

4/9/17

**HUFFPOST**  
ITALICA ECONOMIA ESTERI CULTURE CITTADINI BLOG

**NOTIZIE**  
**Bimba di 4 anni muore di malaria in ospedale**  
"Il primo caso in trent'anni", la famiglia non sarebbe stata di recente all'estero  
(3/09/2017 16:41:23) | Aggiornato (09/09/2017 16:12:02)

**la Repubblica.it** Archivio  
Home Politica Economia/Cultura Sport Spettacoli Cultura M...  
Dal 1976 Archivio - la Repubblica.it - 2017 - 19 - 18 - La nostra copertina di 8...


**La malaria colpisce in Italia Una bimba di quattro anni muore all'ospedale di Brescia**  
di ...

**LA STAMPA ITALIA** 9/9  
SEZIONE Cerca...  
100 piccole vittorie di mafia addio ad Aldo Bozanti, il principe del "Processo del Lupo" "Stadler sempre e principalmente la società civile alla mano" Meno imprese lavoro, ma più servizio Turke


**Bimba di 4 anni muore di malaria a Brescia**

1

**MALARIA**



**Mosquitoes taking a blood meal**



2

**Malaria**

- Parassitosi provocata da protozoi intracellulari obbligati appartenenti al genere *Plasmodium* e trasmessa all'uomo dalla puntura di zanzare femmine del genere *Anopheles*
- "Mal aria" - malattia contratta in zone considerate malsane (paludi, acquitrini, ecc.)

3

**Epidemiologia**

4

## Trasmissione

- Puntura di zanzara femmina infetta del genere *Anopheles*
- Inoculazione di sangue infetto
  - » Emotrasfusioni
  - » Siringhe contaminate
- Trasmissione transplacentare
- "Malaria da aereoporto": soggetti residenti in aree indenni da malaria infettati da zanzare trasportate da aerei provenienti da zone endemiche

5

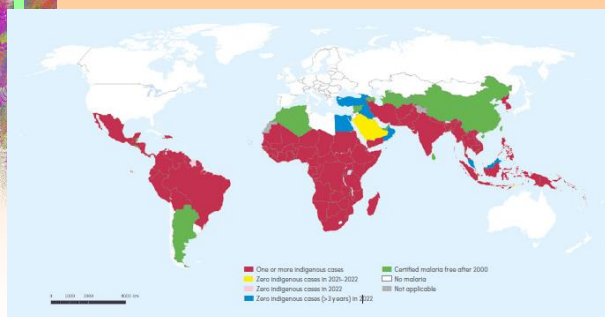
## Anopheles



- 400 specie diverse di *Anopheles*; solo 27 fungono comunemente da vettori
- Puntura: ogni 2-4 giorni, di sera e di notte
- Vivono vicino al loro luogo di nascita, ma possono essere trasportate dal vento (e da mezzi di locomozione)
- Habitat: abitazioni o zone esterne
- Depositano circa 100-200 uova sulla superficie di acque stagnanti
- Vivono 1 mese e depongono 1000 uova
- Tipica posizione obliqua rispetto al piano d'appoggio

6

## Countries with indigenous cases in 2000 and their status by 2022 (WHO)



7

## Il problema

- L'infezione ha diffusione endemica in numerose regioni tropicali e subtropicali dove costituisce una delle principali cause di mortalità
- Vivono in aree malariche (85 Paesi) circa tre miliardi di persone (40% circa dell'intera umanità)
- Nel 2022 nel mondo si sono verificati 249 milioni di casi di malaria (96% dei quali in solo 29 Paesi)
- L'incidenza dei casi di malaria si era ridotta da 81% nel 2000 a 56.8 nel 2019, ma è risalita a 58.7 nel 2020 e nel 2021, a causa della pandemia da Covid-19. Nel 2022 l'incidenza è stata 58.4%
- I decessi per malaria erano 864.000 nel 2000 ed erano scesi a 576.000 nel 2019. Nel 2020 si è osservato un aumento del 10% (631.000) e un iniziale calo nel 2021 (610.000), proseguito nel 2022 (608.000)

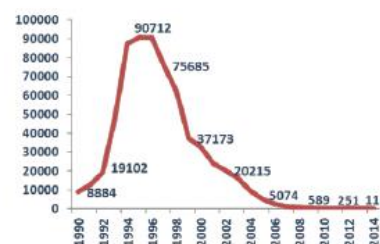
8

## Rischio di contrarre la malaria

- ❑ Variabile tra i diversi paesi ed al loro interno
- ❑ Più alto in Africa
- ❑ La maggior parte delle aree urbane sono sicure, eccetto in Africa e India
- ❑ Rischio aumentato alla fine della stagione delle piogge
- ❑ In genere la malaria è presente solo sotto i 1500 metri di altitudine (eccezionalmente fino a 3000 metri)

9

## Casi di malaria autoctona in Europa



10



World Health Organization  
REGIONAL OFFICE FOR EUROPE

Media centre > From over 90 000 cases to zero in two decades: the European Region is malaria free

Copenhagen, 20 April 2016

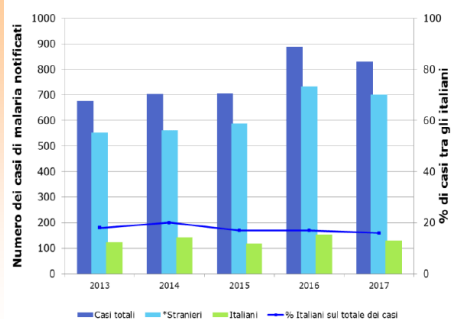
The European Region is the first in the world to have achieved interruption of indigenous malaria transmission. The number of indigenous malaria cases dropped from 90 712 in 1995 to zero cases in 2015. Ahead of World Malaria Day 2016, WHO announces that the European Region hit its 2015 target to wipe out malaria, thus contributing to the global goal to "End malaria for good". Key partners funded malaria elimination efforts in European countries substantially.

"This is a major milestone in Europe's public health history and in the efforts to eliminate malaria globally. I applaud this achievement as the result of strong political commitment from European leaders with WHO support", says Dr Zuzanna Jakab, WHO Regional Director for Europe. "This is not only the time to celebrate our success but is also the opportunity to firmly maintain the malaria-free status we have laboriously attained. Until malaria is eradicated globally, people travelling to and from malaria-endemic countries can import the disease to Europe, and we have to keep up the good work to prevent its reintroduction".

For media inquiries, please contact:  
Ombasa Saleh  
Communications Officer  
Communicable Diseases and Health  
Security  
WHO Regional Office for Europe  
UN City, Marmorvej 51  
2150 Copenhagen Ø, Denmark  
Tel.: +45 4333 6837  
Email: o.saleh@who.int

11

## Italia - Andamento dei casi 2013-17

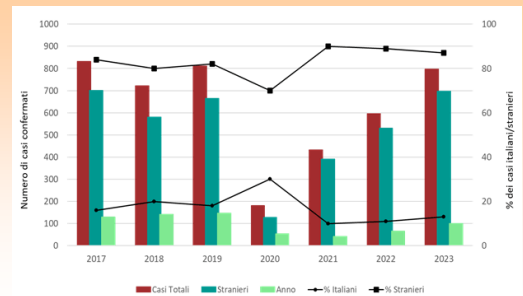


12

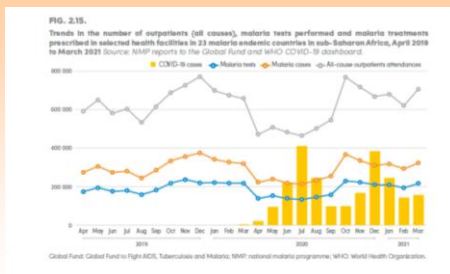
## Situazione in Italia

- Nel 1970 l'OMS dichiara l'Italia libera dalla malaria
- Nel 2017 poco più di 800 casi
- Il 17% in italiani di ritorno da un viaggio
  - » 41% per lavoro
  - » 22% per turismo
  - » 21% per volontariato/missione religiosa
- Tra gli stranieri l'81% dei casi erano immigrati residenti in Italia e tornati nel paese di origine in visita (Visiting Relatives and Friends, VRFs)
- *P. falciparum* è la specie predominante (80%), seguita da *P. vivax* (13%), *P. ovale* (5%), *P. malariae* (2%)
- Il 92% dei casi sono dal continente africano, il 7% da quello asiatico
- I decessi sono stati in totale cinque, dovuti ad infezioni da *P. falciparum* acquisite in Africa

