti, in occidente la malattia sembra dare sintomi molto meno impegnativi, con minor mortalità, fatto che ha portato ad ipotizzare l'esistenza di più ceppi virali dotati di diversa patogenicità.

Nel nuovo mondo, in Argentina, il virus "junin" provoca centinaia di casi di malattia ogni volta che vi è la raccolta del mais nelle province di Buenos Aires, Rosario e Cordova. La malattia si manifesta con febbre violenta, linfadenopatia, edemi diffusi nella parte superiore del torace ed a volte emorragie, come ematemesi, melena, ematuria, che possono causare una mortalità dell'1-10%. Anche in questo caso un roditore del genere *Calomys* in cui vi è persistente viremia e viruria, procedendo la malattia in modo cronico, si comporta come vettore. Il virus appartiene al gruppo degli Arenavirus. In Bolivia è presente la febbre delle montagne causata dal virus machupo, che ha le stesse modalità di trasmissione, ma presenta una minore mortalità.

Questi ultimi virus sono simili al virus "lassa", presente in Africa, che ebbe la sua esplosione durante la guerra civile nigeriana nel 70-72. Il virus era già noto dal 1969 e prende il nome dal villaggio nigeriano di Lassa in cui fu osservato per la prima volta. La malattia si manifesta con interessamento pluriviscerale a decorso grave, inoltre mostra spiccata predilezione a diffondersi in ambito nosocomiale, cioè colpisce le persone che attendono gli infermi ed anche coloro che maneggiano in laboratorio il materiale biologico infetto (sangue, urine, feci e campioni di tessuti ottenuti in corso di autopsia). La malattia ha inizio improvviso con febbre elevata, accompagnata da vomito, diarrea, astenia profonda e comparsa di afte nella faringe ma soprattutto manifestazioni emorragiche. La mortalità può raggiungere il 60-70%. Ignoriamo molto della trasmissione della malattia, che sembra passare direttamente dal malato al sano, però *Mastomys natalensis*, un roditore, in cui dà una infezione inapparente contamina il cibo in ambito peridomiciliare trasmettendola così all'uomo. Come in tutte le infezioni date da questi virus l'infezione, come dimostra da test sierologici, decorre nella gran parte dei casi in modo subclinico. In caso di malattia il malato, data la sua alta contagiosità va strettamente isolato, utile è la somministrazione di siero di individui convalescenti contenente alti titoli di immunoglobuline specifiche. Anche gli esami di laboratorio da effettuare sui malati necessitano di particolari misure atte ad impedire il contagio del personale addetto. Altro virus capace di dare una febbre emorragica è il virus "ebola". Noto fin da 1976 appartiene al gruppo dei filovirus e la sua apparizione epidemica rappresenta insieme a lassa, il marcatore di una situazione igienico-sanitaria deteriorata. Epidemie di febbre ebola si sono verificate durante la guerra in Burundi-

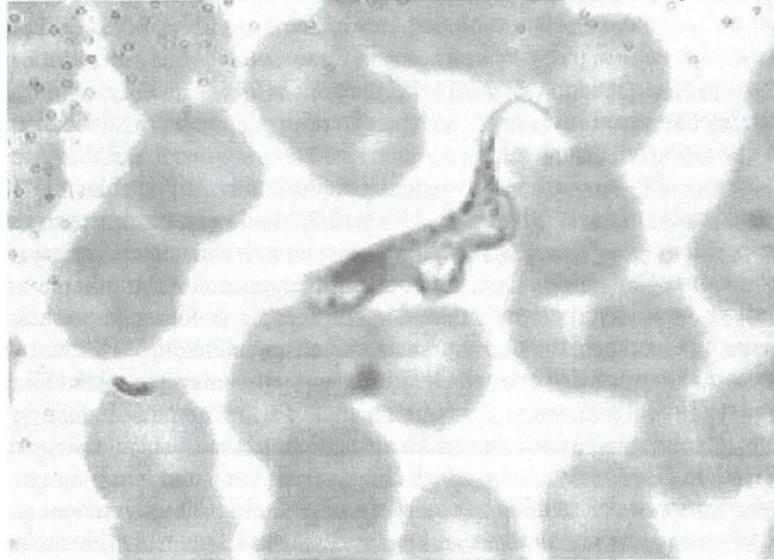
Ruanda. Secondo il Centers for Diseases Control di Atlanta dal 1976 ad oggi si sono verificati circa 1.000 casi di febbre ebola. Il contagio avviene direttamente da malato a sano non sono note ad oggi reservoir selvatici o insetti vettori. La malattia dopo una incubazione variabile da 3 giorni a 3 settimane inizia con febbre dolori osteoarticolari, dolori addominali, astenia marcata; dopo altri 5-6 giorni fanno la loro comparsa emorragie digestive e sintomi di tipo neurologico. La mortalità può variare tra il 51 e l'80% dei casi. Il virus è altamente citopatico per tutti i tessuti: in sede autoptica si nota necrosi massiva di tutti gli organi con loro colliquazione, senza alcun tipo reazione infiammatoria evidente. Somministrazioni di antivirali, come la ribavirina o il siero immune non hanno alcun effetto. Anche in questo caso test sierologici popolazione hanno dimostrato che la circolazione del virus è di gran lunga maggiore dei casi di malattia osservati. Il virus è presente nelle ghiandole sebacee, nella pelle, nella saliva, nello sperma: praticamente non vi è luogo del corpo da dove non sia stato rinvenuto in corso di malattia. Da ciò ne discende la sua alta contagiosità per via diretta. Quello che non è assolutamente nota è la sua origine in natura, non conosciamo ospiti selvatici né vettori che lo possano trasmettere all'uomo; si ipotizza che possa essere addirittura un virus vegetale che ha fatto il salto evolutivo verso mammifero. Alcuni studi condotti in Africa sembrano aver prospettato la possibilità che alcuni pipistrelli possano essere contagiati da ebola. Tutti i virus responsabili di febbri emorragiche sono facilmente coltivabili in laboratorio su cellule di mammiferi, ma queste procedure vanno attuate in laboratori di massima sicurezza onde evitare l'infezione del personale addetto e la diffusione del virus all'esterno, non dimentichiamo che il virus "marburg", strettamente imparentato con ebola e che provoca le stesse manifestazioni cliniche deve il suo nome alla città di Marburg (Germania) ove si ebbe il primo caso noto di malattia in lavoratori che entrarono a contatto con scimmie provenienti dalla regione di Kyoga in Uganda allo scopo di allestire colture cellulari dagli organi di questi animali. Anch'esso è un filovirus e non è probabile che le scimmie ne possano rappresentare il reservoir poiché anche queste ammalano e muoiono in un tempo abbastanza rapido, quindi, come per ebola data anche la stretta parentela filogenetica, si è ipotizzata una possibile origine vegetale.

Esistono quindi molte malattie parassitarie trasmesse da vettori; oltre alla malaria ed alle leishmaniosi, oggetto di particolari capitoli, vi sono le tripanosomiasi, africana ed americana, le filariasi.

La tripanosomiasi africana i cui agenti morbosi *Trypanosoma gambiense* in occidente e *Trypanosoma rhodesiense* in oriente, trasmessi rispettivamente da *Glossina palpalis* e da

Glossina morsitans, mosche ematofaghe comunemente note come Tse-Tse, produce gravi lesioni del sistema nervoso centrale, localizzate per la maggioranza nel sistema reticolare ascendente bulbo-pontino. Come detto il vettore è costituito dalla mosca Tse-Tse che nel suo ciclo riproduttivo non deposita uova, ma larve, una o due per volta. Come vettore è quindi poco efficiente per la sua bassa natalità, punge durante il giorno, la puntura non è dolorosa, è attratta dai colori scuri. Inizialmente si può osservare una lesione eritemato-papulosa nel sito di inoculazione. Da qui i tripanosomi si dirigono verso la stazione linfatica tributaria del sito della puntura: i linfonodi interessati appaiono ingranditi e di consistenza molle. Da qui i tripanosomi invadono il circolo sanguigno in cui si moltiplicano per poi invadere il sistema nervoso centrale. Nella storia naturale della malattia il sistema immunitario produce anticorpi di classe IgM contro i tripanosomi che provocano la morte della maggioranza dei tripanosomi circolanti, crisi tripanolitiche accompagnate da febbre elevata, ma alcuni protozoi circolanti cambiano assetto antigenico superficiale per cui gli anticorpi prodotti non sono più efficaci. Crisi tripanolitiche e cambiamenti di assetto antigenico si ripetono ciclicamente, ma sempre qualche tripanosoma sfugge alla lisi immuno-mediata cambiando il suo assetto antigenico e riproducendosi perpetua la malattia. Il sistema immunitario tenta inutilmente di "inseguire" queste variazioni antigeniche per cui nel sangue risulterà un elevato livello di IgM, che, se presenti nel liquor, indicheranno sicura invasione da parte del parassita del sistema nervoso centrale. Con la distruzione del sistema reticolare ascendente il malato progressivamente va incontro prima a cambiamenti dell'umore e quindi si giunge allo stadio di malattia del sonno nel quale il paziente cade preda di uno stato di sonnolenza fino a giungere a morte per cachessia o per una malattia intercorrente. Nella tripanosomiasi da *T. rhodesiense* spesso non si arriva alla fase neurologica, questo tripanosoma, infatti, è molto più aggressivo per cui il più delle volte il malato muore nella prima fase di invasione con segni di malattia infettiva acuta e di miocardite. La malattia riconosce il suo reservoir in numerosi mammiferi della savana, come le gazzelle ed i grandi ungulati oltre che in alcuni animali domestici come i maiali, che contraggono la malattia senza tuttavia riceverne danni particolari. È fortunatamente molto rara tra i viaggiatori che usualmente non si recano in quelle aree ove la malattia è endemica. La diagnosi è possibile con il rinvenimento diretto dei tripanosomi eseguendo un agoaspirato linfonodale nella prima fase di malattia ed in seguito mediante striscio e goccia spessa ematici o mediante il metodo QBC utilizzando capillari da microematocrito rivestiti di arancio di acridina (fig. 2). L'invasione del sistema nervoso

centrale è dimostrata dal rinvenimento dei tripanosomi nel sedimento ottenuto dopo centrifugazione del liquor o mediante la presenza di IgM nel liquor stesso. Per quanto riguarda i metodi immunodiagnostici attualmente è disponibile una agglutinazione su carta (CAT: card agglutination test) di semplice utilizzo e preziosa nelle inchieste epidemiologiche per lo screening dei pazienti. Per la terapia ci si avvale di arsenicali, pentamidine e della difluorometilornitina.



2

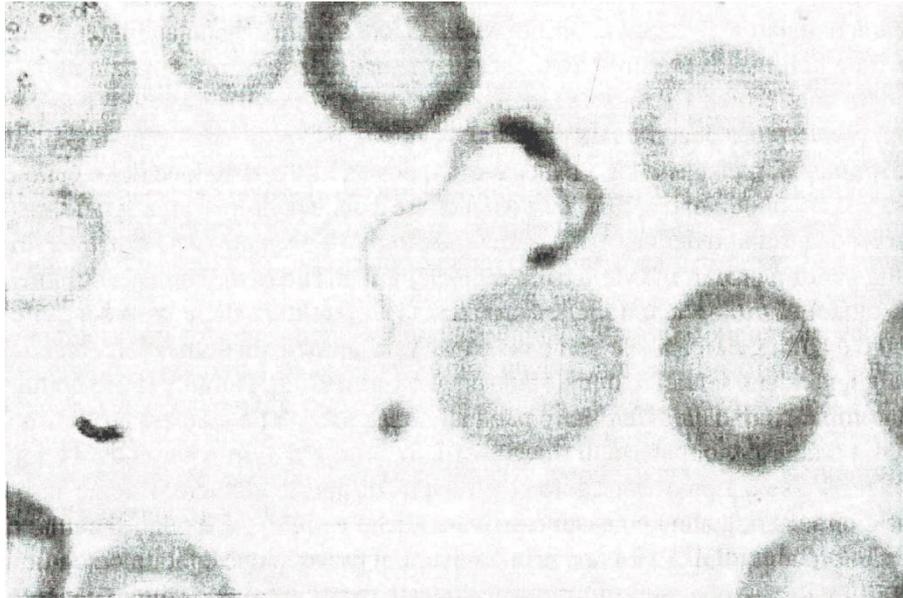
Nel nuovo mondo esiste un altro tipo di tripanosomiasi: la tripanosomiasi americana o malattia di Chagas. Questa malattia, oltre la forma acuta con febbre che si verifica nella fase di prima invasione, usualmente nella prima infanzia nelle zone endemiche, provoca a lunga scadenza, dal momento che il protozoo è capace di sopravvivere per decenni nell'organismo, la comparsa di mega-organi soprattutto nervoso autonomo dei visceri. L'agente etiologico è *Trypanosoma cruzi*, trasmesso dalla puntura da parte di varie triatomine della famiglia *Reduviidae* nel cui intestino i protozoi si moltiplicano e che colonizzano le fenditure delle case costruite con fango e paglia, e riconosce come reservoir vari animali sia domestici, come i cani, maiali, gatti che selvatici, come l'opossum o l'armadillo. Durante le ore notturne le triatomine escono dalle fenditure presenti nelle pareti delle abitazioni costruite con paglia e fango in cui avevano trovato rifugio nelle ore diurne per andare a nutrirsi pungendo, senza provocare dolore, gli ospiti di queste abitazioni. Sono insetti di varie dimensioni, alcune possono arrivare anche a

² *Trypanosoma rhodesinense*, striscio di sangue periferico, colorazione Giemsa, ingrandimento 1000x.
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

più di tre o quattro centimetri e per le loro abitudini di vita una prima misura di prevenzione è facilmente intuibile: costruire le case con muratura evita che questi insetti vi trovino rifugio. Da ricordare inoltre che la parassitosi può essere facilmente trasmessa con trasfusioni di sangue infetto. La malattia inizia con una lesione da inoculazione, detta chagoma, che appare come una lesione eritematosa, a bordi infiltrati se localizzata in qualunque punto della cute; a volte la porta di ingresso è rappresentata dalla congiuntiva oculare per cui si configura il segno di Romaña: le palpebre edematose non permettono l'apertura della rima oculare. Da questi luoghi il tripanosoma guadagna dapprima i linfonodi loco-regionali e quindi il circolo. Durante questa prima fase di invasione possono essere presenti segni di malattia infettiva acuta con febbre, raramente possiamo avere una meningoencefalite o una miocardite acuta usualmente letali, ma più spesso senza alcun sintomo si entra nella fase cronica della malattia. È durante questa fase, molto lunga, anche di durata pluridecennale, che il protozoo colonizza e progressivamente distrugge le cellule muscolari cardiache, il sistema di conduzione del cuore, le cellule muscolari lisce e quelle dei plessi nervosi autonomi degli organi cavi come esofago, colon, uretere. Da ciò la comparsa a lunga distanza di tempo di megacolon, megauretere, megaesofago. A carico del cuore si possono avere aritmie, la formazione di aneurismi cardiaci, che possono essere responsabili di morte improvvisa. La diagnosi è possibile nella fase acuta osservando la lesione presente nel punto di inoculazione e con il rinvenimento in striscio e goccia spessa dei tripanosomi circolanti nel sangue (fig. 3). Dopo l'iniziale parassitemia, però, in fase cronica i tripanosomi circolanti risultano rarissimi, ad un livello di subpatenza. Da qui la necessità dell'utilizzo della xenodiagnosi che consiste nel far pungere il paziente da triatomine sicuramente non infette ed allevate in laboratorio; dopo circa trenta giorni eventuali tripanosomi compariranno nelle deiezioni della cimice. Oggi però sono disponibili anche metodiche di tipo immunologico (immunofluorescenza, emoagglutinazione) con le quali è possibile seguire l'evoluzione della malattia e l'efficacia della terapia in fase cronica. Per la terapia ci si avvale del nifurtimox o del benznidazolo. Ovviamente la presenza di megaorgani e di alterazioni cardiache richiedono trattamenti di supporto od anche chirurgici. Altro gruppo di malattie parassitarie trasmesse da vettori è costituito dalle filariasi. Questi sono vermi nematodi lunghi e sottili come "fili" e con dimensioni variabili da pochi centimetri a diversi centimetri, anche diverse decine, a seconda della specie. Sono a sessi separati e nell'organismo umano trovano il loro habitat da adulti, a seconda della specie, nei vasi del sistema linfatico, nella pelle, luoghi nei quali, essendo ovovivipari,

producono larve, o microfilarie che possono essere ritrovate. sempre a seconda della filariasi in causa, nella pelle o nel sangue e che dovranno essere assunte dal vettore per poter continuare il ciclo biologico.

Sono causa di malattie spesso gravi ed invalidanti, così da sintomi di tipo allergico presenti nella loiasi, si passa ad imponenti edemi presenti nelle filariasi linfatiche l'ino ad arrivare alla cecità tipica dell'oncocerchiasi.



