

Istituto superiore di sanita'



BOLLETTINO EPIDEMIOLOGICO NAZIONALE 83/1

6 GENNAIO 1983

SETTIMANALE A CURA DEL LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIOSTATISTICA
IN COLLABORAZIONE CON DIREZ. IGIENE-PUBBLICA MINISTERO DELLA SANITA'
INFEZIONI DA P.FALCIPARUM IMPORTATE

Cinque casi di malaria da P. falciparum sono stati osservati negli ultimi due mesi nella provincia di Bolzano. I cinque pazienti provenivano da viaggi turistici differenti, uno nell'Asia Sud-Orientale e quattro in Africa. Tra questi ultimi si sono verificati due decessi.

1) Paziente J.D., di anni 27, rientrato in Italia il 4/9/82 da un viaggio in Asia (Celebes, Nuova Guinea, Papuasias), durante il quale aveva effettuato profilassi antimalarica con cloroquina, verso la fine di ottobre accusava debolezza generale e inappetenza. Il 4/11 manifestava un episodio febbrile (39°C) con brividi, dolori osteoarticolari, che si risolse nel giro di 8 ore. Altri simili episodi si verificarono il 6, il 13 e il 15/11. Il giorno successivo fu ricoverato presso l'Ospedale di Bolzano, dove lo stesso giorno dall'esame di uno striscio di sangue periferico, fu diagnosticata l'infezione malarica. Trattato con cloroquina e pirimetamina fu registrato un nuovo episodio febbrile il 17/11. Il 23/11 non essendosi più manifestata febbre, il paziente fu dimesso in condizioni cliniche migliorate e tenuto sotto controllo ambulatoriale.

Il Plasmodio è stato identificato come P. falciparum dal Lab. di Parassitologia dell'ISS.

2) Paziente K.E., 32 anni, rientrato il 27/11/82 da un viaggio in Tunisia, durante il quale non aveva effettuato alcuna profilassi antimalarica, il 9-10/12 accusava i primi sintomi. Ricoverato il 12/12 presso l'Ospedale di Bressanone, la diagnosi emoscopica di malaria fu formulata il giorno successivo. Tra i sintomi: febbre, epatopatia, insufficienza renale transitoria, encefalopatia, sintomatologia gastroenterica. Terapia a base di cloroquina. Il paziente non è stato ancora dimesso.

La diagnosi di infezione da P. falciparum è stata confermata dall'ISS. Per questo paziente è stata messa in evidenza anche un'elevata quantità di schizonti nel sangue, segno di una grave infezione.

3) Paziente S.R., anni 27, rientrata in Italia il 3/12/82, da un viaggio in Kenia durante il quale aveva effettuato profilassi antimalarica con cloroquina, accusava i primi sintomi il 17/12/82. Ricoverata presso l'Ospedale di Merano il 22/12/82, lo stesso giorno veniva emessa diagnosi di infezione malarica. Trattata con Fansidar, è deceduta il giorno successivo al ricovero. L'infezione da P. falciparum è stata confermata dall'ISS.

4) Paziente R.O., anni 71, rientrato in Italia il 3/12/82 da un viaggio in Kenia, durante il quale non aveva effettuato alcuna profilassi antimalarica, il 13/12/82 accusava sintomatologia gastroenterica con diarrea e febbre. Ricoverato, per sospetta salmonellosi, presso l'Ospedale di Merano il 17/12, dopo un aggravamento, il 21/12/82 fu formulata diagnosi clinica di una forma enterica di malaria. L'analisi emoscopica confermò la diagnosi il 22/12/82.

Trattato con cloroquina, il paziente è deceduto lo stesso giorno.

La diagnosi di infezione con P. falciparum è stata confermata dall'ISS. Anche in questo paziente al vetrino sono stati evidenziati numerosi schizonti nel circolo sanguigno.

5) Paziente S.H., anni 22, rientrato in Italia il 4/12/82 da un viaggio in Kenia, durante il quale aveva effettuato profilassi antimalarica con cloroquina, sospesa una settimana dopo il rimpatrio, accusava i primi sintomi il 10/12/82. Ricoverato presso l'Ospedale di Bolzano il 29/12/82, il giorno seguente veniva formulata diagnosi emoscopica di infezione malarica. Trattato con chinino, pirimetamina e sulfamidici, non è stato ancora dimesso. La diagnosi di infezione con P. falciparum è stata confermata dall'ISS.