## Casi di malaria in Italia dal 2017 al 2023



## Malaria e Covid-19




## Eziologia

## Tassonomia

- » Phylum - Apicomplexa (Sporozoa)
- » Classe - Haemosporidea (Sporozoea)
- » Ordine - Haemosporidia
- » Genere - Plasmodium

17

## Specie di plasmodio

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>❑ <i>Plasmodium falciparum</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>» terzana maligna (cerebrale)</li> </ul> </li> <li>❑ <i>Plasmodium vivax</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>» terzana</li> </ul> </li> <li>❑ <i>Plasmodium ovale</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>» terzana</li> </ul> </li> <li>❑ <i>Plasmodium malariae</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>» quartana</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Frequente e grave</li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Rara e lieve</li> </ul> |
|---|--|

18

## *P. knowlesi*

- ❑ Nuovo plasmodio emergente
- ❑ Identificato per la prima volta nel 1931 nella scimmia del genere *Macaca fascicularis*
- ❑ Diffuso soprattutto in Asia e in particolar modo in Malesia (tra il 2000 e il 2011, 881 casi)
- ❑ L'infezione da *P. knowlesi* nei paesi occidentali è stata descritta in casi di viaggiatori che tornavano dal Sud-est Asiatico
- ❑ Le caratteristiche morfologiche sono simili a *P. malariae* ma il ciclo è molto più rapido (quotidiano)
- ❑ Se la parassitemia è molto elevata può essere fatale
- ❑ La diagnosi viene fatta mediante PCR
- ❑ Sensibile alla cloroquina

19

## Ciclo biologico

- ❑ Fase asessuata o schizogonica: UOMO
- ❑ Fase sessuata o sporogonica: ANOFELE

20

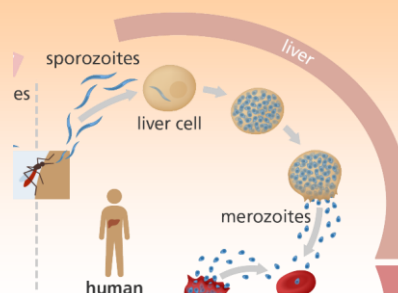
## Fase asessuata

### □ Ciclo schizogonico eso-eritrocitario

- » Inoculazione **sporozoiti** presenti nella saliva della zanzara
- » Passaggio nel sangue periferico: 30'
- » **Fegato (schizogonia tissutale)**
  - Durata diversa a seconda delle specie
  - I parassiti si replicano per divisione nucleare con aumento di volume e formazione dello **schizonte eso-eritrocitario**
  - Maturazione schizonte e liberazione in circolo dei **merozoiti** eso-eritrocitari uninucleati
  - *P. vivax* e *P. ovale*: 50% dei parassiti esoeritrocitari rimane quiescente (ipnozoiti) con recidive a distanza di anni

21

## Ciclo schizogonico eso-eritrocitario



22

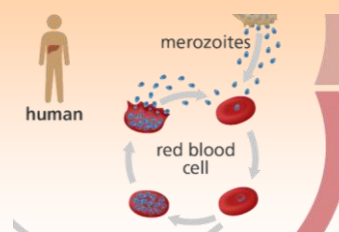
## Fase asessuata

### □ Ciclo schizogonico eritrocitario

- » Penetrazione dei merozoiti negli eritrociti più giovani (30 sec)
- » Trasformazione in **trofozoita** (elemento anulare, anello a castone, 2-3 mm, citoplasma basofilo vacuolato)
- » Aumento di volume del trofozoita (divisioni nucleari)
- » Trasformazione in **schizonte** multinucleato eritrocitario
- » Maturazione schizonte (eritrocita ricco di emozina o pigmento malarico)
- » Segmentazione citoplasmatica e formazione **merozoiti** eritrocitari
- » Rottura emazie ed invasione del torrente circolatorio da parte dei merozoiti
- » Ripetizione cicli schizogonici eritrocitari

23

## Ciclo schizogonico eritrocitario



24

## Cicli di schizogonia eritrocitaria

- Sviluppo parassitario sincrono
  - » Febbre periodica
    - ogni 48 ore
      - *P. vivax*
      - *P. ovale*
      - *P. falciparum*
    - ogni 72 ore
      - *P. malariae*
- Sviluppo parassitario asincrono
  - » Assenza di periodicità della febbre

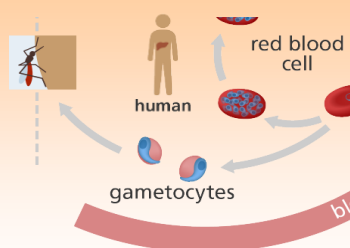
25

## Fase asessuata Sviluppo gametociti

- Alcuni merozoiti evolvono in:
  - » forme sessuali maschili: **microgametociti**
  - » forme sessuali femminili: **macrogametociti**
- I gametociti sono gli unici stadi di sviluppo infettanti per le zanzare

26

## Sviluppo gametociti



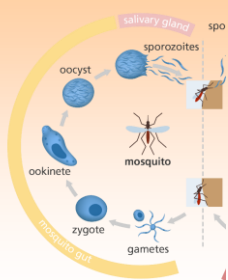
27

## Fase sessuata o sporogonica (anofele)

- Puntura
  - » Distruzione merozoiti e schizonti
  - » Trasformazione gametociti in gameti
  - » Microgamete + macrogamete = zigote
  - » Trasformazione zigote in oocinete (18-24 h)
  - » Maturazione oocinete in oocisti (stomaco zanzara)
  - » Divisione nucleare e formazione sporozoiti che raggiungono le ghiandole salivari

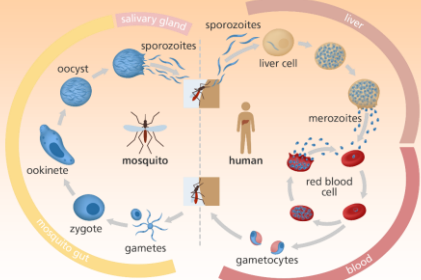
28

Fase sessuata

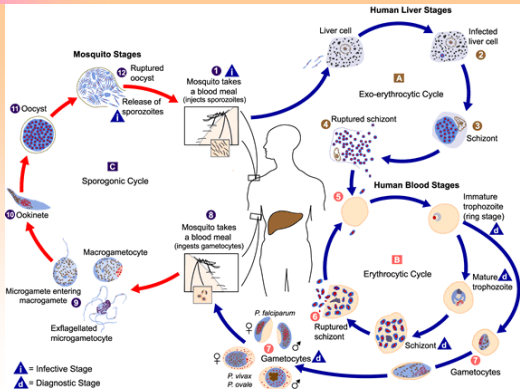


29

Ciclo completo



30



31

Patogenesi

32

# Patogenesi

- ❑ Schizogonia tissutale e gametogenesi: asintomatiche
- ❑ Schizogonia eritrocitaria: sintomi clinici
- ❑ Febbre
  - » lisi dei globuli rossi
  - » immissione in circolo di citochine (TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-6)
- ❑ Iperattività sistema macrofagico con rimozione del pigmento malarico ed epatosplenomegalia
- ❑ Lisi globuli rossi: iperbilirubinemia ed anemia
- ❑ Fenomeni di CID nella forma perniziosa

Sezione di tessuto cerebrale



A microscopic image of a brain tissue section, likely stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows various cellular structures, including large, pale, rounded cells (likely neurons or glial cells) and smaller, darker, more densely stained cells (likely nuclei or smaller cell types). The overall appearance is characteristic of a histological section of brain tissue.