Tutte sono trasmesse da vari insetti vettori come, *Chrysops*, *Simulium* e zanzare del genere *Culex* o *Anopheles*; nei vettori non avviene, contrariamente alle parassitosi da protozoi, una moltiplicazione

Le filariasi possono essere classificate in base alla localizzazione dei vermi adulti o in base alla localizzazione delle microfilarie. Così per la localizzazione degli adulti abbiamo le filariasi linfatiche rappresentate da *Wuchereria bancrofti* e *Brugia malayi* e le filariasi dermiche rappresentate da *Loa loa* e da *Onchocerca volvulus*. In base alla localizzazione delle microfilarie abbiamo filariasi con microfilarie ematiche che comprendono *W. Bancrofti*, *B. malayi* e *L. loa*, mentre *O. volvulus* ha microfilarie dermiche. Vettori delle filariasi linfatiche sono zanzare del genere *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* a seconda della zona geografica considerata. *W Bancrofti* è presente in tutta l' Africa sub-sahariana, nella parte occidentale dell'America meridionale, in tutto il sud-est asiatico, *B. malayi* in

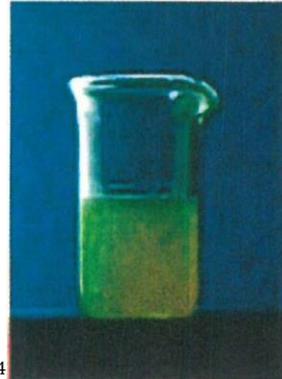
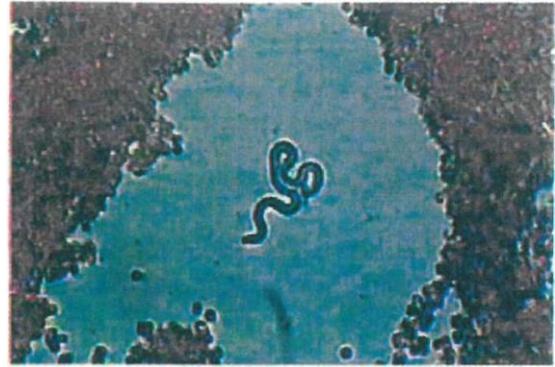
³ Trypanosoma curzi, striscio di sangue periferico, colorazione Giemsa, ingrandimento 1000x.
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

alcune aree del sud-est asiatico.

L'uomo si infetta con la puntura da parte di questi vettori che inocula larve infestanti che hanno compiuto il ciclo biologico nell'insetto. Le larve guadagnano il circolo linfatico dove si sviluppano fino a divenire vermi adulti a sessi separati, usualmente in prossimità dei gangli linfatici ascellari o inguinali. Il primo periodo di incubazione iniziale, fino allo sviluppo del verme adulto che inizia a produrre microfilarie può essere molto lungo, anche di alcuni mesi, e può decorrere in maniera silente. Segue una fase in cui compaiono episodi di linfoangite retrograda, cioè procedenti dalla stazione linfatica verso la periferia, accompagnata da febbre, episodi di tipo allergico, infiltrati polmonari fugaci eosinofili, episodi asmaticiformi, ipereosinofilia ematica. Compaiono nel sangue le microfilarie che mostrano una tipica periodicità notturna, restando nel circolo polmonare di giorno. Questa periodicità è in relazione alle abitudini del vettore che punge esclusivamente di notte ed è interessante notare che se il paziente inverte il ritmo sonno-veglia si inverte anche la periodicità della microfilaremia. Progressivamente, dopo svariati episodi linfoangitici, si giunge ad una grave compromissione del circolo linfatico. Si può dire che in queste filariasi i danni sono provocati dalla presenza del verme adulto che porta ad un'ostruzione linfatica distrettuale. Così, a seconda del distretto interessato, possiamo osservare idrocele, o adenolinfocele, cioè una dilatazione cistica dei gangli linfatici e localizzato di preferenza all'inguine ed anche chiluria per rottura di un linfatico interno ectasico nelle vie urinarie. Progressivamente il territorio dipendente da quella stazione linfatica, che può essere un arto, le mammelle, lo scroto vede una progressiva ipertrofia sclero fibrosa del tessuto sottocutaneo con pachidermia, fino ad arrivare, nell'arco di svariati anni, a far raggiungere alle zone interessate dimensioni anche mostruose. La diagnosi si basa sulla ricerca delle microfilarie in strisci e gocce spesse effettuati, data la periodicità, con prelievi di sangue nelle ore notturne (intorno alla mezzanotte). A volte la microfilaremia è estremamente difficile da dimostrare, dato il bassissimo numero di microfilarie circolanti, specie in pazienti con alte eosinofilie (cosiddette filariasi occulte) e, per tale motivo sono state sviluppate delle metodiche di filtrazione del sangue (anche 2-3 millilitri) su membrana di cellulosa che permette di attuare una vera e propria concentrazione delle microfilarie. Recentemente sono state introdotte delle metodiche immunologiche su carta per la ricerca di antigeni circolanti che sembrano essere molto promettenti specie nella diagnosi delle filariasi occulte (Fig. 10.4).

La filariasi da *Loa loa* è diffusa esclusivamente nella parte equatoriale dell'Africa

occidentale, è trasmessa da tafani del genere *Chrysops* che pungono esclusivamente di giorno che coincidono con la periodicità delle microfilarie che raggiungono il massimo numero nel sangue circolante intorno a mezzogiorno. Gli adulti, iniettati con la puntura del tafano si sviluppano ad adulti a sessi separati e vivranno nel sottocutaneo ove oltretutto compiono continue migrazioni. L'incubazione è lunga potendo durare anche alcuni mesi, quindi compaiono sintomi di tipo allergico come prurito in varie zone del corpo, edemi improvvisi (edemi del Calabar dal nome della località del Biafra ove vennero osservati per la prima volta), tutti sintomi legati al passaggio del verme adulto in varie zone del sottocutaneo. A volte si può osservare il passaggio della filaria adulta sotto la congiuntiva: il paziente avverte fotofobia, lacrimazione profusa, arrossamento congiuntivale e sensazione di corpo estraneo nell'occhio. È possibile in questi casi osservare la presenza di un cordoncino rilevato sulla congiuntiva lungo alcuni centimetri e quindi procedere alla rimozione della filaria stessa. Nel corso della malattia può manifestarsi una endomiocardiofibrosi che sembra essere dovuta alla ipereosinofilia marcata che ne accompagna il decorso e segni di interessamento meningoencefalitico che sembrano anch'essi riconoscere la loro origine in un meccanismo disreattivo innescato dall'ipereosinofilia ematica o dalla massiva morte delle microfilarie che possono occludere i piccoli vasi cerebrali in occasione di terapie condotte con poca accortezza. Le microfilarie, come detto, circolano nel sangue con caratteristica periodicità intorno a mezzogiorno e quindi la diagnosi si basa sul loro rinvenimento in striscio e goccia spesso effettuati intorno a quelle ore od anche con metodiche di concentrazione già previamente descritte (fig. 4). In tutte queste filarasi farmaco di elezione per il trattamento è la dietilcarbamazina, purtroppo non in commercio in Italia, somministrato al dosaggio di 6 mg/Kg di peso corporeo da somministrare, a dosaggio pieno, per tre settimane. È buona regola, onde prevenire l'insorgenza di manifestazioni di tipo allergico anche molto gravi, iniziare la terapia con basse dosi per progressivamente aumentarle fino a raggiungere la dose piena nel giro di una settimana associando per i primi dieci giorni di trattamento un corticosteroide. È possibile associare un farmaco macrofilaricida come la suramina per via endovenosa (1g/settimana).

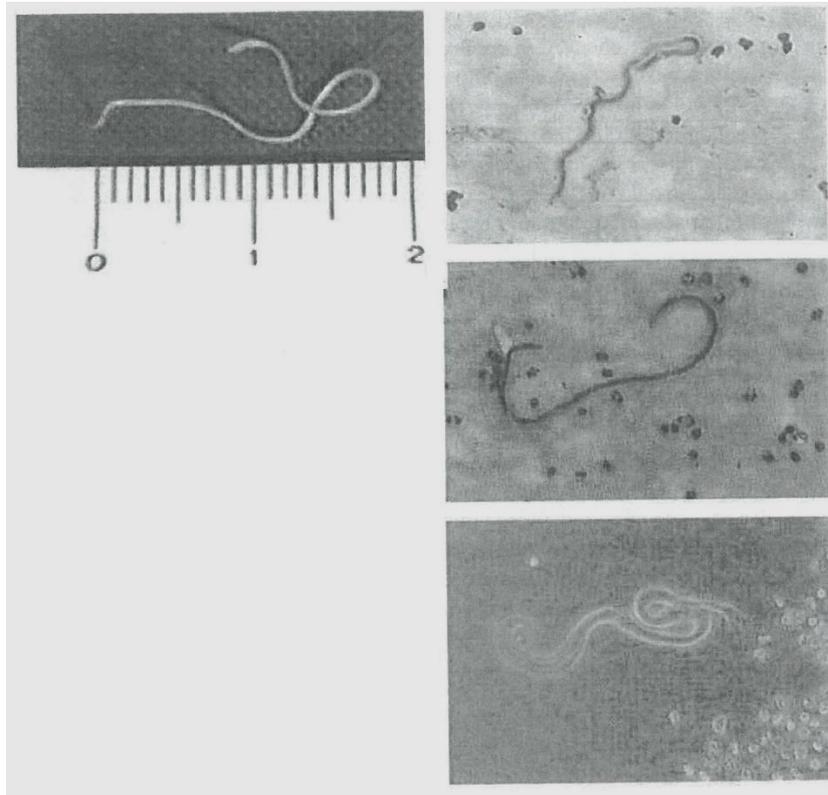


4

L' oncocercosi causata da *Onchocerca volvulus* e trasmessa da insetti del genere *Simulium* che prediligono per la deposizione delle uova acque chiare e correnti, è una filariosi cutaneo-dermica sia per quanto riguarda la localizzazione del nematode adulto che delle microfilarie. I vermi adulti (la femmina misura circa 70 cm di lunghezza) vivono raggomitolati in matasse nel sottocutaneo circondati da una reazione fibrosa che porta alla formazione di vere e proprie tumefazioni, anche di svariati centimetri note come oncocercomi. Date le abitudini del vettore è diffusa lungo le sponde dei fiumi in centro e sud America, in Africa occidentale e centrale, lungo il primo corso del Nilo e nella zona dei grandi laghi. Dopo un periodo di incubazione che può giungere a parecchi mesi fanno il loro esordio sintomi cutanei ed oculari tipici della malattia. Il prurito è una manifestazione comune e può insorgere in ogni parte del corpo, non necessariamente dove sono localizzati i nematodi adulti. Fa quindi la sua comparsa una dermatite, nota come oncodermatite, caratterizzata da papule, vescicole e pustole, conseguenza di microascessi localizzati. In fase tardiva la pelle diviene secca, ispessita, con manifestazioni squamose che conferiscono alla cute l'aspetto noto con la definizione di "pelle di lucertola". Si possono verificare zone, anche estese, di depigmentazione cutanea

⁴ Filariosi linfatica: in alto a sinistra elephantiasi della gamba di grado avanzato, coesisteva anche una piodemite cutanea da stafilococco. Microfilarie di *Wuchereria bancrofti*. A destra in alto osservazione diretta (100x) di una goccia di sangue prelevato intorno alla mezzanotte e coperta con coprioggetto, in basso a destra goccia spessa colorata con Giemsa (100x), in basso a sinistra urine chiluriche. Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

"pelle di leopardo". Si può notare la comparsa dei noduli cutanei, gli oncocercomi, localizzati in qualunque parte del corpo, ma in prevalenza al tronco, sulle creste iliache, al coccige della grandezza variabile da un fagiolo ad un piccolo limone che risultano dall'incistamento di numerosi vermi adulti. Non sono dolenti, hanno una consistenza dura e risultano mobili rispetto ai piani superficiali e profondi.



5

Le microfilarie libere e vaganti nel derma possono raggiungere l'occhio e dare l'avvio a quella temibile conseguenza della malattia che è la cecità, non per nulla gli Autori anglosassoni la definiscono come "river blindness" cioè cecità dei fiumi. I sintomi oculari sono il risultato della morte delle microfilarie che, se ciò avviene in altre parti del corpo porta a sintomi di tipo allergico, come il prurito, ma nell'occhio si possono avere delle alterazioni estremamente gravi sia nella camera anteriore che nella posteriore in conseguenza della reazione dell'organismo alla presenza dei parassiti morti o morenti. Così si possono avere cheratiti di cui la più pericolosa è la scerosante che invade progressivamente dal basso verso l'alto tutta la cornea, le iridocicliti che portando ad alterazioni e deformazioni pupillari possono condurre all'instaurarsi di un glaucoma

⁵ Fig. 5 – Filariasi da *Loa loa*: in alto adulto appena estratto dalla congiuntiva, nella colonna di destra dall'alto in basso microfilaria in goccia spessa (Giemsa 100x), microfilaria in goccia spessa (Ematossilina di Mayer 100X), microfilaria dopo concentrazione in gradiente di densità di pericoli che permette di contentare microfilarie vitali (osservazione in contrasto di fase 100x)

Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

secondario. Si possono quindi avere corioretiniti ed anche atrofia del nervo ottico. La diagnosi si basa sulla ricerca delle microfilarie in frustoli di cute posti con una goccia di soluzione fisiologica tra portaoggetto e coprioggetto: dopo breve tempo al microscopio si potranno osservare le microfilarie che abbandonato il frustolo cutaneo nuotano nel liquido. Il campione di cute di preferenza va effettuato in prossimità di un nodulo, di una zona cutanea sede di alterazioni a tipo lichenificazione, altrimenti si esegue sulla cresta iliaca o sulla spalla. Il campione deve essere prelevato evitando l'uso di anestetici locali e senza provocare sanguinamento: si procede inserendo un ago sottile in una piccola piega cutanea e successivamente tagliando con una lama il frustolo cutaneo fino al derma. La terapia deve essere accorta: la somministrazione di dietilcarbamazina può provocare una reazione di tipo allergico anche generalizzata nota come reazione di Mazzotti. Il medicamento comunque più efficace è l'ivermectina somministrata in unica volta al dosaggio di 200 µg/Kg di peso corporeo. È un ottimo microfilaricida ed oltretutto porta alla sterilizzazione dei vermi adulti che cessano la produzione di microfilarie, la cui presenza in fin dei conti è responsabile dei maggiori danni in corso di malattia, sicuramente per molti mesi. Non del tutto nota è invece la sua azione come macrofilaricida (cioè contro i vermi adulti) per cui vi è la necessità di testare nuovamente campioni di pelle dopo 6-12 mesi dal trattamento. È indicata inoltre la rimozione chirurgica di eventuali noduli presenti.

Bibliografia

1. Beaver P.C., Jung R.C., Cupp E.W. Clinical parasitology. Lea & Febiger, Philadelphia, 1984.
2. Manson 's Tropical Diseases" 12th ed. W.B Saunders Co. London, 1996.
3. Envara J.C., Odiit M., Winyi-Kaboyo R., Sebikali C.G., Matovu E., Okitoi D., Olaho-Mukami, W. Evidence for the occurrence of typanosoma brucei rhodesiense sleeping sickness outside the traditional focus in south-eastern Uganda. Ann. Trop. Med. Parasitol., 1999, 93 (8): 817-822.
4. Digoutte J.P. Present status of an arbovirus infection: yellow fever, its natural history of hemorrhagic fever; Rift Valley fever. Bull. Soc. Pathol. Exot., 1999, 92 (5): 343-348.
5. Moreau J.P., Girault G., Drame I., Perraut. Reemergence of yellow fever in West Africa: lessons from the past, advocacy for a control program. Bull. Soc. Exot., 1999, 92 (5): 333-336.
6. Neyts J., Leyssen P., De Clercq E. Infections with flaviviridae. Verh. K. Acad.: Geneesk. Belg., 1999, 61 (6): 661-697.
7. Fournel F., Traore S., Prost A., Cadot E., Hervouet J.P. Impact of the development of agricultural land on the transmission of sleeping sickness in Daloa, Cote d'Ivoire. Ann. Trop. Med. Parasitol., 2000, 94(2): 113-121.
8. Stanghellini A. African human trypanosomiasis. Therapeutic strategies. Bull. Soc. Pathol. Parasitol., 2000, 93(1):31-33.
9. Weekly Epidemiological Record, Chagas disease, Chile, 2000, 75(2): 10-12.
10. Aksoy S. Tsetse: a haven for microorganisms, Parasitol. Today, 2000, 16(3): 114-118.
11. Ramaiah K.D., Das P.K., Michael E., Guyatt H.L. The economic burden of lymphatic filariasis in India. Parasitol. Today, 2000, 16(6): 251-253.
12. Richards F. Jr., Carter K., Cupp E., Saucrbrev M., Klain R. Monitoring for emergence of new foci of onchocerciasis (river blindness) in the Americas. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2000, 94(1): 108-109.
13. Lindsay S.W., Thomas C.J. Mapping and estimating the population at risk from lymphatic filariasis in Africa, Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 2000, 94(1): 37-45.
14. Cox F.E. Elimination of lymphatic filariasis as a public health problem. Parasitol. Today, 2000, 16(4): 135.
15. Do P.H., Caumes E., Bricaire F. Emerging and re-emerging infectious diseases: a challenge for public health. Schweiz Rundsch. Med. Prax., 2000, 89(4): 125-132.
16. Morbidity and Mortality Weekly Report. <http://www.cdc.gov/mmwr>.
17. Emerging Infectious Diseases Journal. <http://www.cdc.gov/ncidod/eid>.
18. CDC Prevention Guidelines Database. <http://aepo-xdv-www.cpo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/PrevGuid.htm>.
19. WHO Disease Outbreak News. http://www.who.int/emc/outbreak_news/index.html.

LEISHMANIASI

Le leishmaniosi sono delle antropozoonosi cosmopolite, ne è risparmiata solamene l'Australia, dovute a protozoi del genere *Leishmania*.