Nota editoriale

La malaria in Italia è stata eradicata fin dagli inizi degli anni '70: tutti i casi attualmente notificati sono casi di infezione contratta all'estero e importata in Italia, oppure casi emotrasfusionali, sempre da persone che si sono infettate all'estero, soprattutto tra tossicodipendenti. Circa i due terzi di tutti i casi sono dovuti ad infezione con P. falciparum.

La segnalazione riportata dalla provincia di Bolzano non descrive quindi casi inusuali; ci sono però alcune osservazioni da fare circa i singoli casi. Per nessuno di essi si può affermare che l'infezione sia dovuta a ceppi clorochino-resistenti. Per i casi (1), (3) e (5) si può osservare che la chemioprolifassi probabilmente è stata eseguita in modo scorretto: ad esempio la sospensione del trattamento soppressivo dopo una settimana dal rientro non protegge dall'insorgenza dell'infezione poichè i tempi di incubazione variano in media da 12 a 30 giorni per i differenti tipi di Plasmodio. Per i casi (2) e (4) è mancata qualsiasi chemioprolifassi e ciò è particolarmente grave per il (4) che si è recato in una zona non solo altamente malarica, ma addirittura dove sono stati segnalati casi di infezioni con ceppi clorochino-resistenti.

Ricordiamo che un quadro completo della profilassi antimalarica, fornito dall'OMS è stato riportato sul BEN 82/16.

Riportiamo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, recentemente emesse in merito alla chemioprolifassi antimalarica da effettuare, con particolare riguardo ai viaggi in Africa, e all'eventuale presenza di ceppi di P. falciparum clorochino-resistenti.

CHEMIOPROFILASSI ANTIMALARICA

Ceppi di P. falciparum clorochino-resistenti sono stati rilevati in Africa nelle Comore, Kenia, Madagascar, Tanzania, Uganda e Zambia. La loro presenza è stata segnalata, anche se non definitivamente confermata, anche nel Burundi, Etiopia, Costa d'Avorio, Nigeria, Rwanda, Somalia e Sudan.

Nell'Est Africa sono stati registrati anche casi di infezioni da P. falciparum verificatisi nonostante una regolare profilassi con sulfadoxina-pirimetamina (Fansidar) o dapsona-pirimetamina (Maloprim). Sebbene l'informazione circa la distribuzione dei P. falciparum clorochino-resistenti in

Africa sia ancora frammentaria e rara, il fenomeno è stato indiscutibilmente confermato solo in alcune zone dell'Est Africa e sembra che finora quasi tutti i casi siano entro i limiti di resistenza di basso grado (R I).

Nondimeno, tutte queste osservazioni hanno portato ad incertezza circa la condotta da tenere nel trattamento soppressivo (profilassi) della malaria e c'è una necessità urgente per una profonda revisione della situazione.

FARMACI PER LA CHEMIOPROFILASSI.

Il numero dei farmaci utilizzabili per il trattamento soppressivo è abbastanza limitato. Comprende gli inibitori della diidrofolato-riduttasi (DHFR) come: proguanil, pirimetamina, clorproguanil, embonato di cicloguanil, trimetoprim; le 4-aminochinoline (cloroquina e amodiachina) e la combinazione di un inibitore della DHFR (pirimetamina) con un inibitore della diidropteroato-sintetasi (DHPS), che può essere sia la sulfadoxina (Fansidar) che il dapsonsone (Maloprim). La profilassi con proguanil, pirimetamina o altri inibitori della DHFR da soli non è più considerata adeguata da quando la resistenza, semplice o crociata, agli inibitori della DHFR, del P. falciparum e del P. vivax si è diffusa nei paesi malarici tropicali e sub-tropicali.

Le 4-aminochinoline sono il farmaco di elezione per la chemiopprofilassi sia contro P. vivax, P. malariae e P. ovale sia contro P. falciparum clorochino-sensibile.