**MAJOR CELL INTERACTIONS IN FALCIPARUM MALARIA**

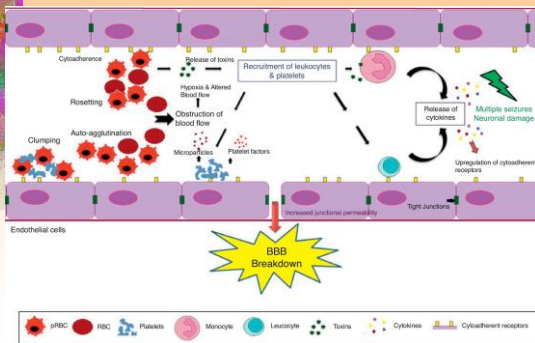
Important steps in pathogenesis of falciparum malaria

The diagram illustrates the progression of *Plasmodium falciparum* infection through various host cells and tissues:

- Skin:** Sporozoites enter the body.
- Blood:** Sporozoites invade hepatocytes and Kupfer cells.
- Hepatocyte:** Sporozoites develop into merozoites.
- Kupfer cell:** Sporozoites can also infect these cells.
- Blood:** Merozoites circulate and invade red blood cells.
- Red Blood Cell (RBC) Cycle:**
  - Invasion:** Merozoites enter the RBC.
  - Merzoite:** The parasite develops within the RBC.
  - Glycophorin:** Involved in the invasion process.
  - Exoerythrocytic schizont:** The parasite matures.
  - Ring form:** The parasite develops into a ring shape.
  - Schizont:** The parasite reaches maturity.
  - Rosette formation:** Multiple infected RBCs form a rosette.
  - Trophozoite:** The parasite develops into a trophozoite.
  - PIEMP-1:** Parasitoid Exposed Membrane Protein-1, involved in cytoadherence.
  - Rupture and 'toxin' release:** The RBC ruptures, releasing the parasite and toxins.
  - Release of TNF- $\alpha$  and other cytokines:** The rupture triggers the release of inflammatory mediators.
- Endothelial cell:** The parasite can adhere to endothelial cells via PIEMP-1 and other factors, leading to sequestration.
- Cytoadherence:** The final stage where the parasite adheres to the endothelium.

9

## Patogenesi della malaria cerebrale



37

## Malaria da *P. falciparum*

### Replicazione plasmodi nei capillari viscerali

- ❑ Anossia
- ❑ Agglutinazione emazie e lisi
- ❑ Liberazione sostanze attive
- ❑ Vasodilatazione capillari
- ❑ Rallentamento del circolo
- ❑ Aumento permeabilità vasale
- ❑ Trasudazione di liquidi
- ❑ Edema
- ❑ Formazione di microtrombi e CID
- ❑ Fenomeni autoimmunitari

38

## R.it Cronaca

Home Politica Economia Sport Spettacoli Tecnologia Motori

### Bimba morta per malaria, autopsia conferma: "Uccisa da complicanza cerebrale"

Dagli esami arriva la versione ufficiale: il decesso è stato causato da encefalopatia malarica. La Procura di Trento dà il nulla osta per la sepoltura. Nell'ospedale di Portogruaro e al Santa Chiara sono al lavoro gli ispettori inviati dal ministero

Lo legge dopo

07 settembre 2017

39

## Resistenza naturale ed immunità

- ❑ Fattori cellulari che impediscono lo sviluppo del parassita
  - » Protezione naturale: emoglobinopatie ed enzimopatie
  - » Emazie di emogruppo Duffy-negative non sono parassitate da *P. vivax* (assenza di recettori specifici)
  - » Presenza di emoglobina S: ostacolo alla sopravvivenza dei plasmodi
- ❑ Stato di "premunizione": effetto protettivo parziale dell'immunità acquisita che si manifesta dopo numerose reinfezioni (parassitemia asintomatica o paucisintomatica)

40

## Clinica

Il quadro ematico

41

## *Plasmodium falciparum*

- Provoca la febbre terzana maligna
- Infezione potenzialmente letale
- **Ciclo eso-eritrocitario:** 5-7 giorni
- Assenza di stadi latenti
- Persistenza di forme eritrocitarie in circolo
- **Ciclo schizogonico eritrocitario:** 48 ore (coinvolge i globuli rossi di qualsiasi età)
- Moltiplicazione nei capillari viscerali

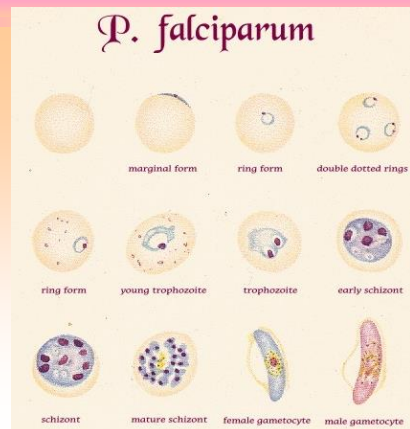
42

## *Plasmodium falciparum*

- **Parassitemia:** circa 20.000/microL
- Prevalente presenza nel sangue periferico di trofozoiti e/o gametociti
- **Trofozoiti giovani:** aspetto di anello a castone
- **Gametociti:** falciformi, banana, sigaro
- **Emazie parassitate**
  - » Non modificano la forma
  - » Talvolta presentano le macchie di Maurer (rosa scuro)
  - » Possono essere parassitate da più di un trofozoita

43

## *P. falciparum*



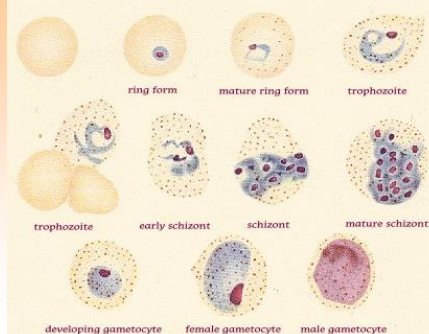
44

### *Plasmodium vivax*

- ❑ Provoca la febbre terzana benigna
- ❑ Ciclo **eso-eritrocitario**: 6-8 giorni ma anche mesi
- ❑ Forme latenti nel fegato (ipnozoiti): recidive anche 3-4 anni dopo
- ❑ Ciclo schizogonico eritrocitario: 42-48 ore
- ❑ Parassitemia: circa 10.000/microL
- ❑ Trofozoita: uninucleato anulare
- ❑ Schizonte giovane: aspetto ameboide
- ❑ Schizonte maturo: ovale con 12-24 merozoiti
- ❑ Gametociti: rotondeggianti
- ❑ Emazia parassitata: aumentata di dimensioni con tipiche granulazioni rosa (granuli di Schuffner)

45

### *P. vivax*



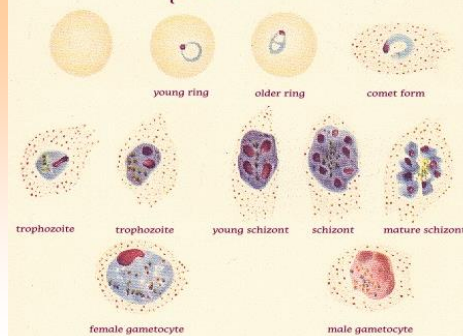
46

### *Plasmodium ovale*

- ❑ Provoca la febbre terzana benigna
- ❑ Ciclo **eso-eritrocitario**: 9 giorni ma anche mesi
- ❑ Forme latenti nel fegato: recidive a 4 anni
- ❑ Ciclo schizogonico eritrocitario: 49-50 ore
- ❑ Parassitemia: circa 9.000/microL
- ❑ Trofozoita: uninucleato anulare
- ❑ Schizonte giovane: aspetto ameboide
- ❑ Schizonte maturo: ovale con 6-16 merozoiti
- ❑ Gametociti: rotondeggianti
- ❑ Emazia parassitata: aumentata di dimensioni con tipiche granulazioni color porpora (granuli di James)

47

### *P. ovale*

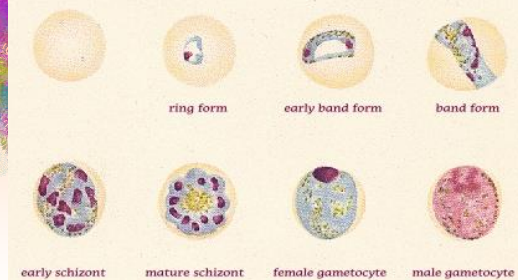


48

## Plasmodium malariae

- Provoca la febbre quartana
- Ciclo eso-eritrocitario: 12-16 giorni ma anche mesi
- Assenza di forme latenti nel fegato
- Ciclo schizogonico eritrocitario: 72 ore
- Parassitemia: <6.000/microL
- Trofozoita: anulare, unico/globulo rosso
- Schizonte giovane: disposto a banda trasversale
- Schizonte maturo: rosetta con 6-12 merozoiti
- Gametociti: piccoli e rotondeggianti
- Emazia parassitata: diminuita di dimensioni con granuli di Ziemann