Ne sono interessati, oltre all'uomo, diversi anima1i domestici e selvatici (come cani, volpi, sciacalli e vari roditori) che ne costituiscono il serbatoio.

Le leishmanie sono parassiti dixerici, vale a dire che necessitano per il completamento del loro ciclo biologico di una fase evolutiva nell'ospite mammifero e di un'altra fase in alcuni ditteri ematofagi del genere *Phlebotomus* (Europa, Asia, Africa) e *Lutzomyia* (nelle Americhe) che fungono da vettori.

Nell'uomo si possono osservare tre principali forme cliniche: la leishmaniosi cutanea, la leishmaniosi muco-cutanea, e la leishmaniosi viscerale. La loro incidenza viene stimata a livello mondiale intorno a 1-1,5 milioni di nuovi casi l'anno, di cui 500.000 della forma viscerale. In totale le persone affette da leishmaniosi sono valutate intorno ai 12 milioni. Negli ultimi anni, in rapporto anche a condizioni che favoriscono la proliferazione dei vettori o l'aumento numerico delle specie che possono fungere da serbatoio della malattia, si è progressivamente assistito ad un aumento di tale patologia. Notevole ne risulta la diffusione nell'intero bacino del Mediterraneo, in Italia si verificano alcune centinaia di casi, le regioni maggiormente interessate sono quelle della costa tirrenica, quali la Sicilia, la Toscana, la Liguria, anche se casi, talora sporadici, vengono segnalati da numerose altre regioni.

Etiologia

Le leishmanie sono protozoi dotati di un unico flagello, organo di locomozione in ambiente liquido, che è tuttavia evidente soltanto nella fase di sviluppo detta "promastigote". È questa la fase del ciclo che si rinviene nella saliva dell'insetto vettore (e quindi la forma con cui viene inoculato all'atto della puntura da parte dell'insetto) e nei terreni di coltura. Nell'uomo, e negli altri mammiferi che fungono da riserva, si osservano unicamente forme prive di flagello esterno, o amastigoti; questi si presentano come corpiccioli rotondeggianti delle dimensioni di 1,5-4 μm, nel cui interno è possibile riconoscere due formazioni ben evidenti: il nucleo ed il cinetoplasto, ben riconoscibili in microscopia ottica dopo adeguata colorazione (Giemsa). Nei mammiferi sono organismi intracellulari, reperibili quindi all'interno dei macrofagi entro cui si

sviluppano. Le diverse specie patogene per l'uomo sono morfologicamente indistinguibili e per il loro inquadramento tassonomico risulta pertanto necessario ricorrere a sofisticate metodiche biochimiche, immunologiche e di biologia molecolare (pattern isoenzimatici, analisi del DNA mitocondriale ecc.), ed anche per questo motivo la loro sistematica risulta al giorno d'oggi in costante evoluzione. Attualmente ci si attiene alla seguente classificazione (fra parentesi la regione di diffusione - vecchio mondo: Europa, Asia, Africa; nuovo mondo: Americhe - e le forme cliniche causate):

Genere Leishmania

Sub genere Leishmania

Leishmania donovani complex

Leishmania donovani (leishmaniosi viscerale vecchio mondo)

Leishmania infantum (leishmaniosi viscerale - leishmaniosi cutanea vecchio mondo)

Leishmania chagasi (leishmaniosi viscerale - leishmaniosi cutanea nuovo mondo)

Leishmania mexicana complex

Leishmania mexicana (leishmaniosi cutanea nuovo mondo)

Leishmania amazonensis (leishmaniosi cutanea nuovo mondo)

Leishmania tropica (leishmaniosi cutanea vecchio mondo)

Leishmania major (leishmaniosi cutanea vecchio mondo)

Leishmania aethiopica (leishmaniosi cutanea vecchio mondo)

Sub genere Leishmania

Leishmania braziliensis (leishmaniosi mucocutanea nuovo mondo)

Leishmania guyanensis (leishmaniosi mucocutanea nuovo mondo)

Leishmania panamensis (leishmaniosi mucocutanea nuovo mondo)

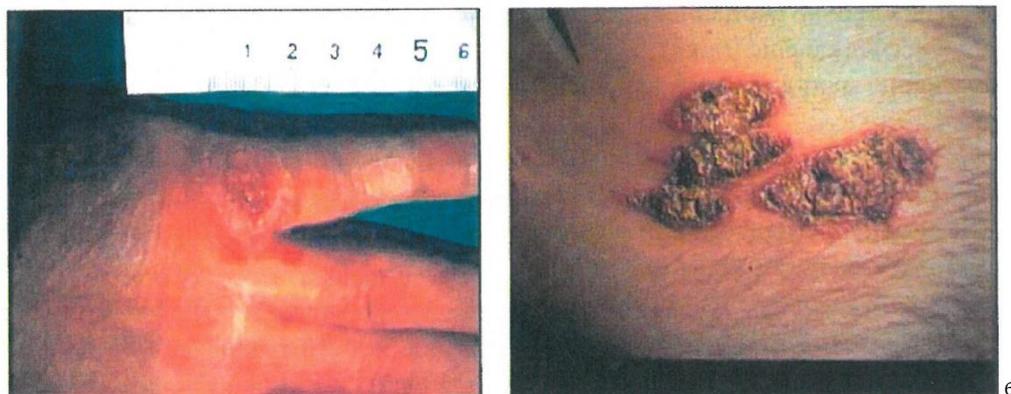
Leishmania peruviana (leishmaniosi mucocutanea nuovo mondo)

Ciclo biologico e patogenesi

Quando l'insetto vettore punge per il suo pasto ematico un animale o l'uomo infetto ingerisce le leishmanie presenti nei macrofagi nella loro fase amastigote. Queste, nell'apparato digerente dell'insetto, evolvono nella fase promastigote, si riproducono e dopo 4-5 giorni risalgono nel faringe, raggiungono le ghiandole salivari e con una successiva puntura vengono iniettate con la saliva in un nuovo ospite. Giunte nella cute dell'ospite mammifero le leishmanie diventano rapidamente amastigoti e fagocitate dai macrofagi ove trovano un habitat idoneo alla loro sopravvivenza e riproduzione che avviene per scissione binaria. Quando le leishmanie hanno raggiunto un certo numero le cellule macrofagiche infarcite e non più in grado di contenerle si rompono ed i parassiti vengono diffusi nei tessuti circostanti, dove vengono fagocitate da altri macrofagi. Successivamente, a seconda delle caratteristiche delle diverse specie di leishmanie e della risposta immunitaria dell'ospite, si possono avere diverse modalità evolutive. Le leishmanie possono permanere nel luogo dell'inoculazione provocando una lesione ulcerativa ben delimitata (leishmaniosi cutanea); l'infezione può estendersi anche alle mucose circostanti o metastatizzare a distanza per via linfatica, ma sempre in ambito cutaneo o mucoso (leishmaniosi mucocutanea); le leishmanie, veicolate dai macrofagi, possono raggiungere per via emo-linfatica tutti gli organi con un particolare tropismo per quelli ricchi di tessuto reticoloendoteliale: linfonodi, midollo osseo, fegato, milza, dando luogo ad una infezione sistemica (leishmaniosi viscerale).

Leishmaniosi cutanea

In base alle caratteristiche della lesione se ne distinguono due forme: il bottone d'oriente e la leishmaniosi cutanea umida (fig. 6)



⁶ Leishmaniosi cutanea del vecchio mondo: aspetto umido (sinistra) e secco (destra) delle lesioni. Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Il bottone d'oriente appare come una lesione ulcerativa della cute dovuta a *Leishmania tropica* in Medio Oriente ed a *Leishmania infantum* nel bacino del Mediterraneo (Italia, Francia, Spagna, Turchia ecc.). Il principale serbatoio animale del parassita è rappresentato in queste zone dal cane; i vettori sono *Phlebotomus perfiliewi* e *Phlebotomus sergenti*.

Nel punto di inoculazione, dopo un periodo di incubazione che può variare da pochi giorni ad alcuni mesi, compare una papula che successivamente tende ad ulcerarsi. Una volta formatasi l'ulcerazione questa si presenta con aspetto per lo più rotondeggiante, delle dimensioni di 1-2 centimetri, con margini netti e rilevati, con pareti a picco e ricoperta da una spessa crosta brunastra che, rimossa, mostra un fondo ricoperto da un tessuto granuleggiante con modesto essudato.

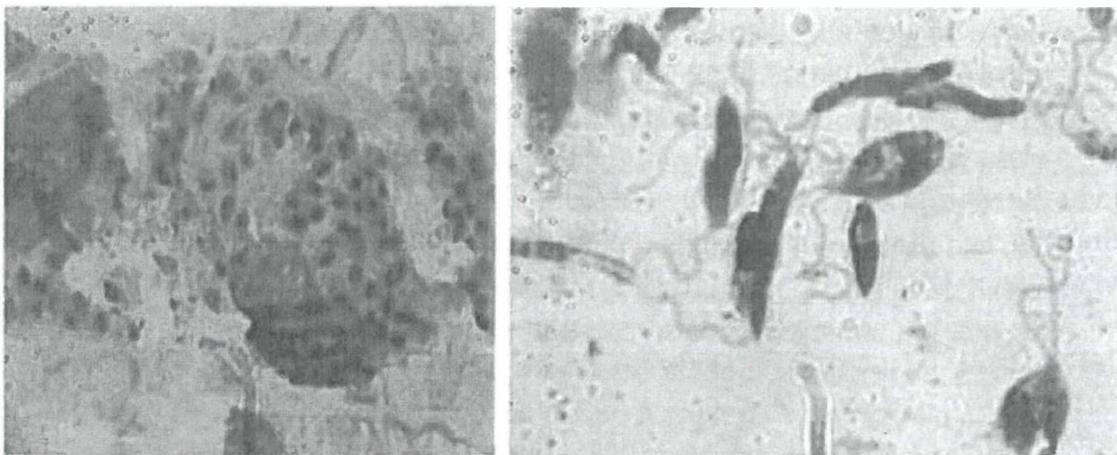
È sempre possibile però osservare una superinfezione batterica della lesione. Le lesioni, che possono essere multiple, sono generalmente localizzate nelle zone più esposte alle punture degli insetti vettori. La guarigione è generalmente spontanea dopo un periodo di alcuni mesi, con una cicatrice residua che può essere deturpante.

La leishmaniosi cutanea umida, causata da *Leishmania major*, è diffusa in zone rurali della Russia, Iran, Israele, Giordania ed alcune regioni africane. È essenzialmente una zoonosi che interessa numerose specie di roditori, che fungono da serbatoio, ed occasionalmente l'uomo.

La patogenesi è analoga a quella del bottone d'oriente, ma il periodo di incubazione può essere molto più breve e le lesioni per lo più multiple, talvolta confluenti, possono manifestarsi dopo pochi giorni dalla puntura.

L'ulcerazione risultante è generalmente più grande di quella osservata nella forma precedentemente trattata e la crosta superficiale ha un aspetto più "umido". La guarigione spontanea è più rapida, ma il processo distruttivo è sensibilmente maggiore. *Leishmania aethiopica* è responsabile di forme di leishmaniosi cutanea nell'altopiano etiopico, ed in alcune zone del Kenya e dell'Uganda. Il serbatoio silvestre è costituito dalle procavie ed il vettore da *Phlebotomus longpipes* e *P. pedifer*; diversamente dalle altre è capace di provocare leishmaniosi cutanea diffusa, con lesioni satelliti intorno a quella primitiva e, se localizzate in vicinanza di una superficie mucosa, come naso o bocca, si può diffondere alle mucose vicine, senza tuttavia giungere alle estese distruzioni della leishmaniosi muco-cutanea sud-americana, né provocare metastatizzazioni a distanza. La diagnosi si basa sul rinvenimento delle leishmanie nel materiale ottenuto per raschiamento (delicato, senza far sanguinare la lesione) della

parte situata immediatamente al di sotto della parte interna del bordo dell'ulcerazione e successivamente apposto su un vetrino portaoggetti. Saranno quindi identificabili, dopo colorazione con Giemsa, in microscopia ottica le leishmanie in forma di amastigote libere o all'interno dei macrofagi presenti nel tessuto di granulazione (fig. 7). Le sierodiagnosi, con qualunque metodica effettuate, non sono utili per la diagnosi dando il più delle volte esito negativo. È possibile anche coltivare su terreno NNN (agar sangue di coniglio) le leishmanie ottenute dal prelievo effettuato sulla lesione, ma tale procedura più che per arrivare ad una diagnosi è soprattutto utile per successive analisi di ordine biochimico (pattern isoenzimatici) o di analisi del DNA onde poter giungere ad una identificazione precisa della specie di leishmania in causa.



7

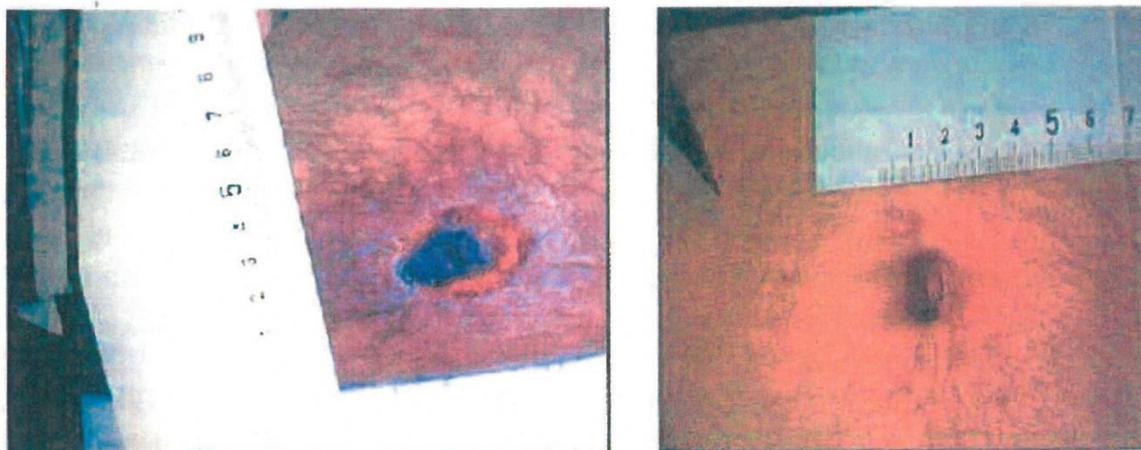
Molte delle lesioni, come detto, vanno incontro a guarigione spontanea, ma il trattamento è in grado di accelerare la guarigione ed inoltre riduce la cicatrice che si viene a formare. A volte possono essere utili trattamenti di tipo fisico come la semplice escissione chirurgica della lesione, ma anche l'applicazione di caldo (39- 40 °C mantenuti per molte ore sulla lesione nell'arco di alcuni giorni) o la crioterapia, da applicare con azoto liquido o neve carbonica, può essere utilizzata su lesioni piccole e che presentino un piccolo alone infiammatorio all'intorno. Lozioni contenenti amminsidina al 15% associate ad urea al 15% in olio di paraffina, applicate in un periodo di alcune settimane sulla lesione, possono portare a guarigione in circa l'80% dei casi, sebbene si possa osservare una estesa infiammazione locale. Anche i sali di antimonio (stibogluconato di sodio o antimoniato di N-metilglucamina) possono essere utilizzati per infiltrazione locale intorno alla lesione da effettuarsi una sola volta o al massimo per due volte a

⁷ Leishmaniosi cutanea: a sinistra striscio di materiale prelevato al di sotto del bordo dell'ulcerazione: si nota la presenza di numerose leishmanie fagocitate da macrofagi. A destra promastigoti ottenuti da coltura in terreno NNN (colorazione Giemsa ingrandimento 500 e 1000x).
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

distanza di 2-3 giorni dalla prima (1ml di soluzione è sufficiente per una ulcerazione di 2-3 centimetri di diametro). Anche altre sostanze, da sole od in combinazione tra loro, sono state segnalate essere efficaci in questa affezione, come l'allopurinolo, il ketoconazolo e l'itraconazolo, da somministrarsi per via sistemica, mentre non è indicato il trattamento sistemico con sali di antimonio, data la possibilità di effetti collaterali anche molto gravi, tipici dei sali di antimonio utilizzati con tale modalità.

Leishmaniosi muco-cutanea

È un'antropozoonosi esclusiva dell'America centro meridionale, endemica tra il bestiame ed alcuni mammiferi selvatici e che interessa occasionalmente l'uomo. I vettori appartengono al genere *Lutzomyia*. La patogenesi è simile a quella delle forme cutanee diffuse nel vecchio mondo e già viste, ma le lesioni tendono ad una maggiore estensione e ad interessare sia le mucose contigue che le cartilagini, specie del volto, con esiti altamente distruttivi. Sono anche possibili diffusioni metastatiche sia cutanee che mucose a distanza, per via ematica (fig. 8).



8

Le principali forme cliniche sono: l'espundia, dovuta a *Leishmania braziliensis*, nella quale il processo distruttivo si manifesta soprattutto a carico del cavo orofaringeo; il pian bois, da *Leishmania guyanensis*. Le cui lesioni, talvolta numerosissime, assumono un aspetto ve1tucoso; l'ulcera dei chicleros (raccoglitori di gomma), da *Leishmania mexicana*, che si localizza molto frequentemente nel padiglione auricolare determinandone vasti processi distruttivi.

⁸ Leishmaniosi muco-cutanea da *Leishmania peruviana*: a destra lesione iniziale localizzata sulla faccia anteriore della gamba (notare il bordo rilevato e l'alone violaceo indurito che circonda l'ulcerazione); a sinistra metastatizzazione periombelicale osservata nel corso della prima fase della terapia specifica.
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Specie nelle forme datate da lungo tempo può essere difficile il rinvenimento del parassita nelle lesioni. Utili invece sono le metodiche immunodiagnostiche che nel corso di tali leishmaniosi danno il più delle volte esito positivo.