## P. malariae



## Clinica

### La sintomatologia

## Plasmodium vivax

- Periodo d'incubazione: 12-17 giorni
- Accesso primario
  - » febbre elevata (TC 40°C): continua, remittente, irregolare
  - » cefalea intensa, malessere, rachialgie
  - » vomito, diarrea, herpes labiale
- Attacco malarico (dopo 5-7 giorni)
  - » esordio: brusco; durata: 8-12 ore
    - I STADIO (freddo): brividi scuotenti, labbra cianotiche, ipotensione, aumento della TC
    - II STADIO (calore): cessano i brividi, TC 40°C, volto acceso, cute asciutta, artromialgie, astenia, disturbi gastrointestinali, tachicardia, ipotensione ortostatica
    - III STADIO (sudorazione): profuse sudorazioni, entro 2-4 h scomparsa della febbre

### *Plasmodium vivax*

- Febbre: terzana benigna (ogni 48 ore)
- Esami di laboratorio
  - » anemia normo o ipocromica
  - » macrocitosi, anisocitosi
  - » modesta neutropenia
  - » reticolociti normali
- I casi non trattati evolvono spontaneamente verso la guarigione in alcuni mesi
- Nel 60% dei casi non trattati o trattati in modo inadeguato, gli ipnozoiti nel fegato provocano la recidiva

53

### *Plasmodium vivax*

- Sintomatologia delle recidive
  - » simile all'accesso primario
  - » episodi accessuali sempre meno gravi per l'intervento delle difese immunitarie
- Evoluzione benigna
- Decorso più impegnativo nei bambini

54

### *Plasmodium ovale*

- Simile alla malaria da *P. vivax*
- Forma più benigna
- **Periodo d'incubazione:** 16-18 giorni o mesi
- Accesso primario: attenuato o assente
- Accessi di riviviscenza schizogonica
  - » periodicità terzana
- Recidive a lungo termine
  - » poco frequenti: 18 mesi-4 anni

55

### *Plasmodium malariae*

- **Incubazione:** 18-40 giorni o alcuni mesi
- Accesso primario: modesto
- **Accessi febbrili:** ogni 72 ore (quartana)
- Recrudescenze
  - » anche dopo 30-50 anni
  - » dovute alla persistenza dei parassiti nel sangue
  - » più frequente negli splenectomizzati
  - » provocate dalle continue variazioni antigeniche del parassita
- Glomerulonefrite proliferativa

56

## Plasmodium falciparum

- **Periodo d'incubazione:** 9-14 giorni
- **Accesso primario non complicato**
- **Accessi febbrili:**
  - » febbre (TC 39-40°C)
    - terzana semplice: febbre ogni 48 ore
    - terzana doppia: febbre ogni 24 ore
    - continua, remittente, irregolare
  - » cefalea, profondo malessere
  - » vomito, dolori addominali, diarrea
  - » epatomegalia e splenomegalia (in fase più avanzata)
  - » evoluzione
    - terapia efficace: risoluzione in pochi giorni
    - malati con immunità specifica: guarigione spontanea
    - individui non immuni: malaria perniziosa o maligna

57

## Plasmodium falciparum

- **Accesso pernizioso**
  - » esordio
    - graduale
    - brusco
  - » compromissione del sensorio (malaria cerebrale)
  - » stato di coma, convulsioni
  - » agitazione psico-motoria
  - » turbe del comportamento
- **Colpisce**
  - » soggetti non immuni
  - » immigrati in zone endemiche
  - » bambini autoctoni tra i 4 mesi e i 4 anni
  - » residenti senza stato di premunizione

58

## Plasmodium falciparum

- » **Esame obiettivo**
  - ipotonia generalizzata o ipertonia permanente
  - abolizione dei riflessi osteo-tendinei
  - segno di Babinski
  - segni meningei
  - febbre continua (TC 40-41°C)
  - epatomegalia
  - tachicardia
  - ittero
- » **Complicazioni**
  - insufficienza renale acuta (50-60%)
  - insufficienza respiratoria (5-10%)
  - disidratazione, shock
  - ipoglicemia (5-10%)

59

## Plasmodium falciparum

- **Esami di laboratorio**
  - » anemia normo-ipocromica, piastrinopenia
    - ipertransaminasemia, iperbilirubinemia
    - alterazione dei fattori plasmatici della coagulazione
- **Rischio di malaria perniziosa**
  - » parassitemia >5%
  - » emoglobina <7 gr/dl
  - » glicemia <40 mg/dl
  - » alterato equilibrio elettrolitico
- **Accesso pernizioso**
  - » non trattato: decesso entro 3-4 giorni
  - » trattato: mortalità del 15-20%

60

### Bambini non immuni

- Sintomatologia atipica
  - » diarrea, febbre
  - » anoressia
  - » vomito, sete
  - » cefalea, convulsioni
- In zona endemica, l'incidenza della malaria è elevata tra il 3-4° mese di vita, quando cessa la protezione conferita dagli anticorpi materni

61

### Malaria in gravidanza

- La malaria è più frequente nelle gravide rispetto alla popolazione generale
- La gravidanza aggrava l'evoluzione della malattia specialmente in donne non immuni, primigravide
- Caratteristiche cliniche atipiche probabilmente a causa dei fisiologici cambiamenti in corso di gravidanza
- La parassitemia tende ad essere fino a 10 volte più alta e le complicazioni sono più frequenti
- La mortalità è doppia rispetto a quella della restante popolazione

62

### Malaria in gravidanza - Danni fetali

- Fattori favorenti danni a carico del feto
  - » Febbre elevata
  - » Insufficienza placentare
  - » Ipoglicemia
  - » Anemia
- Nelle aree endemiche per malaria il 20-40% dei neonati presentano basso peso alla nascita
- La mortalità prenatale e neonatale varia tra il 15 e il 70%

63

### Malaria post-trasfusionale o da inoculazione

- Siringhe
- Aghi contaminati

#### Infezioni miste

- Africa
  - » *P. falciparum* + *P. ovale* o *P. malariae*
- Asia
  - » *P. falciparum* + *P. vivax*

64

## Diagnosi

65

## Fine di una leggenda



- Fausto Coppi, campionissimo di ciclismo, morì il 2 gennaio 1960 per malaria contratta durante un viaggio in Alto Volta e non diagnosticata in tempo, che gli stroncò la vita a soli 41 anni

66

## Diagnosi

- Dato epidemiologico di soggiorno in zona endemica ("Unde venis"?)
- Talvolta incubazione >30-40 gg
- Prima settimana: febbre aperiodica
- Recidive possono verificarsi anni dopo l'episodio iniziale
- Malaria da *P. falciparum*: emergenza medica - "grande mimo"

67

## Segni e sintomi indicativi di malaria perniciose

- | □ Clinici                  | □ Laboratoristici      |
|----------------------------|------------------------|
| » Prostrazione             | » Anemia grave         |
| » Alterazione del sensorio | » Ipoglicemia          |
| » Distress respiratorio    | » Acidosi              |
| » Convulsioni              | » Insufficienza renale |
| » Shock                    | » Iperlattatemia       |
| » Edema polmonare          | » Iperparassitemia     |
| » Emorragie                | » Emoglobinuria        |
| » Ittero                   |                        |

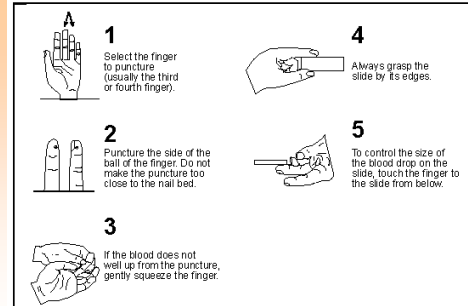
68

## Diagnosi

- ❑ Dimostrazione del parassita nel sangue periferico
- ❑ Prelievo:
  - » prima della somministrazione di chemioterapici
  - » alcune ore dopo l'acme dell'accesso febbrile
- ❑ Striscio sottile su vetrino
- ❑ Goccia spessa: maggiore sensibilità
- ❑ Metodica di colorazione abituale: **Giemsa**
- ❑ Necessità di esaminare più strisci prima di poter escludere l'infezione