La terapia, data la tendenza alla metastatizzazione ed alla diffusione in ambito mucoso deve essere necessariamente sistemica, analoga a quella della leishmaniosi viscerale.

Leishmaniosi viscerale

È una malattia sistemica, febbrile, a decorso subacuto o cronico, che, se non trattata, può avere esito letale. È causata da una delle specie appartenenti a *Leishmania donovani complex* e quindi *Leishmania infantum* e *donovani* nel vecchio mondo e *Leishmania chagasi* nel nuovo mondo. Clinicamente se ne possono distinguere tre forme:

Forma indiana, o kala-azar indiano, dovuta a *Leishmania donovani*, a trasmissione quasi esclusivamente interumana; è diffusa nel sub continente indiano e ne sono colpiti soprattutto gli adolescenti ed i giovani adulti. Il vettore principale è *Phlebotomus argentipes*.

Forma sudanese, o kala-azar africano, dovuta a *Leishmania donovani*. Ha come serbatoio alcuni roditori; è presente in Africa orientale ed interessa fasce di età simili a quella della forma precedente.

Forma infantile, dovuta a *Leishmania infantum*. Le riserve sono costituite essenzialmente dai cani e dalle volpi; è presente in Italia ed in altri Paesi che si affacciano sulle rive del Mediterraneo, nel Medio oriente, in Cina. Ne sono colpiti prevalentemente i bambini sotto i 6 anni, ma anche adulti di ogni età.

Nelle zone citate la Leishmaniosi viscerale è presente in forma endemica, con esacerbazioni epidemiche che, in India, costituiscono la regola. In Italia casi sporadici o più o meno numerosi vengono segnalati da quasi tutte le regioni, ad eccezione di zone collinari o montane con altitudini superiori ai 600 metri, ove i flebotomi non possono sopravvivere.

Così come rilevato da indagini immuno-epidemiologiche nelle aree di endemia sarebbero numerosi i casi di infezioni asintomatiche. Dal luogo di inoculazione, dove una eventuale lesione maculo-papulosa regredisce rapidamente e quindi passa del tutto inosservata, i macrofagi parassitati si diffondono nel torrente emo-linfatico; raggiunti gli organi ricchi di tessuto reticolo istiocitario quali i linfonodi, la milza, il fegato ed il midollo osseo, si riproducono vivacemente determinando una caduta delle difese ed uno stato tossinfettivo cronico, con notevole ingrandimento degli organi ipocondriaci.

Di particolare gravità sono le conseguenze dell'interessamento del midollo osseo dove la progressiva distruzione delle cellule staminali determina una sempre più accentuata carenza di tutti gli elementi figurati del sangue (pancitopenia). Vi è, inoltre, una esaltata emocateresi dovuta alla iperattività splenica nei confronti degli eritrociti rivestiti da antigeni parassitari.

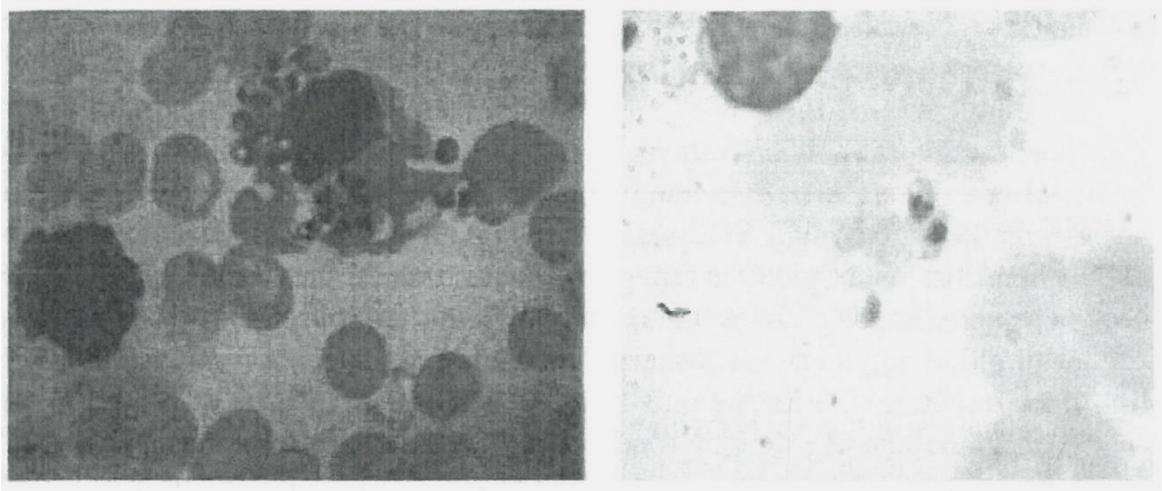
Il periodo medio di incubazione è di alcuni mesi, ma può variare da poche settimane fino anche a diversi anni. Le leishmanie, infatti, possono restare a lungo latenti nel tessuto reticolo endoteliale e l'invasione può manifestarsi con l'instaurarsi di una condizione di immunodeficienza (AIDS, malnutrizione, neoplasie, trattamenti cortisonici ecc.). Le prime manifestazioni cliniche non hanno caratteristiche peculiari e possono pertanto essere attribuite a varie patologie. Generalmente compare una febbre irregolare, spesso elevata, talvolta con due picchi giornalieri, alternata a periodi di febricola o di apiressia. Si assiste, poi, ad un progressivo decadimento delle condizioni generali con anoressia, astenia, talora diarrea. È possibile una nefropatia da immunocomplessi. Obiettivamente particolarmente evidente è il pallore (color cera vecchia) conseguente al grave stato anemico; sulla cute e sulle mucose possono evidenziarsi zone di iper pigmentazione (kala-azar significa febbre nera) e manifestazioni emorragiche quali petecchie, ecchimosi, gengivorragie, dovute alla trombocitopenia; per l'iperplasia del sistema reticolo endoteliale vi è un progressivo aumento di volume dei linfonodi, del fegato ed in particolare della milza che, dura e non dolente, può raggiungere la fossa iliaca sinistra e debordare dalla linea mediana dell'addome. I trattamenti attualmente disponibili sono estremamente efficaci e portano generalmente a guarigione. Fanno eccezione i soggetti immunodepressi, ed in particolare quelli affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita, nei quali l'eradicazione del parassita risulta spesso difficile e talora impossibile.

Nei casi non trattati la morte può intervenire per cachessia o, più frequentemente, per malattie intercorrenti in periodi variabili da poche settimane a 2-3 mesi.

Raramente, dopo il trattamento ed una apparente guarigione, possono manifestarsi lesioni cutanee nodulari, più frequenti al volto e sugli arti, dette PKDL (post kala-azar dermal leishmaniasis), che regrediscono a seguito di ulteriori cicli di terapia.

La diagnosi di leishmaniosi viscerale deve sempre essere ipotizzata in un malato febbrile, pallido, epato-splenomegalico. Il riscontro in un esame emocromocitometrico di una pancitopenia associata ad una ipoalbuminemia con ipergammaglobulinemia policlonale costituiscono elementi di notevole rilievo per l'indirizzo diagnostico.

La diagnosi di certezza si ha con la identificazione delle leishmanie nel puntato midollare; poiché tale indagine non è sempre agevole di grande utilità per l'indirizzo diagnostico può risultare in un primo tempo la ricerca degli anticorpi specifici sierici (fig. 9).



9

Terapia

Il trattamento sistemico si impone, come detto, sia in caso di leishmaniosi viscerale che in caso di leishmaniosi muco-cutanea. I medicinali a nostra disposizione sono i sali di antimonio pentavalente, la pentamidina e l'amfotericina B sia come tale che nella sua formulazione in complesso liposomiale. Recentemente inoltre è stato proposto l'uso, in associazione con altri farmaci, dell'interferon γ ricombinante.

I sali di antimonio pentavalente sono disponibili sia con la formulazione di antomoniato di N-metilglucamina (Glucantim®) contenente 85 mg di antimonio per ml di soluzione, sia, nei Paesi anglosassoni, come stibogluconato di sodio (Pentostam®) contenente 100mg di antimonio per ml di soluzione. Viene somministrato alla dose di 20 mg (riferito all'antimonio) per Kg di peso corporeo del paziente per via intramuscolare profonda (Glucantim®) o endovenosa (Pentostam®) per 3-4 settimane. L'emivita dei sali di antimonio è di circa due ore, ma è dimostrato che vi è una lenta accumulazione del farmaco che può rendere ragione della sua tossicità che può portare ad effetti collaterali anche estremamente gravi specie di tipo cardiottossico con morte improvvisa. Durante il trattamento è importante un monitoraggio elettrocardiografico per evidenziare tempestivamente eventuali alterazioni della conduzione che possono preludere ad

⁹ Leishmaniosi viscerale: prelievo midollare colorato con Giemsa: si possono notare leishmanie fagocitate da macrofagi (sinistra) od anche libere (destra). Ingrandimento 500 e 1000x.
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

arresto cardiaco.

In alternativa la pentamidina (Lomidine®) può essere somministrata alla dose di 2-4 mg/Kg 3 volte alla settimana per 5 settimane; il farmaco è però gravato da notevoli effetti collaterali come ipotensione, ipoglicemia e in seguito al trattamento dalla comparsa frequente di diabete conseguente alla distruzione delle cellule delle isole pancreatiche. L'amfotericina B (Fungizone®) è in grado di danneggiare l'ergosterolo, il maggiore costituente lipidico della membrana degli amastigoti, è il farmaco più attivo nei confronti di Leishmania. È noto infatti che la sua attività è circa 400 volte maggiore dei farmaci antimoniali. Si somministra al dosaggio di 0,5-1 mg/Kg di peso corporeo in fleboclisi lenta a giorni alterni per 4-8 settimane. La sua elevata tossicità renale ne ha sempre limitato l'uso e finora era considerato un farmaco di seconda scelta, ma negli ultimi anni la stessa sostanza farmacologica è stata proposta in formulazione liposomiale o in dispersione lipidica (Ambisome®, Abelcet®), preparazioni farmacologiche che ne hanno nettamente diminuito la tossicità ed aumentato la tollerabilità. Si somministra alla dose di 3 mg (riferito all'amfotericina) per Kg di peso corporeo in infusione lenta previa diluizione con soluzione glucosata una volta al giorno per cinque giorni. Una ulteriore dose, sempre di 3 mg/Kg, viene effettuata al decimo giorno. Già al 3°-4° giorno di trattamento la febbre cade e si assiste ad un progressivo miglioramento dei parametri ematologici prima alterati. L'unico elemento negativo di tale terapia è costituito dall'elevato costo del farmaco, costo che però è ricompensato dalla più breve degenza ospedaliera da parte del paziente.

Bibliografia

1. Beaver P.C., Jung R.C., Cupp E.W. Clinical Parasitology. Lea & Febiger Philadelphia 1984
2. Manson's Tropical Diseases 12th edition W.B. Saunders Co. London 1996
3. Gurei M.S., Tatli N., Ozbilge H., Erel O., Seyrek A., Kocyigit A., Ulukanligil M. Efficacy of cryotherapy and intralesional pentostam in treatment of cutaneous leishmaniasis. J. Egypt. Soc. Parasitol. 2000 30(1): 169-176
4. Yardley V., Croft S.L. A comparison of the activities of three amphotericin B lipid formulations against experimental visceral and cutaneous leishmaniasis. Int. J. Antimicrob. Agents 2000, 13(4): 243-248
5. Cupolillo E., Medina-Acosta E., Noyes H., Momen H., Grimaldi G. Jr. A revised classification for Leishmania ad Endotrypanum. Parasitol. Today 2000 16(4):142-144
6. Rosenthal E., Marty P., Le Fichoux Y., Cassuto J.P. Clinical manifestations of visceral leishmaniasis associated with HIV infection: a retrospective study of 91 french cases. Ann. Trop. Med. Parasitol. 2000, 94(1):37-42
7. Morbidity and Mortality Weekly Report - <http://www.cdc.gov/mmwr>
8. Emerging Infectious Diseases Journal - <http://www.cdc.gov/ncidoc/eid>
9. CDC Prevention Guideline Database-<http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/PrevGuid.htm>
10. WHO Diseases Outbreak News - http://www.who.int/emc/outbreak_news/index.html

LA MALARIA: EPIDEMIOLOGIA E CLINICA

La malaria è probabilmente la malattia che ha più impatto non solo sull'immaginario collettivo del turista e in genere di colui che viaggia nei Paesi tropicali, ma anche per i riflessi dei ricordi della nostra memoria storica. Il nostro Paese è stato legato e condizionato da questa malattia nel suo sviluppo civile durante le sue varie fasi storiche. Ricordiamo solamente che nelle paludi pontine si sono svolte le prime ricerche e le più essenziali per la conoscenza del ciclo del parassita, per le proiezioni epidemiologiche, per lo studio dei vettori. In passato in tutto il mondo l'endemia malarica è stata predominante, anche in regioni situate geograficamente ben lontane dall'area tropicale; basti pensare che sul finire degli anni '40 era presente negli Stati Uniti meridionali, in vaste aree siberiane, in Olanda, Belgio Germania Francia, Spagna ed in estremo oriente in Australia settentrionale. Ai nostri giorni assistiamo ad una rinascita dell'infezione malarica in vaste aree del mondo. Si assiste spesso una informazione superficiale e sensazionalistica che i vari organi di informazione filtrano alla popolazione in generale, ma anche alla classe medica. Una corretta informazione viceversa renderà più facile il compito del medico quando ci si troverà a consigliare su una corretta chemiopprofilassi, spesso equivocata come "vaccinazione", a problemi diagnostici e terapeutici. Basti qui ricordare che la diagnosi di febbre malarica deve essere tempestiva: un ritardo in caso di malaria pernicioso può significare la differenza tra la vita e la morte del paziente.

I protagonisti della diffusione, e quindi dell'epidemiologia della malaria, sono l'individuo ammalato, che ospita nella circolazione sanguigna il plasmodio della malaria, e la zanzara femmina del genere *Anopheles* (fig. 10) che succhia il sangue per poter far giungere a maturazione le sue uova assumendo così i gametociti presenti nel sangue che matureranno e si moltiplicheranno nell'insetto vettore prima di poter contagiare un altro individuo. La puntura della zanzara avviene nella quasi totalità dei casi dopo il calar del sole, di notte, mentre l'ospite è addormentato. Questo è il quadro epidemiologico che si presenta anche al giorno d'oggi.

Le prime campagne antimalariche fecero ampio uso di insetticidi ad azione residuale come il DDT che, spruzzato sulle pareti delle abitazioni producevano la morte delle zanzare o la loro "irritazione" per cui queste fuggivano all'esterno degli ambienti ove dormivano gli abitanti senza averli punti. Ciò portò alla progressiva scomparsa, dovuta anche al fatto che all'esterno delle abitazioni, a temperature quindi inferiori, il ciclo di sviluppo dei plasmodi nelle zanzare vettrici si allungava fino a far sì che il vettore

terminasse il suo ciclo vitale prima di poter divenire infettante, in Italia, in Europa ed in genere nelle zone temperate del globo, per cui sul- 1' onda di questo risultato si pensò di attuare una enorme campagna di eradicazione su scala planetaria associando all'uso degli insetticidi l'applicazione di un farmaco che all'epoca risultava estremamente efficace e poco tossico come la cloroquina che cominciava ad essere disponibile. Con il passare degli anni però accaddero due cose: gli anofelini divennero resistenti agli insetticidi ed i plasmodi della malaria, segnatamente *Plasmodium falciparum* svilupparono farmacoresistenza alla cloroquina. Le specie di plasmodi che infettano l'uomo sono quattro: *Plasmodium vivax*, *ovale*, *malariae* e *falciparum*. Solamente quest'ultimo è responsabile della malaria perniciosa, praticamente l'unica forma di malaria capace di produrre una mortalità costante ed elevata. La farmacoresistenza di *P. falciparum* alla cloroquina iniziata in sud-est asiatico ed in Africa orientale si è diffusa quindi in modo rapido e diffuso in tutta l'Africa, i Sud America finché si dovette far uso di farmaci alternati più tossici e meno maneggevoli.