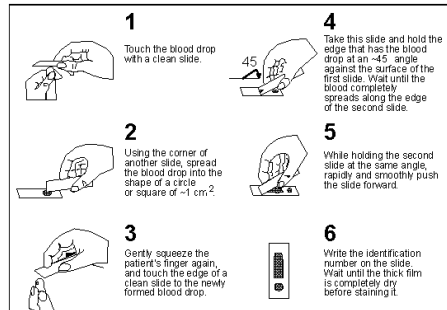
69

FIGURE A-1. Blood collection for thin or thick blood film



70

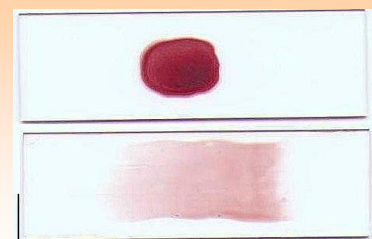
FIGURE A-2. Preparation of a thin and thick blood film on the same slide



71

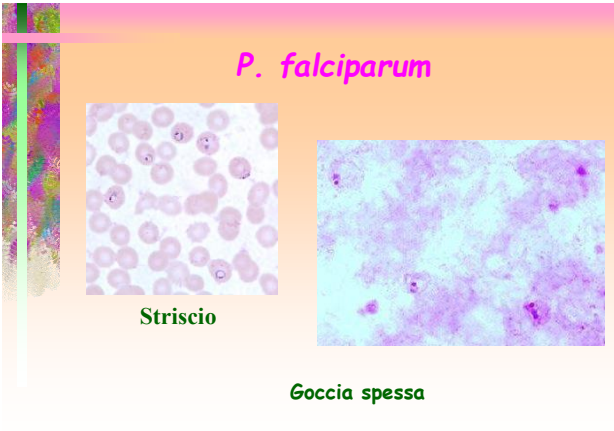
## Ricerca dei parassiti malarici

### Goccia spessa

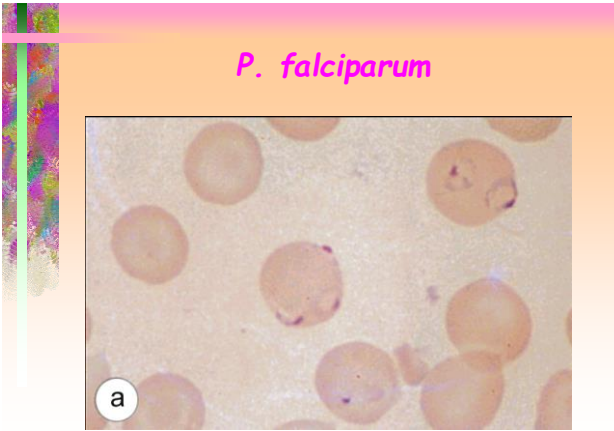


### Striscio periferico

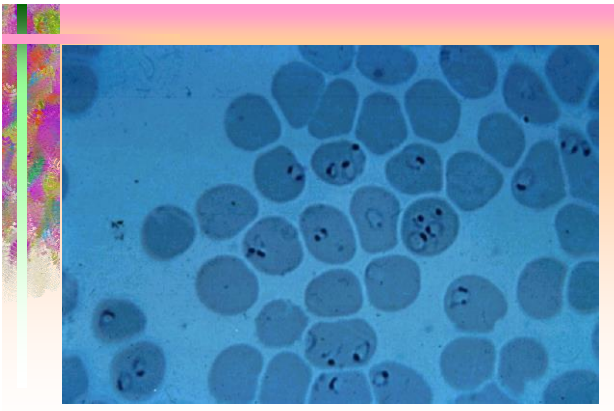
72



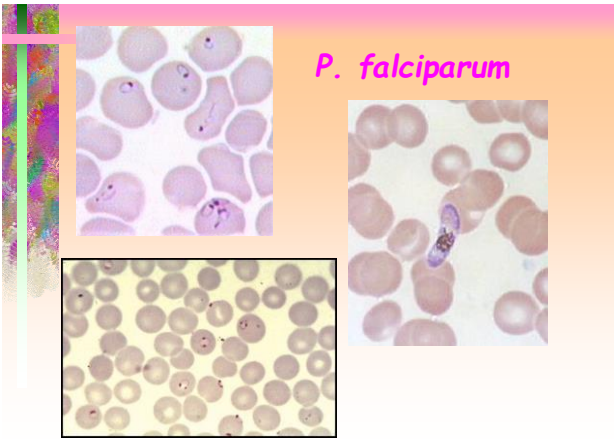
73



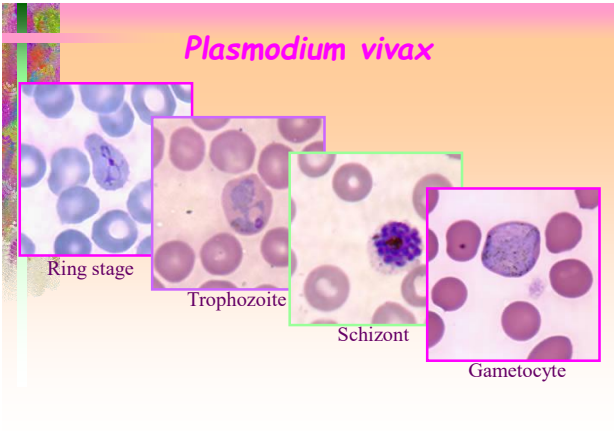
74



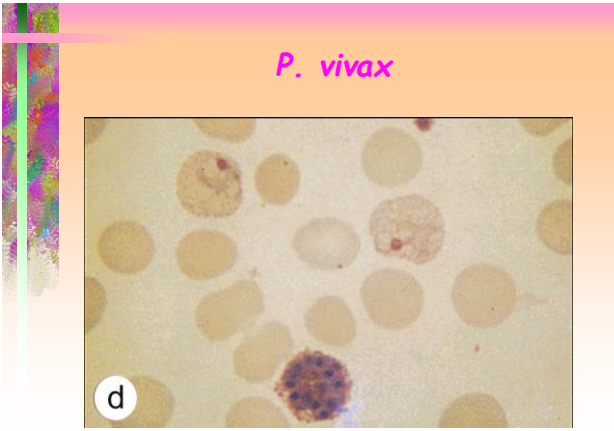
75



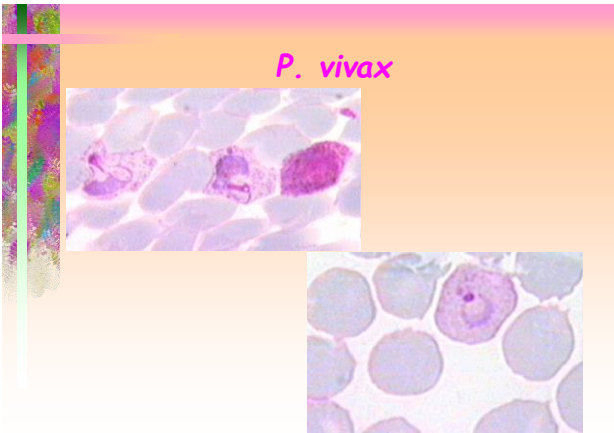
76



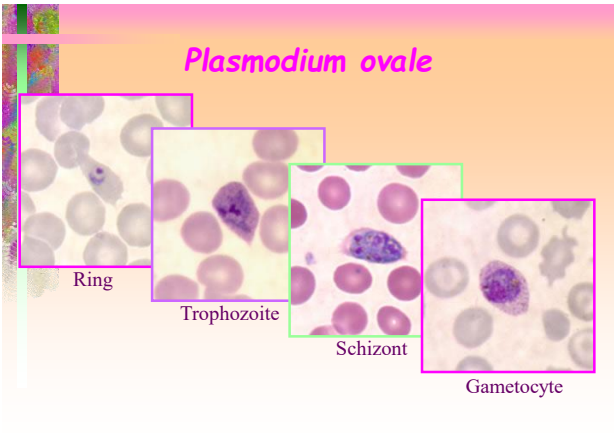
77



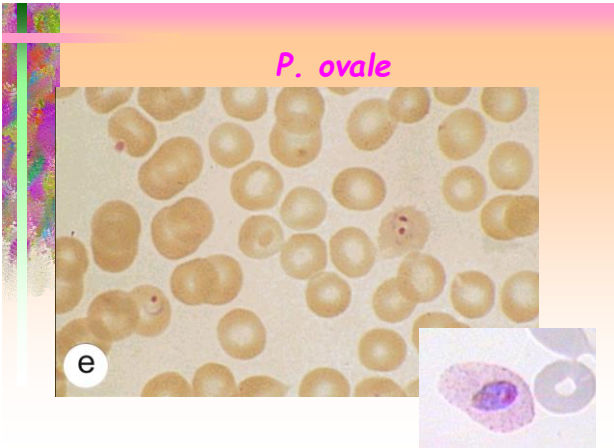
78



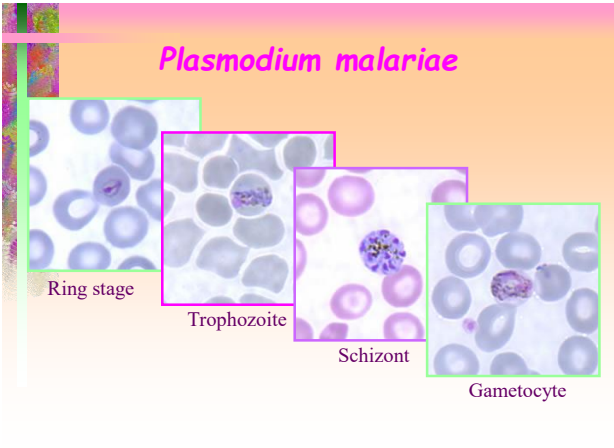
79



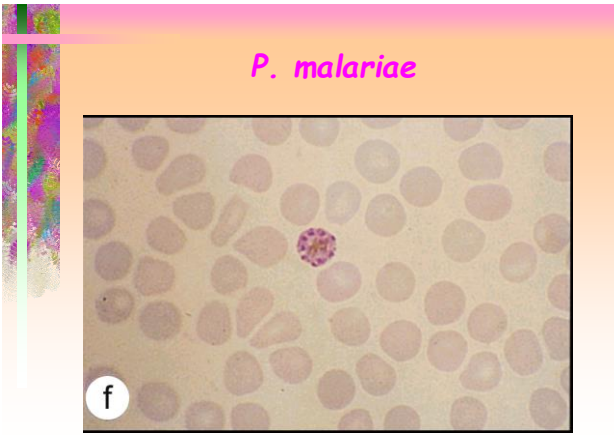
80



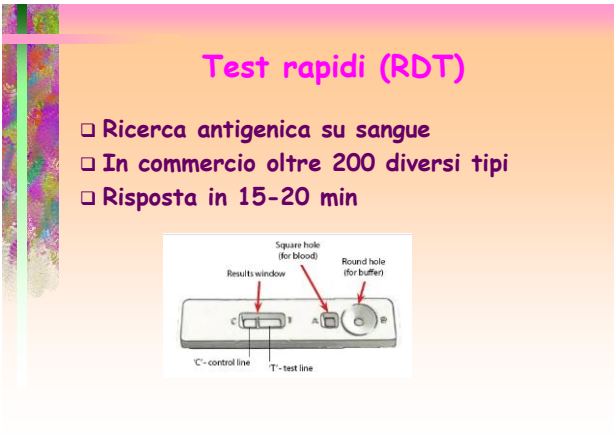
81



82



83



84

## Terapia

85

## Farmaci ieri e oggi

- Il primo trattamento efficace per la malaria è stato l'utilizzo della corteccia di **Cinchona**, albero che cresce nel Perù contenente chinino
  - » I padri gesuiti, avendone appreso le proprietà curative dagli indigeni, nel 1640 introdussero questa pratica in Europa
- » Solo nel 1820 dalla corteccia dell'albero stato estratto e isolato il principio attivo in forma pura, un alcaloide che fu denominato **chinino** dai chimici francesi Pierre Joseph Pelletier e Joseph Bienaimé Caventou
- Nel 1972 dall'antica tradizione medica cinese nasce un prodotto completamente nuovo:
  - » **qinghaosu** (artemisina)



86

## Terapia

- **Schizonticidi ematici**
  - » Derivati chinolinici (chinino, cloroquina, alofrantina, meflochina)
  - » Tetracicline e fluorochinoloni
  - » Associazione sulfadiazina-pirimetamina
  - » Associazione atovaquone/proguanil
  - » Derivati della *Artemisia annua* (artemisina)
- **Schizonticidi tissutali**
  - » Primachina (testare prima per G6PD)

87

## Antimalarici

- **Chinino**: è ancora utilizzato nella malaria grave
- **Derivati del chinino**:
  - » **Cloroquina**: economico, facilmente disponibile, efficace e non tossico, attualmente diffusa la resistenza
  - » **Meflochina**: successore della cloroquina, ma più costoso
  - » **Amodiaquina**: derivato della cloroquina, usato in associazione all'artemisina
- **Artemisina e derivati**: in associazione a un altro antimalarico sono dotati di notevole rapidità di azione: ad ogni passaggio nel sangue riducono la parassitemia di 104 volte
- **Tetracicline e fluorochinoloni**: utilizzati in associazione a chinino nelle forme gravi o ad artemisina