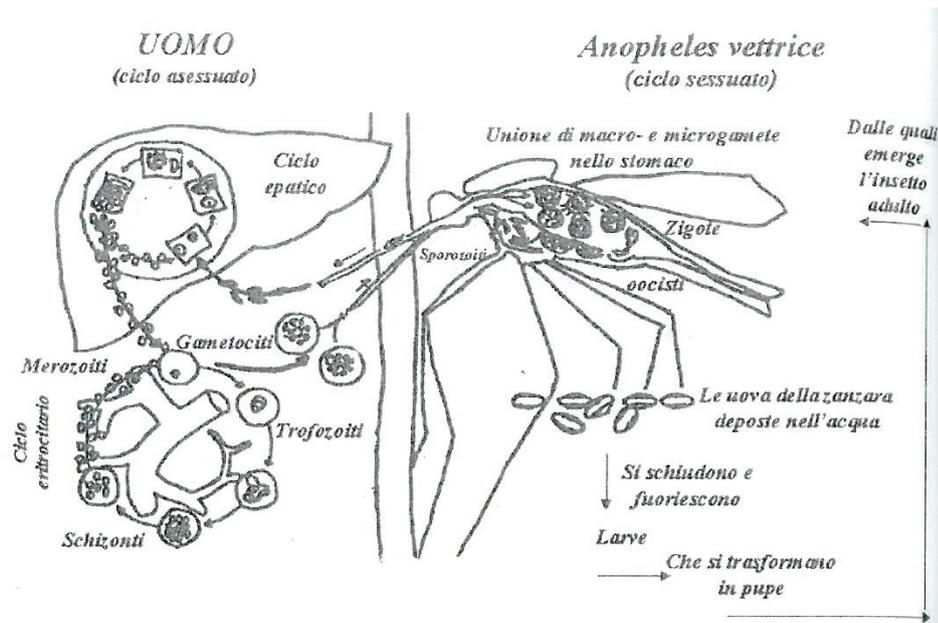
10

Dal canto loro le zanzare si "abituaronο" al DDT riuscendo a metabolizzarlo in composti innocui. A questo quadro si sono poi aggiunte le alterazioni sociali, economiche, belliche, gli spostamenti migratori di popolazioni in cerca di lavoro in tutte le zone ad endemia

¹⁰ Anopheles sinensis (maschio a sinistra, femmina a destra) vettore di malaria in Asia.
Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

malarica. L'Africa soprattutto, il sud-est asiatico, l'America latina hanno visto imponenti migrazioni di popoli per questi motivi. La trasmissione malarica è per sua natura legata a molti fattori che la influenzano: l'aggregazione delle persone, la presenza di soggetti portatori di gametociti. La malattia inoltre produce una immunità parziale, labile che non protegge se non contro i ceppi che circolano localmente; è noto infatti già da molti anni che lavoratori spostati da una zona endemica all'altra vedevano improvvisamente scomparire quella parziale immunità che li proteggeva nei confronti della malaria. Valga come esempio ciò che è accaduto durante la costruzione del canale di Panama in cui lavoratori provenienti da altre zone malariche risultarono essere tanto poco resistenti ai nuovi ceppi con cui venivano in contatto da fare della zona del canale un tragitto di morte, un enorme cimitero. Questo quadro lo osserviamo ai nostri tempi in Sudan, in Zaire, in Ruanda, ne] sud-est asiatico ove le guerre hanno portato a grandi spostamenti di popolazione. In zone ove la distribuzione indiscriminata di medicinali come in Vietnam, Cambogia, Laos, Malesia hanno fatto inoltre la loro comparsa i ceppi di *P. falciparum* più resistenti ai medicinali.

I dati epidemiologici disponibili, come in molti altri campi della medicina tropicale, sono puramente stimati poiché in genere provengono da Paesi con strutture sanitarie inesistenti o primitive; specie per quanto riguarda l'Africa a sud del Sahara. Comunque si calcola che il 41 % della popolazione mondiale, cioè 2 miliardi e 300 milioni di persone siano a rischio di contrarre la malattia, endemica in 92 Paesi che ogni anno si registrano 300-500 milioni di nuovi casi con 1,5-2,7 milioni di morti ogni anno, interessanti soprattutto la fascia di età compresa tra 1 e 5 anni e le donne in gravidanza, specie se primipare. Nello schema 1 è illustrato il ciclo biologico dei parassiti malarici. In breve la zanzara infetta, con la puntura inietta gli sporozoiti, il prodotto finale del ciclo del plasmodio che avviene nell'insetto. La puntura, come già visto, avviene prevalentemente nelle ore serali e notturne. Gli sporozoiti, raggiunto il circolo, vi circolano per non più di 45 minuti prima di raggiungere il loro obiettivo, cioè le cellule parenchimali epatiche. In questo periodo un organismo già sensibilizzato nei confronti dei plasmodi malarici e che quindi abbia prodotto anticorpi diretti contro la proteina circumsporozoitica che ne forma il mantello tenta di contrastare l'invasione ostacolando con la loro azione il raggiungimento da parte degli sporozoiti delle cellule epatiche, entro le quali il parassita è al riparo da qualunque attacco di tipo immune.



Schema 1 - Ciclo vitale del plasmodio nella zanzara e nell'uomo

Però se noi pensiamo che in molte zone endemiche, specie d'Africa, ogni abitante ad esempio di un villaggio lungo le rive di corsi d'acqua può ricevere anche che decine di punture infettanti ogni notte ed ogni puntura infettante inietta migliaia di sporozoi si comprende come questo tipo di difesa immunologica può essere facilmente sopraffatto anche in individui dotati di un elevato titolo di anticorpi antisporozoi. Una volta giunti al fegato, ribadiamo, nelle cellule parenchimali epatiche, in un periodo variabile tra i 7 ed i 12 giorni gli sporozoi si trasformano in merozoiti, si moltiplicano dando luogo agli schizonti che produrranno infine fino a 40.000 merozoiti epatici pronti ad invadere i globuli rossi del circolo sanguigno. In una parola si completa il ciclo epatico o pre-eriteocitario che corrisponde al periodo di incubazione della malattia, periodo durante il quale non si ha alcun sintomo ed è anche impossibile procedere ad una diagnosi, pur in presenza di sospetto di infezione in atto (ricordiamo: recente soggiorno in area endemica).

A questo stadio esiste una importante differenza tra *Plasmodium falciparum* e *Plasmodium vivax*: infatti mentre *P. falciparum*, una volta completato il ciclo epatico si trasferisce nella sua totalità nel sangue *P. vivax* residua in parte nel fegato come ipnozoita in una sorta di letargo per risvegliarsi a distanza anche di molto tempo rendendo così ragione delle recidive che si possono osservare anche a distanza di tempo dal primo attacco malarico.

Inoltre come è possibile vedere vi è una continua moltiplicazione e metamorfo- si durante tutto il ciclo del parassita malarico cosa che si rispecchia sui tentativi di difesa messi in

atto dall'organismo aggredito che deve cambiare continuamente strategia per controbattere l'invasione. I merozoiti epatici che fuoriescono dalle epatiche penetrano all'interno dei globuli rossi dando così origine al ciclo asessuato ematico. I merozoiti entrati nelle emazie si trasformano in trofozoiti ad anello formati da un nucleo che appare rossastro dopo la circolazione con Giemsa ed un citoplasma di colore blu, sempre dopo colorazione. Il trofozoita si accresce all'interno delle emazie fino a giungere ad una forma in divisione, lo schizonte, formato da 8 a 32 merozoiti. A questo punto il globulo rosso si rompe liberando i merozoiti che invaderanno altri globuli rossi, per cui il ciclo ematico inizia nuovamente perpetuandosi. Il momento dell'attacco febbrile coincide con la rottura dei globuli rossi: questa rottura una volta che i cicli dei parassiti presenti nel sangue si siano allineati risulterà periodico, dal momento che questo ciclo ematico durerà 48 ore per *P. falciparum*, *P. vivax* e *P. ovale*, mentre dura 72 ore per *P. malariae*, dando luogo ad attacchi febbrili che si alternano con ritmo terzario (un giorno sì ed uno no, vale a dire ogni terzo giorno) o quartario (un giorno sì e due no, vale a dire ogni quarto giorno). In realtà, specie in caso di prima infezione malarica e specie in corso di malaria da *P. falciparum* questo sincronismo classico non viene osservato, almeno nelle prime fasi della malattia, in quanto le varie generazioni di parassiti si accavallano nel loro sviluppo. Molto spesso infatti la febbre risulta continua o subcontinua con picchi estremamente irregolari.

Nel corso di questo ciclo, ed in caso di prima infezione malarica usualmente dopo circa 7-10 giorni di malattia, compaiono in circolo delle cellule sessuate: i gametociti che già risultano differenziati in microgametociti (maschili) e macrogametociti (femminili). Queste saranno le uniche forme che, assunte dalla zanzara all'atto della puntura, continueranno in questa il loro ciclo vitale, qualunque altra forma ematica verrà distrutta nello stomaco dell'insetto vettore. Una volta giunte nello stomaco della zanzara i gametociti, maschile e femminile, si uniranno dando luogo alla formazione dello zigote che si anniderà nelle cellule della parete gastrica dell'insetto formando un'oocisti all'interno della quale si avrà una moltiplicazione che porterà alla formazione di migliaia di sporozoiti che migreranno verso le ghiandole salivari rendendo quindi la zanzara atta alla trasmissione, chiudendo così il ciclo. La femmina di *Anopheles* quindi per portare a maturazione le uova e perpetuare così la specie ha la necessità di un pasto ematico con il quale infetta un nuovo ospite. Per la deposizione delle uova l'insetto quindi ha la necessità di acqua, entro la quale queste si schiuderanno dando luogo alle larve, che si svilupperanno in pupe dalle quali emergerà finalmente l'insetto adulto. Da questo quadro

emerge che gli elementi epidemiologici da prendere in considerazione sono essenzialmente quattro: l'uomo ammalato portatore di gametociti, l'uomo sano, la zanzara che funge da vettrice della malattia ed infine l'ambiente che condiziona il ciclo riproduttivo dell'insetto vettore. La disponibilità di acqua quindi condiziona la diffusione della malattia, l'acqua deve essere pulita perché *Anopheles* possa moltiplicarsi dal momento che le sue larve non dispongono del sifone respiratorio presente nello stadio larvale di altre specie comuni negli scoli di acqua lurida e che permette loro la respirazione in superficie. Da rimarcare, a proposito dell'acqua, che alcune specie vettrici, come *Anopheles melas* in Africa, si sono adattate a svolgere il loro ciclo larvale anche in acque salmastre che possono essere presenti in lagune in prossimità delle coste. Da tutto ciò ne discende comunque che l'andamento climatico influenza notevolmente la trasmissione aumentando in caso di piogge abbondanti o contenendo in case di stagioni eccessivamente aride il numero di vettori presenti in una determinata zona. Altro elemento epidemiologico da prendere in grande considerazione, come già accennato, è l'andamento termico. La zanzara per sopravvivere necessita di temperature costanti, gli estremi ne limitano la sopravvivenza. Inoltre anche lo sviluppo dei plasmodi nel vettore è influenzato dalla temperatura ambientale, infatti *Plasmodium vivax* e *Plasmodium malariae* riescono a svilupparsi anche a temperature inferiori ai 18°C, mentre *Plasmodium falciparum* necessita di temperature superiori ai 21-22 °C. Anche l'umidità relativa ambientale influenza facilmente il vettore, dove esiste calore secco, ad esempio nei deserti, la zanzara non sopravvive.

Passando alla descrizione della malattia occorre prima di ogni altra cosa puntualizzare nuovamente che la sintomatologia è strettamente legata al ciclo asessuato ematico: gli sporozoi o i merozoiti epatici o i gametociti non producono malattia, rappresentano solo il periodo di incubazione o il tramite dell'infezione dall'uomo alla zanzara. La malattia è prodotta unicamente dai parassiti asessuati ematici, cioè i trofozoiti, gli schizonti eritrocitari. La prima forma di danno è data dalla distruzione dei globuli rossi entro cui i parassiti si sviluppano, per cui ne consegue anemia, che però non è dovuta solamente a danno meccanico diretto, in quanto vi sono evidenze che indicano la presenza di disfunzioni midollari che persistono anche dopo la clearance parassitaria unitamente alla diminuzione della vita media degli eritrociti anche non infetti, per fenomeni di natura immunitaria. Il classico attacco malarico decorre con la comparsa iniziale del brivido, intenso, seguito da una fase calda con febbre elevata e terminando con una crisi accompagnata da sudorazione, il tutto si ripete ciclicamente ad ogni

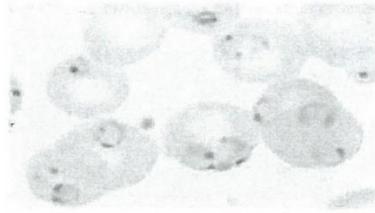
generazione di parassiti con cadenza terzanaria o quartanaria. Come già accennato però nel corso del primo attacco malarico la febbre non presenta una ben definita periodicità, almeno fino a quando i cicli di maturazione parassitaria non si siano allineati. I sintomi di accompagnamento non sono specifici: può essere presente cefalea, nausea e vomito, artromialgie: obiettivamente, ma solo dopo qualche giorno dal primo esordio si epatosplenomegalia. In caso di malaria da *P. vivax*, *P. ovale*, *P. malariae* la sintomatologia si limita alla comparsa di questi sintomi, ma non mettono mai in pericolo la vita del paziente. Nel corso di infezione dovuta a questi tre tipi di plasmodi, però si possono presentare recidive, anche a distanza di molto tempo, intervallate da periodi di benessere. Infatti, ricordando il ciclo dei parassiti, nel caso di *P. vivax* e *P. ovale* esistono degli ipnozoiti epatici, cioè le forme che rimangono nel fegato senza dare alcun sintomo o disturbo, ciclicamente si risvegliano dando immissioni di merozoiti nel torrente circolatorio a distanza di tempo con conseguente sintomatologia. Il discorso è diverso in caso di *P. malariae*: questo plasmodio infatti dal punto di vista filogenetico è il più antico parassita malarico in grado di parassitare l'uomo, è il più adattato, per cui si stabilisce una sorta di convivenza con l'ospite che porta alla sua persistenza a bassissima parassitemia circolante nel sangue, senza dare alcun sintomo, però potendo dare recidive anche a distanza di moltissimi anni, fino a quaranta come è stato dimostrato in Sardegna dopo la scomparsa della trasmissione autoctona della malaria avvenuta nel dopoguerra. Diverso è invece il caso se ci troviamo di fronte ad una malaria da *Plasmodium falciparum*: questo plasmodio si comporta in maniera molto aggressiva potendo dare una sintomatologia molto più grave che può portare a morte il paziente, specie nel corso del primo attacco malarico. Non si verificano recidive dal momento che non c'è una riserva di ipnozoiti epatici, ma nel corso dell'evoluzione del trofozoita nel globulo rosso compaiono sulla membrana di quest'ultimo delle proteine di derivazione plasmodiale che fanno sì che l'insieme plasmodio-globulo rosso aderisca ai piccoli vasi della circolazione degli organi profondi e che non si stacchi più fino a che il globulo rosso non si rompe liberando i merozoiti. In una parola la schizogonia avviene negli organi profondi per cui nel sangue periferico non saranno riscontrabili trofozoiti maturi o schizonti, contrariamente agli altri plasmodi, ma solamente trofozoiti giovani o gametociti. Questo fenomeno di citoaderenza ai capillari porta come conseguenza un blocco del microcircolo a livello di tutti gli organi come cervello, rene, polmone. Vi è quindi una pesante interferenza sui normali processi di ossidazione e sul metabolismo di tutti questi parenchimi nobili. Si può quindi avere coma cerebrale, sintomi riguardanti l'apparato

respiratorio che possono arrivare alla sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto, ittero, anuria; in una parola si può verificare qualunque tipo di sintomatologia, vi è una compromissione generalizzata dell'organismo, predominerà quella riferita all'organo più compromesso. Nella patogenesi della malaria cerebrale, comunque, non è presente un infarto: una tomografia computerizzata non dimostrerà tale evenienza, vi è un ostacolo diffuso alla normale ossigenazione dei neuroni che può esitare in convulsioni e coma. Inoltre tutto il sistema citochinico è pesantemente impegnato con tutti i danni che possono derivare da una iperattività di questi sistemi, normalmente concepiti come difesa immunologica. Segni di allarme clinico sono l'iperparassitemia, le convulsioni o la comparsa di qualunque alterazione neurologica, la contrazione della diuresi, la comparsa di difficoltà respiratorie. Da tutto ciò si comprende come la diagnosi ed il successivo trattamento devono essere tempestivi, onde impedire che si instauri quel circolo vizioso che porta in breve tempo alla comparsa di segni e sintomi che possono mettere in pericolo la vita del paziente. L'anamnesi rappresenta un aspetto fondamentale dell'iter diagnostico. In casi di febbre, di qualsiasi febbre, anche se si segue una regolare profilassi antimalarica in un individuo di ritorno da aree ad endemia malarica è imperativo prendere in considerazione la possibilità di una diagnosi di malaria e quindi la classica domanda "unde venis", da dove vieni, riveste una grande importanza. Sappiamo che esistono casi, fortunatamente molto limitati, di malaria contratta anche in Paesi non ad endemia malarica, la cosiddetta "malaria da aeroporto" o "malaria da bagaglio" in cui vi è stata importazione di insetti vettori infetti per mezzo di aeromobili che come noto, possono raggiungere qualunque luogo del mondo nel breve volgere di alcune ore, o casi di malaria da trasfusione o piccole epidemie verificatesi tra tossi codipendenti dovuta a scambio di siringhe, ma resta il fatto che il dato epidemiologico del viaggio in area endemica sia importantissimo nella grande maggioranza dei casi.

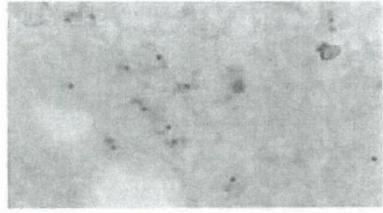
La diagnosi così sospettata e, ripetiamo, sempre sulla base dell'osservazione che il paziente ha una febbre, deve essere confermata con il riscontro della presenza del parassita malarico mediante l'esecuzione di uno striscio e di una goccia spessa di sangue periferico e colorati con colorante di Giemsa. Con l'osservazione di questo non solo si arriva alla diagnosi di malaria, ma anche all'identificazione di specie, fatto che ha degli indubbi riflessi di ordine terapeutico, stante il continuo diffondersi della farmaco-resistenza di *P. falciparum* o la presenza di ipnozoiti in caso di malaria da *P. vivax* od ovale che ovviamente necessitano di particolari trattamenti.

Occorrono però microscopisti esperti, specie nella lettura di una goccia spessa fatto che ha portate negli ultimi anni al tentativo di sviluppo di metodi alternativi [la maggior parte de quali basati su metodiche di tipo immunologico per la ricerca di antigeni. Da tempo erano in uso metodiche immunologiche come ELISA o IFAT che erano in grado d evidenziare la presenza di anticorpi serici, diretti contro gli sporozoi o le forme asessuate ematiche, ma tali metodiche non erano utilizzabili per la diagnosi di malaria acuta, si poteva e si può solamente giungere a poter dire se un pregresso episodio febbrile, magari sperimentato durante il viaggio turistico, ed interpretato come mala- ria e come tale in loco trattato lo era effettivamente o meno. La prima metodica d: ricerca dell'antigene malarico è stata il QBC (Quantitative Buffy Coat) che sfruttava il fatto che in un capillare rivestito con arancio di acridina, che fungeva da colorante nucleare per la sua affinità con il DNA che diveniva quindi fluorescente sotto la luce ultravioletta, il sangue introdotto e sottoposto a centrifugazione si stratificava in vari strati ed all'interfaccia tra globuli rossi e plasma si rinvenivano quelli parassitati che sotto luce ultravioletta mostravano la tipica fluorescenza verdastra dovuta all'arancico di acridina che si era legato al DNA del plasmodio contenuto all'interno. Successivamente si è reso disponibile il Para Sighth, una metodica ELISA rapido su striscia che è in grado di mettere in evidenza una proteina ricca di istidina (HRP2) tipica di *P. falciparum*, che però risulta di difficile esecuzione, almeno in alcuni passaggi richiesti. Ultimamente è comparso un test su carta di esecuzione tecnica notevolmente più semplice sempre con ELISA rapido, basato sulla ricerca di SPf66, un'altra proteina strutturale di *P. falciparum*. Tutti questi test, purtroppo, sono in grado di evidenziare unicamente la presenza di *P. falciparum* trascurando gli altri plasmodi. Una evoluzione sarà costituita dalla messa in commercio, e già annunciata, di un test, sempre ELISA rapido su carta, in grado di evidenziare la presenza di *P. vivax* e non solo di *P. falciparum* basato sulla evidenziazione della lattico deidrogenasi dei plasmodi. Al giorno d'oggi, comunque, possiamo dire che lo striscio e la goccia spessa di sangue periferico resta- no la metodica principe nella diagnosi di malaria in mano a microscopisti esperti ed allenati. Le nuove metodiche diagnostiche possono risultare utili laddove vi sia una insicurezza nelle capacità di lettura al microscopio di uno striscio e di una goccia spessa. Osservando uno striscio od una goccia spessa si potrà osservare che la parassitemia è elevata nel corso di infezione da *P. falciparum* potendo raggiungere il 25% ed oltre, risulta molto più bassa in caso di malaria da *P. vivax* ovale o *malariae*. La presenza di più parassiti nella stessa emazia è comune in *P. falciparum* molto rara nelle altre forme (fig. 11). Mentre in *P. falciparum*, come già accennato,

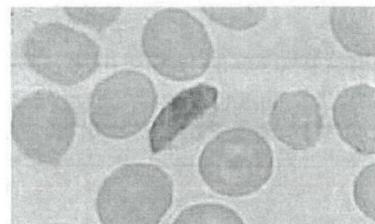
troviamo unicamente trofozoiti giovani ad anello o gametociti perché le varie forme maturative si "nascondono" con il meccanismo della citoaderenza nei capillari degli organi profondi, nelle altre forme di malaria si possono ritrovare tutti gli stadi maturativi.



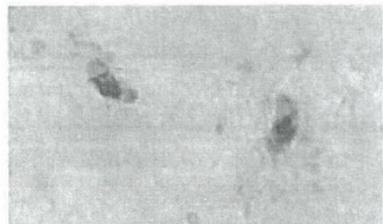
Trofozoiti, striscio



Trofozoiti, goccia spessa

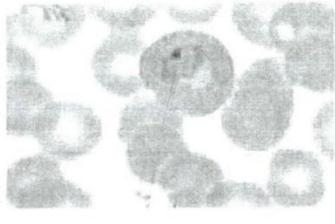
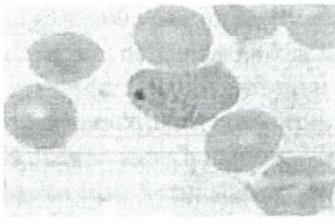


Gametocita, striscio



Gametocita, goccia spessa

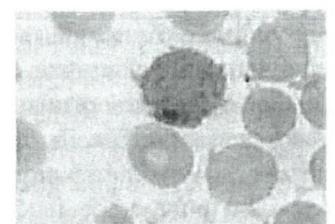
11



Trofozoiti, striscio



Schizonte, goccia spessa

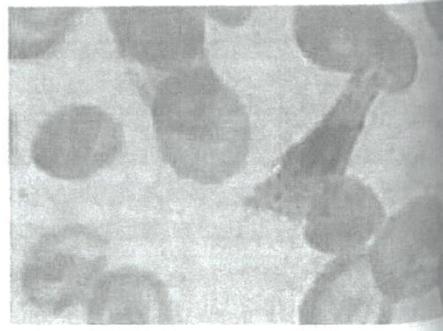
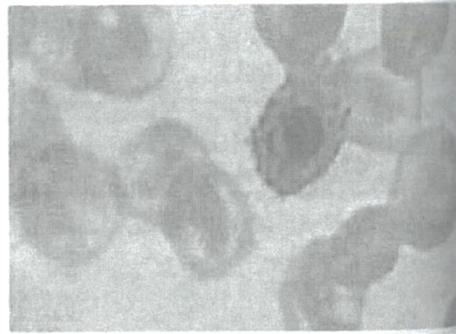
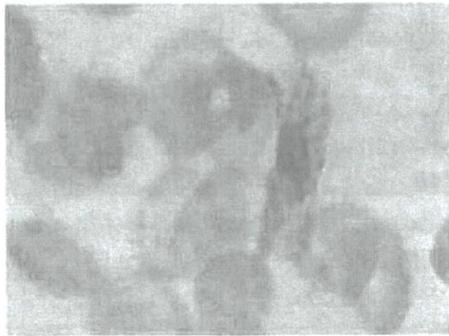


Gametocita, striscio

12

¹¹ Plasmodium falciparum, striscio e goccia sospesa, colorazione Giemsa ingrandimento 1000x.
 Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

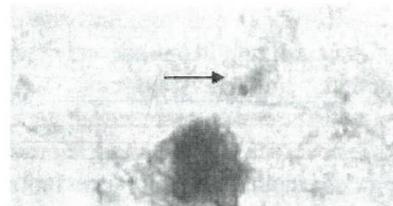
¹² Plasmodium vivax, striscio e goccia sospesa, colorazione Giemsa ingrandimento 1000x.
 Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma



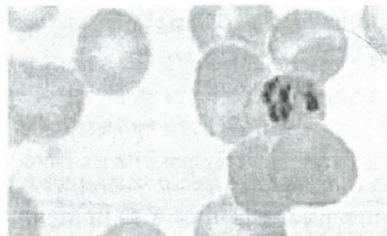
13



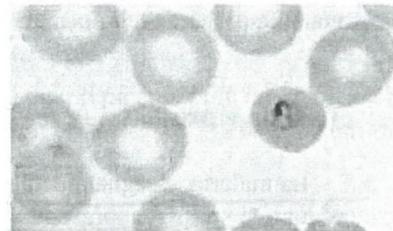
Trofozoite disposto "a banda equatoriale", striscio



Trofozoite, goccia spessa



Schizonte, striscio



Trofozoite, striscio

14

13 Plasmodium ovale, striscio e goccia sospesa, colorazione Giemsa ingrandimento 1000x, notare la caratteristica deformazione delle emazie parassitate, in goccia spessa l'aspetto è simile a quello di P. vivax, la diagnosi differenziale si pone unicamente in base all'aspetto dei globuli rossi parassitati.

Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

14 Plasmodium malariae, notare l'assenza di granuli nelle emazie parassitate, che risultano normali o ridotte nelle dimensioni rispetto ai globuli rossi normali (striscio e goccia sospesa, colorazione Giemsa ingrandimento 1000x).

Osservazione: S.S. Chemioterapica Malattie Parassitarie Dipartimento Malattie Infettive e Tropicali Policlinico Umberto I, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Vanno naturalmente controllati i vari parametri ematochimici del paziente per stabilire la funzionalità renale, un eventuale alterazione dell'equilibrio acido-base, la presenza di ipertransaminasemia, un'eventuale alterazione emocoagulativa dal momento che una sindrome da coagulopatia da consumo può innescarsi in corso di malaria da *P. falciparum*. Particolarmente a rischio sono le donne in gravidanza, specie se primipare, in corso di malaria da *P. falciparum*: questo plasmodio infatti mostra una spiccata predilezione per i vasi placentari in cui si concentra potendo portare all'aborto od anche alla morte della gestante.

Attualmente la malaria da importazione è in costante aumento, visto anche l'aumento del turismo verso le zone endemiche. Ciò, almeno per ora, non può portare al reinsediamento di questa malattia nel nostro Paese, anche se sono ancora presenti i zanzare del complesso *labranchiae-maculipennis* che assicuravano la trasmissione in Italia poiché se è vero che vi possono essere casi sporadici di trasmissione occorre che giunga nel nostro Paese un cospicuo numero di persone che ospitino gametociti, tutte le occasioni di trasmissione autoctona in altri Paesi del mondo, ivi compreso l'Italia, hanno riguardato pochissimi casi intorno ad aeroporti, a campi profughi, ma successivamente queste mini-epidemie si sono sempre spente sul nascere. Ciò non vuol dire che i casi di malaria di importazione debbano essere trascurati od affrontati con leggerezza, anche e soprattutto per le conseguenze estremamente gravi che si osservano in corso di malaria da *P. falciparum* non adeguatamente e prontamente trattata, ma l'aumento dei casi di malaria cui stiamo assistendo su scala planetaria e la presenza di potenziali vettori in regioni indenni rendono senza alcun dubbio necessario un monitoraggio epidemiologico unitamente ad un efficace controllo e trattamento dei casi osservati, insieme ad una efficace protezione dell'ambiente ed un continuo aggiornamento culturale del medico che è chiamato al giorno d'oggi a considerare possibile il fatto di trovarsi di fronte ad una malattia di cui da tempo si era perso anche il ricordo nel nostro Paese.

Terapia e profilassi

La malaria, e segnatamente la terzana da *Plasmodium falciparum*, può rappresentare, e spesso rappresenta, una vera emergenza terapeutica. Ciò in ragione soprattutto della rapidità con la si possono instaurare quadri clinici anche estremamente gravi qualora trascorra tempo tra l'insorgenza dei primi sintomi, la definizione diagnostica e la conseguente terapia etiologica. Oltre questa considerazione primaria che impone una diagnosi quanto più precoce possibile nella scelta del farmaco appropriato e delle

modalità di somministrazione (orale o parenterale, a seconda delle condizioni cliniche del paziente) occorre tenere in debito anche il luogo nel quale l'infezione è stata contratta, data la diffusione della farmacoresistenza, a volte anche nei confronti di più sostanze teoricamente efficaci, di *P. falciparum*, resistenza che ormai è presente in quasi tutto l'areale di distribuzione di tale plasmodio e che recentemente è stata segnalata anche per *Plasmodium vivax* nei confronti delle 4-aminochinoline in Oceania ed alcuni Paesi asiatici. I farmaci a nostra disposizione per il trattamento della malaria possono essere raggruppati in tre grandi categorie: chinolinici e farmaci correlati, gruppo che comprende chinino, chinidina, cloroquina, meflochina, alofantrina, e primachina; antifolici-antifolinici che comprendono pirimetamina, proguanile, trimetoprim e e sulfamidici da soli o in combinazione tra loro; derivati dell'artemisinina come artemisinina, artesunate. Oltre questi farmaci per così dire "maggiori" anche alcuni antibiotici come tetracicline in primo luogo, ma anche macrolidi o chinoloni, sono dotati di effetto antimalarico, sia pur se la loro azione è più lenta per cui vengono utilizzati in combinazione con i farmaci "maggiori". Occorre inoltre tenere ben presente che di tutti questi composti solamente l'artemisinina espleta la sua azione più rapida a nostra disposizione, mentre tutti gli altri agiscono da schizonticidi, cioè sulle forme asexuate in divisione. Ciò per conseguenza porta alla necessità che l'effetto terapeutico, cioè una concentrazione plasmatica efficace di farmaco, in un individuo non immune, quindi alla sua prima infezione o anche in occasione di successive infezioni intercalate da tempo tra loro perdurando lo stato di semi-immunità per un periodo limitato di tempo, duri almeno una settimana in quanto, come è noto, nei primi giorni di acuzie i cicli parassitari non sono ancora allineati per cui non tutti i parassiti presenti in circolo raggiungono nel medesimo tempo lo stadio di schizonte, aggredibile dai medicinali e generalmente è buona norma mantenere adatte concentrazioni plasmatiche per la durata di almeno tre cicli schizogonici (sei giorni nel caso della terzana) per ottenere la clearance parassitaria. Diverso è il caso dell'individuo semi immune nel quale lo stato immunitario collabora alla rimozione dei parassiti dal circolo, fatto che può comportare l'adozione di cicli terapeutici più brevi, od anche il superamento di resistenze che avrebbero comportato l'inefficacia di alcuni farmaci se utilizzati in pazienti non immuni.

Farmaci chinolinici

4-aminochinoline, 8-aminochinoline

La cloroquina, una 4-aminochinolina, è stato per lunghissimi anni il farmaco principe nel trattamento della malaria. Assomma infatti molte delle caratteristiche ideali per un farmaco antimalarico: l'eliminazione totale del farmaco è di circa 1-2 mesi per cui la sua concentrazione plasmatica dipende più dalla sua distribuzione tissutale che dalla eliminazione, è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale o parenterale, i metaboliti principali mostrano azione antimalarica sovrapponibile a quelli della sostanza madre, si concentra nei globuli rossi rispetto al plasma. Purtroppo la comparsa della resistenza e la sua rapida diffusione in moltissime zone hanno fatto sì che questo farmaco, pur se tutt'ora utilissimo, passi per così dire in secondo piano nella terapia della malaria. La resistenza sembra essere dovuta principalmente alla capacità del plasmodio di ridurre la concentrazione del farmaco nei suoi vacuoli acidi ove viene scomposta l'emoglobina di cui il plasmodio si nutre. In pratica il plasmodio resistente, con mutazioni successive, ciascuna conferendo un basso grado di resistenza che però sono in grado di sommarsi tra loro, riesce a mettere in atto un meccanismo attivo che lo rende in grado di pompare al di fuori di questi vacuoli il medicamento per cui questi non raggiunge più una concentrazione idonea all'espletamento della sua attività. L'osservazione di diversi gradi di resistenza ha portato alla classificazione di questa in tre gradi: RI, RII ed RIII in base alla sua intensità, definite in base all'efficacia clinica per cui avremo nel caso di RI una supposta scomparsa dei parassiti dal circolo (al di sotto del livello osservabile mediante striscio e goccia spessa) insieme alla sintomatologia clinica nel giro di una settimana dall'inizio del trattamento, seguita da una ripresa della parassitemia e quindi dei sintomi entro 28 giorni, nel caso di RII una significativa diminuzione, ma non un azzeramento, della parassitemia nel corso del trattamento e nel caso di RIII nessun o scarso effetto sull'entità della parassitemia (resistenza totale).

Ad oggi comunque resta in assoluto il farmaco di prima scelta nel trattamento della malaria dovuta a plasmodi sensibili come *P. ovale*, *P. vivax* (con l'eccezione di alcuni casi, come detto, provenienti dall'Oceania e segnatamente dalla Nuova Guinea), *P. malariae* e *P. falciparum* sensibile.

Agisce come schizonticida ematico; la dose iniziale per il trattamento è di 10mg/base/Kg (senza superare i 600mg di base), seguita dopo sei ore da una dose di 5mg/base/Kg (senza superare i 300mg di base) più una dose di 5mg/base/Kg (senza superare i 300mg

di base) nei successivi due giorni. La cloroquina è usualmente ben tollerata, da proscrivere comunque è la somministrazione per via intramuscolare, specie nei bambini, dato che si possono verificare dei picchi di assorbimento che portano a concentrazioni plasmatiche tossiche che esitano in severe ipotensioni ed aritmie cardiache con morte improvvisa. Da ciò ne consegue che l'eventuale trattamento per via parenterale, imposto dalle condizioni cliniche del paziente, in caso di vomito incoercibile o di coma cerebrale, deve essere condotto per via venosa, con stretto monitoraggio della velocità di infusione; in pratica è buona norma somministrare il farmaco diluito in soluzione fisiologica nell'arco di un'ora circa al dosaggio di 6 mg/base/Kg (massimo 300 mg/base/Kg) ogni 8 ore fino ad una dose totale di 25 mg/Kg/base in totale. Solamente negli adulti è praticabile la via intramuscolare, ricorrendo però a dosi inferiori e più ravvicinate come ad esempio 3,5 mg/base/Kg ogni 6 ore o 2,5 mg/base/kg ogni 4 ore, fino al raggiungimento della dose massima totale. Il diazepam rappresenta l'antidoto specifico in caso di sovradosaggio.