- **Sulfadiazina-pirimetamina**: farmaco di seconda linea nei casi resistenti alla cloroquina; utilizzato in profilassi

88

### Principali effetti collaterali degli antimalarici

- ❑ **Cloroquina:** disturbi gastrointestinali, cefalea, vertigini, disturbi del visus, insonnia e prurito
- ❑ **Meflochina:** rari sintomi psichiatrici (ansia, paranoia, depressione, allucinazioni, psicosi)
- ❑ **Doxiciclina:** disturbi gastrointestinali, fotosensibilità, esofagite; controindicata in gravidanza, allattamento e in bambini <8 anni
- ❑ **Atovaquone/proguanil:** dolori addominali, nausea, vomito, cefalea; controindicato in bambini <11 kg, gravidanza, allattamento ed in pazienti con insufficienza renale
- ❑ **Derivati artemisina:** generalmente ben tollerati, ipersensibilità, lievi disturbi gastrointestinali, neutropenia

89

### Malaria da *P. falciparum* non complicata

- ❑ La terapia deve essere di combinazione con due farmaci antimalarici con differente meccanismo d'azione e deve contenere un derivato dell'artemisina
- ❑ La durata della terapia deve essere di almeno tre giorni
- ❑ L'artemisina non può essere usata in monoterapia per il possibile sviluppo di resistenze
- ❑ Può essere considerato l'uso della primachina (0.25 mg/kg) come farmaco gametocida in aggiunta alla normale terapia

90

### Malaria da *P. falciparum* non complicata

- ❑ **Prima linea:**
  - » Artemetere/lumefantrina (20/120 mg) 2 cp/die x 3 gg (le prime due dosi a 8 h di distanza)
  - » Artesunato 4 mg/kg + amodiachina 10 mg/kg per os x 3 gg
  - » Artesunato 4 mg/kg + meflochina 25 mg/kg per os x 3 gg
  - » Artesunato 4 mg/kg x 3 gg + sulfadoxina-pirimetamina 25/1.25 mg/kg in unica dose per os
  - » Diidroartemisina 4 mg/kg + piperachina 18 mg/kg in unica dose x 3 gg
- ❑ **Seconda linea:**
  - » Artemetere 2 mg/kg/die o chinino 10 mg/kg x 3/die in associazione con tetracicline (4 mg/kg x 4/die) o doxiciclina (3.5 mg/kg/die) o clindamicina (10 mg/kg x 2/die) x 7 gg per os

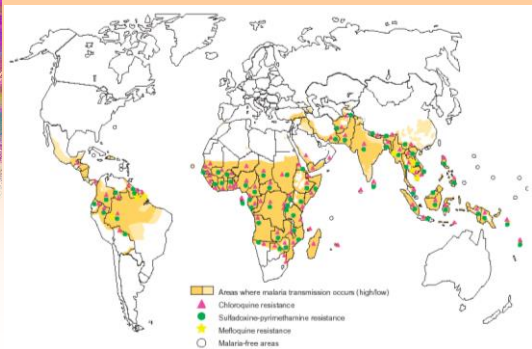
91

### Malaria severa da *P. falciparum*

- ❑ È un'emergenza medica e necessita di terapia parenterale
- ❑ **Artesunato** 4 mg/kg ev o im al t0, t12 e t24 poi una volta/die fino alla negativizzazione della parassitemia
- ❑ Qualora non fosse disponibile l'artemisina:
  - » **chinino** 20 mg/kg ev subito poi 10 mg/kg ogni 8 ore fino alla negativizzazione della parassitemia
- ❑ Importante la terapia di supporto per le complicanze (coma, ipoglicemia, anemia severa, IRA, edema polmonare ...)