La primachina, una 8-aminochinolina, è l'unico farmaco a nostra disposizione che risulti attivo nei confronti degli ipnozoiti epatici, in grado quindi di prevenire le recidive da *P. vivax*, è anche attivo nei confronti dei gametociti di *P. falciparum*. È purtroppo non commercializzato in Italia. È un farmaco ben assorbito dopo somministrazione orale alla dose nell'adulto di 15 mg/base/die per 14 giorni (0,3 mg/ Base/Kg/die nel bambino, sempre per 14 giorni). È comunque indispensabile far precedere la somministrazione dal dosaggio della glucosio-6-fosfato deidrogenasi ematica in quanto individui con carenza geneticamente predeterminata di tale enzima (favici) a seguito della somministrazione possono sviluppare una crisi emolitica anche grave. In caso di carenza modesta è stato segnalato l'uso della primachina alla dose di 45 mg (0,6 mg/base/Kg nel bambino) una volta alla settimana per 6 settimane senza rilevazione di effetti collaterali.

Chinolin-metanoli, Fenantren-metanoli, Chinino

La meflochina è un 4-chinolin-metanolo che mostra una alta azione schizonticida ematica; è attivo anche nei confronti di *P. falciparum* e *P. vivax* resistenti al trattamento standard con cloroquina, è disponibile però unicamente in formulazioni per uso orale. È rapidamente assorbito dopo la somministrazione e la sua eliminazione è lenta, l'emivita è di circa tre settimane. Gli eventuali effetti collaterali possono comprendere nausea, vomito, vertigini, ansietà, insonnia ed a volte si possono presentare sintomi di tipo

neurologico con allucinazioni. Inoltre è assolutamente controindicato in gravidanza, Le dosi terapeutiche nell'adulto sono di 750 mg subito, seguiti da 500 mg dopo otto ore più una terza dose di 250 mg dopo altre otto ore se il paziente supera i 60 Kg di peso corporeo; nel bambino si utilizza una dose unica di 25 mg/Kg.

L'alofantrina è un 9-fenantren metanolo, non in commercio in Italia. disponibile unicamente in formulazioni utilizzabili per via orale sia sotto forma di compresse che di sospensione pediatrica. L'assorbimento enterico è notevolmente influenzato dalla concomitanza con pasti grassi, per cui deve essere somministrata a stomaco vuoto, onde evitare possibili picchi di assorbimento. L'emivita è breve, non superando 1-3 giorni, per cui è tassativo, pena la comparsa di recrudescenze a distanza della malattia, la somministrazione di un secondo ciclo terapeutico dopo una settimana dal primo nei soggetti non immuni. È usualmente ben tollerato e soprattutto privo di effetti collaterali quali il vomito. Gli effetti collaterali descritti sono essenzialmente di tipo cardiaco e possono giungere fino alla morte improvvisa a seguito di tachiaritmie ventricolari. È sempre buona norma pertanto far precedere l'eventuale somministrazione da un elettrocardiogramma con misurazione dell'intervallo QT corretto in base alla frequenza cardiaca che, se allungato, ne controindicano l'uso. Si somministra alla dose di 500 mg (8 mg/Kg nel bambino) da ripetere ogni sei ore per tre volte. L'intero ciclo, come detto, varipetuo dopo una settimana nei pazienti non immuni.

Il chinino, ultimo rappresentante di questa classe di farmaci è per svariati motivi il farmaco principe nella terapia della malaria severa da *Plasmodium falciparum*. È disponibile sia in formulazioni orali che parenterali ed è l'unico farmaco sicuramente efficace nei confronti di plasmodi che mostrino resistenza agli usuali trattamenti antimalarici. Le vie di somministrazione da preferire sono quella orale e quella endovenosa, dal momento che la via intramuscolare è dolorosa e può provocare necrosi muscolari, anche se in vari Paesi ad endemia malarica, e specialmente in Africa, è disponibile una miscela di alcaloidi del chinino (Quinimax®) somministrabile appunto per via intramuscolare alla dose di 25 mg/Kg/die senza superare la dose di 1,5 grammi nelle 24 ore. Agisce come schizonticida ematico ed è rapidamente disponibile dopo somministrazione per qualunque via questa venga effettuata; la sua emivita è di circa 12 ore. I maggiori effetti collaterali sono compendati nel termine di "cinconismo" e comprendono nausea, vomito, prolungamento dell'intervallo QT all'elettrocardiogramma, ma soprattutto sintomi a carico del nervo acustico che si estrinsecano in tinnito, sordità reversibile con la sospensione del trattamento ed

iperfunzione delle cellule β del pancreas con conseguente iperinsulinismo ed ipoglicemia. In caso di malaria severa e comunque quando sia presente vomito, sintomo frequente in corso di malattia, va somministrato alla dose di 8,3 mg/base/Kg (senza superare i 600 mg/base/Kg) ogni 8 ore diluito in 500 ml di soluzione fisiologica, o meglio glucosata per prevenire l'ipoglicemia indotta. Molti Autori raccomandano in pazienti non immuni e previamente non trattati con chinino o meflochina una dose iniziale di carico (loading dose) di 16,7 mg/Kg, continuando poi con successivi dosaggi di 8,3 mg/Kg ogni 8 ore, controllando costantemente pressione arteriosa, glicemia ed effettuando uno stretto monitoraggio elettrocardiografico. L'infusione deve essere lenta, deve durare quattro ore onde evitare il rischio di edema polmonare possibile in caso di infusioni rapide. Nei giorni successivi, quando le condizioni del paziente permettono la praticabilità della via orale, va condotta agli stessi dosaggi fino al decimo giorno, quando può essere sospesa. Normalmente si preferisce, onde evitare effetti collaterali, specie a carico del nervo acustico, dopo una prima fase di terapia per via parenterale per permettere al

paziente di superare la fase iperacuta di malattia, sospendere il trattamento con chinino endovena per dodici ore, onde permettere una clearance plasmatica del farmaco e somministrare per os meflochina od alofantrina agli usuali dosaggi terapeutici. La sospensione per il periodo indicato si rende necessaria per evitare effetti di sommazione cardiaca possibili in quanto tutti questi farmaci sono in grado di allungare il tempo di conduzione cardiaco con la possibile insorgenza di effetti collaterali anche mortali.

Da notare che se il chinino non è prontamente disponibile sia il Center for Diseases Control di Atlanta che la Food and Drug Administration americana consigliano l'immediato uso della chinidina, farmaco analogo al chinino ed usualmente utilizzato come antiaritmico, alla dose iniziale di 10 mg/base/Kg in un'ora, continuando con 0.02 mg/base/Kg/ora sotto monitoraggio elettrocardiografico ritenendo più pericoloso per il paziente l'eventuale attesa per il reperimento del chinino.

Farmaci antifolici-antifolinici

La pirimetamina è una biguanide che agisce come inibitore della deidrolotoreduttasi. Viene utilizzato nella terapia in combinazione con sulfamidici a lunga emivita come sulfametopirazina o sulfadossina (Metakelfin®, Fansidar®) permettendo di attuare un blocco sequenziale della via metabolica mettendo in atto un antagonismo competitivo sulla deidropteroato-sintetasi (il sulfamidico) che porta alla

sintesi di acido folico, e successivamente (la pirimetamina) interferendo sulla deidrofolato-reduttasi che trasforma l'acido folico in folinico. Purtroppo la grande diffusione delle resistenze, alla cui base vi sarebbero meccanismi di amplificazione genica o l'utilizzo di vie metaboliche alternative che rendono capace il plasmodio di superare l'impasse metabolica causata da questi farmaci, ha portato ad una notevole diminuzione dell'importanza di questi farmaci nella terapia della malaria e non ne è più consigliato l'uso neanche in profilassi, anche per la possibilità di insorgenza di fenomeni allergici, anche gravi e spesso mortali, come sindrome di Stevens Johnson. Il grado di resistenza manifestato risulta essere il più delle volte di tipo RII. Vengono comunque somministrati, sia il Fansidar® (compresse o fiale contenenti sulfadoxina mg500 e pirimetamina mg25) che il Metake]fin<!!l (disponibile solamente in compresse contenenti sulfametopirazina mg500 e pirimetamina mg25) alla dose, in unica soluzione, nell'adulto di 2 compresse (se il peso corporeo è minore di 70 Kg) o di tre compresse (se il peso corporeo è maggiore di 70 Kg) e nel bambino alla dose di 25 mg/Kg, sempre in dose unica e riferiti al sulfamidico.

Il proguanile è disponibile unicamente in formulazione per somministrazione orale, è in effetti un profarmaco dal momento che viene trasformato in cicloguanile, metabolita attivo. E' un inibitore della deidrofolato-reduttasi che mostra molto raramente effetti collaterali che si possono compendiarne la comparsa di ulcerazioni orali e a volte perdita di capelli. E' utilizzato unicamente a scopo profilattico, spesso in combinazione con la cloroquina.

Artemisinina e composti correlati

L'artemisinina è un sesquiterpene lattone estratto da *Artemisia annua*, nota in Cina come Qinghao ed il cui estratto viene chiamato in quel Paese Qinghaosu usato nella medicina tradizionale cinese da più di 2000 anni. E' il farmaco più recente entrato nell'uso comune, unitamente ai suoi derivati artemeter (un metiletere solubile in sostanze lipidiche) e l'artesunate (un emisuccinato idrosolubile). Come già accennato è la classe di farmaci antimalarici che possiede la più alta rapidità di azione, agendo anche nei confronti dei trofozoiti e non soltanto sugli schizonti. Questo pregio è però bilanciato dal fatto di possedere una emivita molto breve misurabile in minuti per l'artesunate idrosolubile e in ore per l'artemeter. Questa caratteristica rende ragione della facilità con la quale possono essere osservate recrudescenze e rende consigliabile il loro uso in

combinazione, o in terapia sequenziale, con altri farmaci antimalarici dotati di più lunga emivita o con anti- biotici che esplicano anche effetti antimalarici. L'artemisinina è disponibile in compresse o in supposte (Cotecxin® compresse 60 mg) da somministrarsi nell'adulto alla dose di 120 mg il primo giorno, 60 mg/die per i successivi 4-6 giorni, e nel bambino 2 mg/Kg il primo giorno seguita da 1 mg/Kg/die per i successivi 4-6 giorni. L'artesunate è disponibile in compresse da 50 mg, o, come acido artesunico, in fiale iniettabili con bicarbonato di sodio al 5%. Viene somministrato per via orale alla dose di 4 mg/Kg il primo giorno, 2 mg/Kg il secondo ed il terzo giorno, 1 mg/ Kg dal quarto al settimo giorno; per via parenterale (intramuscolare od endovenosa) si utilizzano dosi di 2,4 mg/Kg come somministrazione iniziale per proseguire con 1,2 mg/Kg dopo 12, 24 ore e quindi giornalieri fino alla possibilità di passaggio alla via orale. L'artemeter viene presentato in compresse o in fiale per esclusivo uso intramuscolare, dal momento che il solvente del farmaco è costituito da olio di arachidi o di cocco (Artenam® compresse 50 mg o fiale 100 mg, Paluther® fiale 80 mg). E' utilizzato, sia per via orale che intramuscolare, nell'adulto alla dose iniziale di 300 mg seguita da 100 mg/die per 4-7 giorni. Nel corso di trattamento con artemisinina e suoi derivati sono state osservate elevazioni delle transaminasi, regredibili alla sospensione del medicamento e sono state descritti bradicardia dovuta ad aumento del tempo di conduzione atrio- ventricolare ed a volte diarrea, dolori addominali e tinnito. Purtroppo nessuno dei farmaci appartenenti a questa classe è attualmente in commercio in Italia.

Farmaci antibatterici che esplicano azione antimalarica

Numerosi antibatterici sono in grado di esplicare azione antimalarica, sia pur se in grado minore rispetto ai farmaci finora trattati. Così le tetracicline, i chinolonici e macrolidi si sono dimostrati attivi alle usuali dosi impiegate. Essi tuttavia, data la lenta azione schizonticida posseduta, vengono comunemente utilizzati in associazione ai comuni antimalarici, tenendo presente che tetracicline e chinolonici sono controindicati nel bambino e nelle donne in gravidanza.

Scelta del farmaco, della via di somministrazione ed eventuali interazioni farmacologiche tra antimalarici.

Il paziente affetto da malaria dovrebbe ovviamente essere ospedalizzato, anche in considerazione del fatto che la malaria da *Plasmodium falciparum* può presentarsi in forma grave e che tali forme si possono manifestare nel giro di poche ore facendo precipitare quadri clinici che inizialmente non suscitavano allarme terapeutico. Se ci si trova di fronte ad una malaria causata da *Plasmodium vivax* (tranne i casi di provenienza dall'Oceania che possono mostrare farmacoresistenza), *Plasmodium ovale* e *Plasmodium falciparum* sensibile (ovvero provenienti da aree geografiche ove non sia riportata farmacoresistenza) certamente il medicamento di prima scelta è la cloroquina alle dosi usuali, seguita, previo dosaggio della glucosio-6-fosfato deidrogenasi, dalla primachina onde eradicare la riserva epatica responsabile di eventuali recidive a distanza.

In caso di vomito che ovviamente rende impercorribile la via orale, o peggio in presenza di indici di "allarme clinico" che possono preludere o indicano che ci si trova di fronte ad una malaria grave da *P. falciparum* si impone la somministrazione del chinino alle dosi indicate per via parenterale, non essendo disponibile l'artemisinina o i suoi derivati iniettabili in Italia che per i prossimi anni sembrano rappresentare il medicinale di primo impiego in caso di malaria severa, dosi parenterali da mantenere fino a che le condizioni cliniche del paziente non consentano la praticabilità della via orale. Condizioni di "allarme clinico" sono rappresentate dalla presenza di un'alta parassitemia (>5 % dei globuli rossi parassitati), da una concentrazione di emoglobina inferiore a 7 g% da disordini della coagulazione, da una elevazione della creatinemia superiore a tre volte la norma, da una importante iperbilirubinemia o ipertansaminasemia, dalla presenza di emoglobinuria o contrazione della diuresi che può preludere all'anuria, ma soprattutto dalla presenza di coma, manifestazioni di tipo epilettico, frequenti nei bambini e da trattare con la usuale terapia a base di benzodiazepine o barbiturici, da segni e sintomi premonitori o manifesti di una sindrome da distress respiratorio acuto.

Tutte queste considerazioni impongono uno stretto controllo clinico del paziente con eventuale dialisi peritoneale od extracorporea od assistenza respiratoria, quando necessario. Come detto, e non appena possibile, la via di somministrazione deve essere la via orale. Nella usuale pratica clinica, dopo una fase iniziale di trattamento con chinino per via parenterale ed appena le condizioni cliniche lo permettano, è buona norma sospendere l'infusione del farmaco per dodici ore e procedere ad un trattamento a dosi

terapeutiche con meflochina od alofantrina. La sospensione si rende necessaria dal momento che altrimenti vi può essere una interazione farmacologica tra questi medicinali che si può manifestare sul cuore con l'interruzione di blocchi atrio ventricolari, agendo tutti questi farmaci sulla conducibilità cardiaca. Così è buona norma evitare, come detto, farmaci somministrabili unicamente per via orale, come la meflochina, in pazienti che presentino vomito. Infatti se questo sintomo si presenta dopo la somministrazione, che è comunque buona norma far precedere dalla somministrazione di farmaci antiemetici come la metoclopramide, vi è la possibilità dell'insorgenza di effetti collaterali cardiaci, data anche la lunga emivita di questo farmaco a seguito della successiva somministrazione di chinino per e.v. imposta dal vomito.

Naturalmente vanno messi in atto tutte quelle misure collaterali e sintomatiche di supporto terapeutico necessarie, come la somministrazione di antipiretici, di antiemetici o supporti rianimatori che si rendessero necessari. Un cenno particolare merita il coma malarico, nel corso del quale è controindicato l'uso dei cortisonici o del mannitolo che si sono dimostrati inefficaci od anche capaci di prolungare lo stato comatoso. Dibattuto è invece l'uso dell'eparina nel corso di sindrome emocoagulativa quando manifeste. A tale proposito occorre ricordare che la piastrinopenia in corso di malaria da *P. falciparum* è comunemente osservabile, piastrinopenia che regredisce spontaneamente dopo la scomparsa della parassitemia. Un cenno a parte merita il trattamento della malaria in gravidanza. In questa particolare condizione fisiologica e specie nel secondo e terzo trimestre vi è più probabilità di sviluppare una malaria severa in cui sono frequenti nella madre sindromi da distress respiratorio acuto accompagnate da morte fetale e/o parto pretermo. I farmaci antimalarici, e segnatamente il chinino a dispetto della sua possibile azione ossitocica o la cloroquina, quando utilizzabile data la resistenza probabile, devono essere somministrati a dose piena e quanto più precocemente possibile. Nel corso di gravidanza vanno evitati alofantrina, associazioni sulfamidici-pirimetamina (nel primo trimestre in particolare, data l'azione teratogena dei sulfamidici) e tetracicline, mentre per quanto riguarda la meflochina i dati a disposizione sono ancora troppo scarsi per poter pronunciare un giudizio definitivo sulla sua sicurezza: infatti se da un lato la casa produttrice stessa ne consiglia l'uso in gravidanza solo in caso di necessità, alcune segnalazioni da parte del CDC di Atlanta ammetterebbero il suo possibile utilizzo sicuro in tale condizione.

La malaria nei bambini, infine, determina sempre allarme clinico, rappresentando

comunemente il primo episodio malarico, quindi in un individuo non immune, esposto al rischio di presentare una forma severa. Non bisogna dimenticare, infatti, che nei Paesi di endemia la più alta mortalità per malaria colpisce le prime età, in occasione della prima infezione. E frequente la possibile insorgenza di convulsioni che vanno trattate in modo usuale, ma in assoluto occorre considerare la malaria nel bambino come una forma grave o potenzialmente tale, da trattare quanto più precocemente possibile, tenendo presente che farmaci come tetracicline o chinolonici sono assolutamente controindicati in età pediatrica e che l'alofantrina non deve essere somministrata in pazienti al di sotto dei 26 Kg di peso corporeo, sebbene ne sia ammesso l'uso (farmaco con licenza extra UE) nei bambini con peso dai 10 Kg in su, e la meflochina in individui al di sotto dei 15 Kg di peso.

	Sale (mg)	Base (mg)
Clorochina solfato	204	150
Clorochina difosfato	242	150
Clorochina HCl	184	150
Chinino solfato	363	300
Chinino bisolfato	508	300
Chinino 2HCl	366	300
Chinino solfato	217	200
Primachina fosfato	26	15

Tabella1 - Equivalenza sale-base dei più comuni farmaci antimalarici

Profilassi della malaria

È invalso l'uso di parlare di profilassi della malaria, ma occorre puntualizzare che in effetti si tratta di una soppressione, non di una vera e propria profilassi. Con quest'ultimo termine, infatti, si indica il modo attraverso il quale si evita di contrarre la malattia; in effetti nel caso della malaria vengono utilizzati dei farmaci che non agiscono sulle forme che compiono il loro ciclo nel fegato, con la significativa eccezione del proguanile che è in grado di agire anche sulle forme epatiche, esplicano la loro attività, eliminandole, solamente sulle forme che si trovano nel sangue e quindi intraeritrocitarie, dal momento che sono tutti schizonticidi ematici, espletando la loro vera azione sopprimendo i sintomi della malattia, quindi unicamente eliminando le fasi del ciclo biologico responsabili della febbre e di tutta la sintomatologia correlata. Ne discende, quindi, che la prima parte del ciclo, intraepatico, i plasmodi lo compiono e lo portano a termine ugualmente, si stia o non si stia seguendo una regolare profilassi, solo quando

questo ha termine, cioè quando i plasmodi passano alla seconda parte del ciclo, quello intraeritrocitario, i farmaci assunti entrano in azione. Questo, come prima cosa, porta ad un elementare ragionamento in base alla conoscenza del ciclo biologico dei plasmodi malarici: nessun tipo di profilassi riuscirà mai a evitare le recidive di *Plasmodium vivax*, che persistendo nel fegato sotto forma di ipnozoiti, potrà passare nel sangue come seconda ondata emergente dal fegato anche mesi dopo il rientro, quindi quando la profilassi farmacologica che viene proseguita fino ad un mese dopo il rientro, sarà scomparsa dal circolo, non potendo evitare la comparsa della sintomatologia clinica. A tale proposito occorre ribadire che comunque, e questa misura ha veramente lo scopo di profilassi causale, cioè in grado di evitare di contrarre la malattia, è necessario l'uso di repellenti, di zanzariere e di tende impregnate di insetticidi piretroidi: in una parola attuare quelle misure di carattere meccanico che evitano di essere punti da zanzare del Genere *Anopheles* vettrici della malattia. Da sconsigliare e da proscrivere perché del tutto inefficaci come repellenti nei confronti delle zanzare in genere è l'uso di apparecchi emittenti ultrasuoni.

Altra considerazione importante da rimarcare riguarda la farmacocinetica dei farmaci utilizzabili in profilassi. Ovviamente un medicinale utilizzabile a tale scopo, oltre ad essere sicuramente efficace, deve possedere una lunga emivita, possibilmente di alcuni o più giorni, potendo così consentire somministrazioni giornaliere o meglio settimanali. Giudicando secondo questa ottica ovviamente non sono utilizzabili a scopo profilattico farmaci come l'artemisinina e i suoi derivati o l'alofantrina o il chinino, che possiedono una emivita troppo breve per poter essere utili in tale prospettiva. Ne discende che la scelta dei farmaci utilizzabili si restringe automaticamente alle associazioni sulfamidici-pirimetamina, che tuttavia non vengono più consigliate a scopo profilattico, alla cloroquina, al proguanile, alla meflochina e, in determinati casi particolari alle tetracicline. Quando utilizzare e come utilizzare tali farmaci? La prima risposta a tale riguardo necessariamente deve tenere conto delle aree geografiche in cui è presente la resistenza farmacologica di *Plasmodium falciparum*, la seconda considerazione riguarda la possibile insorgenza di effetti collaterali, la terza considerazione riguarda la durata del soggiorno, dal momento che ben diversi sono i problemi insiti nel consigliare una adeguata, efficace e sicura, per quanto riguarda i possibili effetti collaterali, profilassi se ci si trova di fronte ad un turista che normalmente va incontro ad un breve soggiorno in area endemica o ad un lavoratore che, oltre a sperimentare un soggiorno più lungo, spesso va incontro a maggiori occasioni di contagio, ed infine in quali località dei Paesi

ad endemia malarica si intende soggiornare, in quanto occorre tenere in debita considerazione sia l'altezza orografica sia l'eventuale soggiorno unicamente in grandi città.

La risposta alla prima domanda presuppone la conoscenza delle aree geografiche, che come definite dall'O.M.S. che dividono le aree di endemia in tre zone: A, B, C a seconda della presenza o meno della resistenza farmacologica ai farmaci di *P. falciparum*. Così avremo una zona A nella quale il rischio di contrarre la malattia è generalmente basso e stagionale, generalmente le aree urbane sono libere da malaria, ma soprattutto *P. falciparum* o non è presente o non presenta resistenza ai farmaci (e segnatamente alla cloroquina). Avremo quindi una zona B in cui vi è un basso rischio di contrarre la malattia, pur se questa è presente durante tutto il corso dell'anno, la resistenza ai farmaci di *P. falciparum* è presente, ma non in alto grado: Infine abbiamo una zona C in cui il rischio di contrarre la malattia, specie in Africa ed alcune zone del bacino amazzonico, è elevato, ed è inoltre presente resistenza di *P. falciparum* ai farmaci, spesso di grado elevato. Le controindicazioni alla somministrazione dei farmaci deve tener conto dei loro possibili effetti collaterali, in una parola occorre in questo caso fare un bilancio danni/benefici per poter giungere ad un consiglio corretto. Da tenere ben presente in primo luogo che tutti i farmaci utilizzabili a scopo profilattico possono provocare fenomeni dispeptici, per cui è consigliabile, se non casi particolari che ne inficiano l'assorbimento, come con le tetracicline, la somministrazione a stomaco pieno. Passando a descrivere le controindicazioni alla somministrazione dei vari presidi a disposizione avremo che la cloroquina è controindicata nei soggetti affetti da psoriasi, per la sua azione fotosensibilizzante, ma soprattutto nei soggetti affetti da patologia oculare e segnatamente retinica (quindi anche nei soggetti affetti da forte miopia, dato che questa condizione può essere un fattore predisponente al distacco retinico) poiché è un medicinale che ha una grande affinità per tessuti contenenti melanina, pigmento di cui è ricca la retina, fatto che può portare a depositi retinici di farmaco. Da tenere comunque ben presente che tale rischio può verificarsi dopo una assunzione complessiva di farmaco superiore ai 100 grammi ed è noto che tale effetto collaterale è stato descritto nella terapia di alcune connettiviti trattate con cloroquina, dal momento che, a seconda delle dosi utilizzate nella profilassi della malaria, questo valore di 100 grammi mi si raggiunge dopo circa 3 anni e mezzo o dopo più di sei anni. È buona norma comunque evitarne l'uso in pazienti portatori delle patologie oculari menzionate e, in coloro che ne fanno uso per lunghi periodi di tempo, eseguire almeno una volta l'anno una visita

oculistica con esame del fondo dell'occhio.

Il proguanile non ha effetti collaterali degni di nota, tuttavia in individui allergici al medicinale possono comparire ulcerazioni orali che recedono con la sospensione del trattamento.

Per quanto riguarda la meflochina occorre considerare in primo luogo che la Casa produttrice non ne consiglia l'uso per un periodo superiore alle 12 settimane, anche se recentemente alcune segnalazioni giunte dal CDC di Atlanta ne affermano l'uso sicuro e privo di effetti collaterali anche per periodi di due anni. Gli effetti collaterali più frequenti risultano in dolori addominali con eventuale comparsa di diarrea generalmente nel giorno dell'assunzione del farmaco, che si somministra in profilassi a dosaggi settimanali, ma sono stati descritti anche manifestazioni a carico del sistema nervoso centrale come insonnia, depressione, fino ad arrivare anche ad effetti di tipo psicotico con la possibile comparsa di allucinazioni. Così il farmaco è in prima istanza controindicato nei pazienti con storia clinica di depressione, insonnia o che fanno uso di medicinali attivi sul sistema nervoso centrale, in primo luogo antidepressivi, ma anche benzodiazepine, che anzi possono aggravare una insonnia causata dal farmaco. Questo è inoltre controindicato in pazienti che assumono farmaci cardioattivi e segnatamente beta-bloccanti, calcio antagonisti antiaritmici in grado di deprimere la conduzione atrioventricolare ed anche digitalici, per la possibile insorgenza di effetti di sommazione sulla conducibilità dell'impulso responsabile della contrazione cardiaca. Altra controindicazione, almeno fino a quando non saranno disponibili dati più confortanti in tale senso, è la gravidanza per cui è sempre buona norma consigliare l'adozione, per quanto riguarda le donne in età fertile, di idonei mezzi anticoncezionali almeno fino a tre mesi dopo la sospensione del medicamento, data la lunga emivita del farmaco. Le tetracicline sono ovviamente controindicate in gravidanza e nell'età pediatrica. Numerosi studi sono stati condotti sulla frequenza della comparsa di effetti collaterali nel corso di profilassi antimalarica ed alcuni hanno evidenziato una sostanziale sovrapponibilità dell'incidenza di disturbi conseguenti alla somministrazione dell'uno o dell'altro farmaco a nostra disposizione, sebbene altri abbiano più o meno messo l'accento sulla maggiore frequenza di disturbi di tipo neurologico connessi alla somministrazione di meflochina. Da tutto quanto esposto ne consegue che gli schemi terapeutici, una volta deciso di somministrare una profilassi antimalarica sono i seguenti (dopo aver tenuto presenti le controindicazioni dei singoli farmaci utilizzabili): in zona A la cloroquina alla dose di 300 mg di base a settimana (5 mg/Kg/settimana nell'uso

pediatrico) o il proguanile alla dose di 200 mg/die (3 mg/Kg/die nell'uso pediatrico) sono sufficienti. In zona B è indicata l'associazione cloroquina + proguanile con le stesse modalità di somministrazione esposte in precedenza. In alcune zone dove è riportata resistenza di grado medio-elevato di *P. falciparum* ai farmaci è tuttavia consigliabile raddoppiare le dosi di cloroquina settimana, cioè somministrare nell'adulto 600 mg di base a settimana (due dosi da 300 mg in giornate diverse ed equidistanti nel corso della settimana) e nel bambino due dosi da 5 mg/Kg di base ciascuna, onde superare eventuali resistenze di *P. falciparum*. A tale proposito recentemente è stato commercializzato un farmaco in Francia, il Savarine®, che in una unica compressa contiene 100 mg di cloroquina base e 200 mg di proguanile, da prendere giornalmente. Ciò evita la somministrazione di due farmaci distinti, ma porta il dosaggio della cloroquina nell'adulto a 700 mg di base per settimana. Qualunque tipo di profilassi venga prescritta questa va iniziata nella settimana precedente l'ingresso in area di endemia malarica e terminata 4 settimane dopo l'uscita da questa. La somministrazione nella settimana precedente l'ingresso in area di endemia va effettuata per due ordini di motivi: il primo è che occorre aver assunto una dose prima dell'ingresso in zona malarica, il secondo è per controllare che non vi siano effetti collaterali di qualunque genere e poter così eventualmente cambiare il regime profilattico prescritto. Tutto quanto esposto vale ovviamente per soggiorni medi, come possono essere quelli turistici, che generalmente non superano i due mesi di permanenza in area endemica. Ben diverso è il discorso quando si devono recare in aree malariche particolari soggetti come possono essere i lavoratori che normalmente hanno periodi di permanenza più duraturi nel tempo e che soprattutto, in ragione dell'attività svolta, generalmente vanno incontro a viaggi estremamente ravvicinati tra loro. In questo ambito ovviamente occorre considerare in primo luogo i piloti di linea aerea, od alcuni operatori commerciali che frequentemente si recano nelle capitali o nei principali scali aeroportuali dei Paesi a rischio di malaria che, soggiornando generalmente nelle grandi città o nei principali località sono esposti a minori pericoli di contagio ed a periodi brevi, sia pur se ravvicinati nel tempo, più volte nel corso dello stesso mese o dell'anno, in zona endemica. In questi casi è improponibile una chemioprolifassi che dovrebbe essere logicamente effettuata per periodi estremamente prolungati di tempo, dal momento che coloro che esplicano tale attività spesso non farebbero in tempo a sospendere una eventuale profilassi, che deve durare 4 settimane dopo il rientro, per doverne iniziare un'altra in vista della successiva destinazione. In questi casi è consigliabile rendere edotti i soggetti dell'eventuale

pericolo di contrarre la malattia, raccomandando di eseguire prontamente uno striscio ed una goccia spessa se dovesse comparire febbre, in una parola consigliando semplicemente di trattare immediatamente una eventuale febbre malarica che si dovesse presentare, evitando quelle perdite di tempo prezioso tra l'inizio della sintomatologia e l'instaurazione di una adeguata terapia che possono portare nelle forme da *P. falciparum* alla comparsa di quelle forme severe che possono mettere anche in pericolo la vita del paziente.

Nel caso di lavoratori che debbano fermarsi in zone endemiche per malaria per un lungo periodo di tempo (superiore comunque all'anno) è buona norma prescrivere una profilassi con cloroquina e proguanile (rispettandone comunque le controindicazioni) per i primi sei mesi di permanenza, comprendendo comunque in questi sei mesi la prima stagione piovosa ed il periodo immediatamente successivo (nel quale si verifica l'acme della trasmissione, dal momento che il vettore è presente alla massima concentrazione) onde poter far superare una eventuale prima-infezione che normalmente risulta essere la più pericolosa nel soggetto non semi-immune e quindi non protetto, nella convinzione che comunque una prima-infezione avvenga conferendo un certo grado di immunità che possa mettere al riparo il soggetto da forme severe sempre possibili.

In un recente studio sulla profilassi antimalarica da parte di militari italiani negli anni passati impiegati in Somalia e Mozambico per periodi variabili da 4 a 6 mesi ed effettuata con la combinazione cloroquina + proguanile o con meflochina si è messa in evidenza la "compliance" e la tollerabilità dei due regimi profilattici considerando la meflochina in somministrazione settimanale il farmaco di elezione in soggetti sani impiegati in aree ad alto rischio di malaria da *P. falciparum* clorochino-resistente, anche per periodi prolungati di tempo.

Con tali considerazioni è sempre bene avvertire il soggetto che alla prima comparsa di febbre è assolutamente necessario consultare il medico, eseguire uno striscio ed una goccia spessa per evidenziare eventuali plasmodi malarici presenti nel sangue e quindi giungere alla somministrazione di una immediata terapia. Da ciò ne consegue che in tali casi, specie se il soggetto non può prontamente ricorrere a facilitazioni sanitarie in modo rapido è sempre bene prescrivere, e renderne edotto il paziente sulle modalità di somministrazione, di una eventuale terapia antimalarica di pronto impiego, onde evitare la possibile insorgenza di forme severe che mettano a repentaglio la vita stessa del soggetto se trattate in ritardo. In Italia attualmente l'unica terapia sicura, per via orale, rapida, reperibile in farmacia, e che quindi possa essere acquistata prima della partenza

è rappresentata dalla meflochina, da somministrare ai dosaggi terapeutici, tutto ciò almeno fino a quando non saranno posti in commercio altri farmaci sicuri, per quanto riguarda la resistenza farmacologica di *P. falciparum*, come l'alofantrina o l'artemisinina e i suoi derivati.

Bibliografia

1. Beaver P.C., Jung R.C., Cupp E.W. Clinical Parasitology. Lea & Febiger Philadelphia 1984
2. Sanguigni S., De Gregorio C.G., Cultrera R., Marangi M. Chloroquine-resistant falciparum malaria from Guinea. Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1988, 82:339
3. Sebastiani A., Sanguigni S., Aceti A., Marangu M. La terapia della malaria. Gior. Mal. Inf. Parass. - 1991, 43 (7): 596-613
4. Bianchini C., Sanguigni S., Marangi M. Malaria. Enciclopedia Medica Italiana Agg. II, Tomo II, 1999, 3477-6490
5. Severe falciparum malaria. Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2000; 94 (suppl. 1): S1/1 - S1/90
6. Manson-Bahr P.E.C., Apter F.J.C., Manson's Tropical Diseases 12th edition W.B. Saunders Co., London, 1996
7. Morbidity and Mortality Weekly Report - <http://www.cdc.gov/mmwr>
8. Emerging Infectious Diseases Journal - <http://www.cdc.gov/ncidod/eid>
9. CDC Prevention Guidelines Database- <http://aepo-xdv-www.epo.cdc.gov/wonder/PrevGuid/PrevGuid.hlm>
10. WHO Diseases Outbreak News - http://www.who.int/emc/outbreak_news/index.html