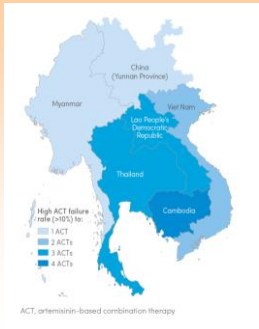
92

Clorochino-resistenza di *P. falciparum*



93

Comparsa di resistenza ai regimi contenenti artemisina (ACT)



- 5 Paesi nella regione Mekong:
- » Cambogia
  - » Laos
  - » Myanmar
  - » Tailandia
  - » Viet Nam

94

Increasing Prevalence of Artemisinin-Resistant HRP2-Negative Malaria in Eritrea

Selam Mihreteab, B.Sc., Lucien Platon, M.Sc., Araia Berhane, M.D., Barbara H. Stokes, Ph.D., Marian Warsame, M.D., Pascal Campagne, Ph.D., Alexis Criscuolo, Ph.D., Laurence Ma, B.S., Nathalie Petit, B.S., Cécile Doderer-Lang, M.Sc., Eric Legrand, Ph.D., Kurt E. Ward, Ph.D., Assefash Zehaie Kassahun, M.D., Pascal Ringwald, M.D., Ph.D., David A. Fidock, Ph.D., and Didier Ménard, Pharm.D., Ph.D.

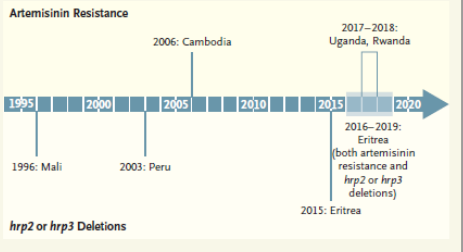
**RESULTS**  
We noted an increase in the percentage of patients with day-3 positivity from 0.4% (1 of 273) in 2016 to 1.9% (4 of 209) in 2017 and 4.2% (15 of 359) in 2019. An

Evolution of Partial Resistance to Artemisinins in Malaria Parasites in Uganda

Melissa D. Conrad, Ph.D., Victor Asua, M.Sc., Shreeya Garg, B.S., David Giesbrecht, Ph.D., Karamoko Niaré, Ph.D., Sawyer Smith, B.S., Jane F. Namuganga, M.H.S., Thomas Katairo, M.Sc., Jennifer Legac, B.S., Rebecca M. Crutale, B.S., Patrick K. Tumwebaze, M.Sc., Samuel L. Nsubya, Ph.D., Roland A. Cooper, Ph.D., Moses B. Kamya, M.B., Ch.B., Ph.D., Grant Dorsey, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Bailey, M.D., Ph.D., and Philip J. Rosenthal, M.D.

**RESULTS**  
By 2021–2022, the prevalence of parasites with validated or candidate resistance markers reached more than 20% in 11 of the 36 districts where surveillance was conducted. The Pfk13 469Y and 675V mutations were seen in far northern Uganda in 2016–2017 and increased and spread thereafter, reaching a combined prevalence of 10 to 54% across much of northern Uganda, with spread to other regions. The

95



Timeline of the Emergence of Artemisinin Resistance and *hrp2* or *hrp3* Gene Deletions in *Plasmodium falciparum*.

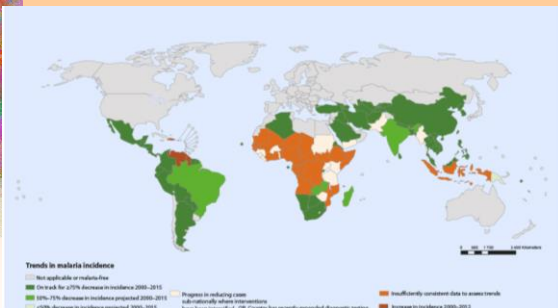
96

## Profilassi

## Notifica

- ❑ La malaria è soggetta a denuncia obbligatoria
- ❑ I vetrini con striscio di sangue e/o goccia spessa vanno allegati alla notifica e vengono inviati dal Ministero al Laboratorio di Parassitologia dell'Istituto Superiore di Sanità, per la conferma della diagnosi

## Trends nelle notifiche di malaria, 2000-2012



Dal 2000 al 2015 la lotta alla malaria ha prodotto una riduzione del 37% di incidenza, del 60% di mortalità globale e del 65% di mortalità infantile

## Profilassi

- ❑ Bonifica ambientale
- ❑ Profilassi individuale
- ❑ Chemioprolifassi
- ❑ Vaccinazione

## Bonifica ambientale

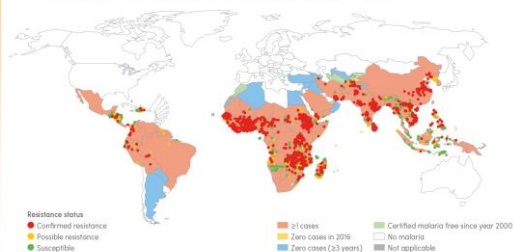
- Uso di insetticidi contro larve ed anofeli
- Molto importante nelle aree endemiche, anche se con scarsi risultati
- Problemi di resistenza
- Problemi socio-economici



101

FIG. 8.8.

Reported pyrethroid resistance status of malaria vectors measured with insecticide bioassays, 2010–2016. Data are from standard WHO insecticide susceptibility or Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bottle bioassays. Where multiple insecticide classes or types, mosquito species or time points were tested, the most recent resistance status is shown. Sources: National malaria control programme reports, African Network for Vector Resistance, Liverpool School of Tropical Medicine, Malaria Atlas Project, US President's Malaria Initiative and scientific publications



102

## Profilassi individuale

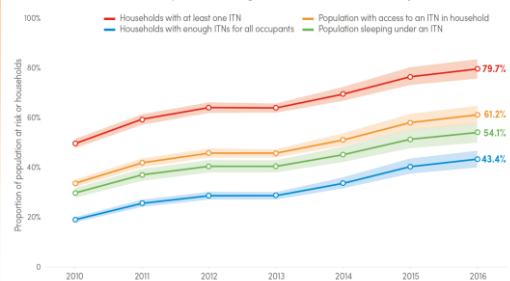


- Uso di zanzariere alle finestre, porte e letti, imbevute con insetticidi
- Indoor spraying con insetticidi residuali
- Impiego di repellenti cutanei
- Uso di indumenti che riparino la cute
- Condizionamento dell'aria: riduce la vitalità delle anofele

103

FIG. 3.1.

Proportion of population at risk with access to an ITN and sleeping under an ITN, and proportion of households with at least one ITN and enough ITNs for all occupants, sub-Saharan Africa, 2010–2016. Source: Insecticide-treated mosquito net coverage model from Malaria Atlas Project



104

### Chemioprofilassi viaggiatori Clorochina

- Attualmente quasi completamente abbandonata per la diffusione della clorochino-resistenza in *P. falciparum*
- Dove ancora utilizzabile, farmaco maneggevole e con scarsi effetti collaterali
- Dosaggio: 300 mg di prodotto base (2 cpr)/sett da 1-2 settimane prima dell'arrivo fino a 4 settimane dopo aver lasciato l'area

105

### Chemioprofilassi viaggiatori Meflochina

- Altamente efficace su *P. falciparum* e sulle altre forme di plasmodi ad eccezione di limitate aree del Sud Est Asiatico
- Dosaggio: 250 mg (1 cpr)/sett da 1 settimana prima dell'arrivo in zona endemica fino a 4 settimane dopo il termine dell'esposizione.
- Farmaco gravato dalla possibilità di effetti collaterali, alcuni lievi e con remissione spontanea (vertigini e disturbi gastrointestinali all'inizio del trattamento), altri più importanti come la presenza di disturbi neuropsichiatrici: incubi notturni, insonnia, stato di eccitazione o ansia inspiegabile, disturbi della coordinazione.

106

### Chemioprofilassi viaggiatori Atovaquone proguanil

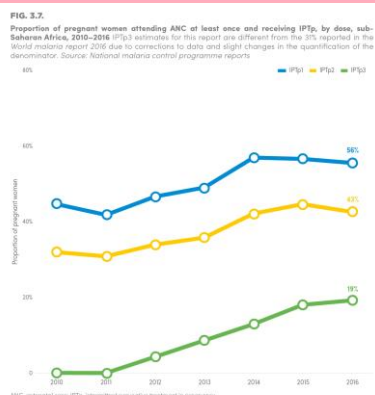
- La combinazione atovaquone/proguanil è generalmente considerata come la prima scelta, in aree del Sud Est Asiatico dove è segnalata polifarmaco-resistenza e nei casi in cui sia controindicata o non tollerata la meflochina
- E' il trattamento profilattico di prima scelta in tutte le aree del mondo ad alta diffusione di *P. falciparum* clorochino-resistente
- Dosaggio: 1 cpr/die da 24-48 ore prima dell'arrivo fino a 7 giorni dopo la partenza
- Questo schema profilattico ha mostrato la più bassa incidenza di effetti collaterali rispetto ad altri regimi

107

### Chemioprofilassi nei paesi endemici

- 3 differenti interventi:
  - » **Trattamento preventivo intermittente in gravidanza (IPTp):** con sulfadoxina-pirimetamina, almeno 3 somministrazioni dal secondo trimestre; già in atto in 20 paesi, raggiunge per ora circa 1/3 delle donne
  - » **Trattamento preventivo intermittente nell'infanzia (IPTi):** con sulfadoxina-pirimetamina, 3 dosi in occasione delle vaccinazioni
  - » **Chemioprofilassi stagionale per bambini <5 (SMC)**

108



109

In the busy corridors of a Yaoundé hospital, Esther Sabouangis is attending an antenatal appointment. She is in her early thirties and expecting her third child.



WHO/CDC photo

"I am sleeping under an insecticide-treated net and have taken the medication against malaria every time. I never had any fever during pregnancy – and I never got sick. I am very happy about this – for my baby and for myself."

Esther is fortunate enough to live in a major city in Cameroon where communication about the risks of malaria in pregnancy is good. Her government antenatal clinic offers the 3 or more doses of medicine that WHO

110

## Vaccinazione

- ❑ **Importanti progressi**
- ❑ **Vaccino anti-sporozoit**
  - » Impedisce l'insorgenza della malattia
- ❑ **Vaccino anti-merozoit**
  - » impedisce l'insorgenza dei sintomi
- ❑ **Vaccino anti-gametociti**
  - Prevenzione della trasmissione materno-fetale nelle zone endemiche

111

## RTS,S/AS01

- ❑ The RTS,S antigen consists of the two proteins RTS and S that intracellularly and spontaneously assemble into mixed polymeric particulate structures that are each estimated to contain, on average, 100 polypeptides
- ❑ RTS,S consists of sequences of the circumsporozoite protein and the hepatitis B surface antigen (HBsAg)
- ❑ RTS,S/AS01 is an injectable vaccine that provides partial protection against *P. falciparum* malaria in young children, with no protection against *P. vivax* malaria
- ❑ In November 2016, WHO announced that the RTS,S vaccine – also known as Mosquirix – would be rolled out in pilot projects in 3 countries in sub-Saharan Africa
- ❑ Since April 2019, about 275 000 children have received their first dose of the malaria vaccine in Ghana, Kenya and Malawi through the pilot implementation programme.

112

## RTS,S/AS01 - Results

- The primary results showed that the vaccine:
  - » could be delivered through the national routine immunization systems;
  - » added protection to those not protected by other preventive measures (ITN);
  - » was safe and effective (2.3 million doses of the vaccine administered);
  - » reduced admission for severe malaria by about 30% among children who were age-eligible for the vaccine
- WHO recommended that the RTS,S malaria vaccine be used for the prevention of *P. falciparum* malaria in children living in regions with moderate to high transmission

113

## Seasonal Malaria Vaccination with or without Seasonal Malaria Chemoprevention

D. Chandramohan, I. Zongo, I. Sagara, M. Cairns, R.-S. Yerbang, M. Diarra, F. Nikiema, A. Tapily, F. Sompougou, D. Issiaka, C. Zoungana, K. Sanogo, A. Hane, M. Kaya, A.-A. Sienou, S. Traore, A. Mahamane, I. Theria, K. Diarra, A. Dolo, I. Kuepfer, P. Snell, P. Milligan, C. Ockenhouse, O. Ofori-Ayibam, H. Tinto, A. Djimde, J.-B. Ouedraogo, A. Dicko, and B. Greenwood

Daniel Chandramohan and colleagues randomly assigned children aged 5-17 months to chemoprevention alone with sulfadoxine-pyrimethamine and amodiaquine, vaccination alone with RTS,S/AS01, or a combination of the two interventions. About 2000 children in each group received at least the first dose of their assigned intervention and were followed up for 3 years. The primary outcome was incidence of uncomplicated clinical malaria. Overall, there were 1661 cases of malaria in the chemoprevention-alone group, 1540 in the vaccine-alone group, and 624 in the combined intervention group. These incidences equated to protective efficacies of 62.8% and 59.6% for the combination versus chemoprevention alone and vaccination alone, respectively. Compared with either intervention alone, the protective efficacies of the combination against hospital admission for severe malaria and against death from malaria were at least 70%.

114

## R21/Matrix-M

- In October 2023, the R21/Matrix-M (R21) malaria vaccine became the second vaccine recommended by WHO to prevent malaria in children living in areas of risk
- The addition of the R21 malaria vaccine to complement the ongoing rollout of the first malaria vaccine, RTS,S, is expected to result in sufficient vaccine supply to benefit children living in areas where malaria is a major public health problem.
- WHO recommends the use of malaria vaccines (RTS,S or R21) for the prevention of *Plasmodium falciparum* malaria in children living in malaria endemic areas, prioritizing areas of moderate and high transmission

115

## ABCD of malaria protection

- Be Aware of the risk, the incubation period, and the main symptoms
- Avoid being Bitten by mosquitoes, especially between dusk and dawn
- Take Chemoprophylaxis when appropriate, to prevent infection from developing into clinical disease
- Immediately seek Diagnosis and treatment if a fever develops one week or more after entering an area where there is a malaria risk and up to 3 months (or, rarely, later) after departure from a risk area

116

WHO Global Technical Strategy for Malaria 2016–2030

TABLE 1.1.  
GTS: Global targets for 2030 and milestones for 2020 and 2025 (f)

Vision – A world free of malaria			
Pillars			
Pillar 1	Ensure universal access to malaria prevention, diagnosis and treatment		
Pillar 2	Accelerate efforts towards elimination and attainment of malaria free status		
Pillar 3	Transform malaria surveillance into a core intervention		
Goals	Milestones		Targets
	2020	2025	2030
1. Reduce malaria mortality rates globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
2. Reduce malaria case incidence globally compared with 2015	At least 40%	At least 75%	At least 90%
3. Eliminate malaria from countries in which malaria was transmitted in 2015	At least 10 countries	At least 20 countries	At least 35 countries
4. Prevent re-establishment of malaria in all countries that are malaria free	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented	Re-establishment prevented

GTS, Global technical strategy for malaria 2016–2030

117

MALARIA PREVENTION WORKS:



let's close the gap

PREVENTION TOOLS ARE POWERFUL AND COST-EFFECTIVE



THESE TOOLS ARE SAVING LIVES

118