Attualmente Fansidar e Maloprim sono utilizzati per la chemiopprofilassi in aree con un'elevata frequenza di P. falciparum con alta resistenza alla cloroquina, come per esempio parti del Sud-America e del Sud-Est Asiatico. La preferenza per il Maloprim rispetto al Fansidar non è universalmente accettata per le seguenti ragioni: a) tossicità del Maloprim, quando somministrato per lunghi periodi; b) diminuita emivita del dapsonsone rispetto alla pirimetamina, problema che non si pone con il Fansidar; c) contenuto in pirimetamina in ciascuna tavoletta di Maloprim, metà rispetto al contenuto di una tavoletta di Fansidar.

Per ciò che concerne la combinazione sulfadoxina/pirimetamina, bisognerebbe notare che la sulfadoxina potenzia l'effetto della pirimetamina tanto che, persino nei casi di P. falciparum con una resistenza alla pirimetamina di grado medio, si può ottenere una piena attività soppressiva o terapeutica. Tuttavia questo sinergismo non è adeguato in presenza di un

alto grado di resistenza. P. vivax, che è presente anche in alcune parti dell' Africa, è quasi insensibile alla sulfadoxina.

RACCOMANDAZIONI PER LA CHEMIOPROFILASSI IN AFRICA.

Ci sono 4 principali gruppi di persone a cui la chemioprolifassi antimalarica viene consigliata: 1) viaggiatori non-immuni che visitano le aree malariche per periodi relativamente brevi; 2) residenti non-immuni di aree malariche; 3) residenti semi-immuni di aree malariche; 4) speciali gruppi a rischio.

(n.d.r. riportiamo le raccomandazioni che si riferiscono solo alle persone del gruppo 1).

1) Per gli appartenenti a questa categoria la protezione dalla puntura di zanzare (uso di zanzariere, repellenti, etc.) può essere di grande valore. Le 4-aminochinoline rimangono il farmaco di scelta (cloroquina e amodiachina) per proteggersi dal P. vivax, P. malariae, P. ovale e P. falciparum quando quest'ultimo sia completamente sensibile alla cloroquina o resistente in basso grado. Durante la chemioprolifassi si può però verificare l'infezione con P. falciparum resistente alla cloroquina. Per questa ragione si raccomanda che le persone sottoposte a regolare trattamento profilattico con cloroquina abbiano con sé, per precauzione, una dose terapeutica di sulfadoxina/pirimetamina (per esposizioni prolungate, parecchie dosi terapeutiche) da prendere nel caso di insorgenza di febbre e in mancanza di presidi sanitari nelle immediate vicinanze a cui rivolgersi. Preferibilmente, e quando possibile, in caso di fallimento della chemioprolifassi, ogni sforzo dovrebbe essere fatto per consultare un medico ed effettuare un esame microscopico del sangue per l'identificazione dei parassiti malarici. E' tuttavia da sottolineare che la maggior parte delle infezioni clorochino-resistenti si manifestano solo dopo la cessazione della profilassi. Attualmente l'assunzione della combinazione di cloroquina con pirimetamina-sulfadoxina per uso profilattico in Africa non è consigliabile per i seguenti motivi:

1) sebbene il regime triplo possa avere un maggiore effetto protettivo, può anche provocare una maggiore pressione selettiva sui parassiti malarici ed altri organismi, particolarmente per ciò che riguarda i componenti pirimetamina/sulfadoxina; 2) i dosaggi di questi ultimi, quando somministrati in quantità soppressiva, possono anche essere insufficienti per ciò che riguar-

da lo stato di sensibilità del parassita; 3) il Fansidar è controindicato per donne in gravidanza e per neonati che dovrebbero ricorrere alla cloroquina per la chemioprolifassi e per il trattamento in caso di segni clinici di malaria o di infezione confermata; 4) una pressione selettiva del Fansidar non è giustificata dalla disomogenea distribuzione di P. falciparum clorochino-resistente e dal grado di resistenza generalmente basso finora riscontrato in Africa; 5) attualmente la combinazione pirimetamina-sulfadoxina dovrebbe essere consigliata solo per scopi terapeutici.

Al fine di avere un'efficiente attività soppressiva, i farmaci devono raggiungere e mantenere un livello ematico adeguato, preferibilmente ad una concentrazione stazionaria tale che l'attività sia piena nel momento in cui avviene l'infezione, vale a dire circa 6-10 giorni dopo l'inizio dell'esposizione. Con la cloroquina tale concentrazione usualmente viene raggiunta con un regime settimanale di 300 mg base per gli adulti di peso normale (5 mg/kg per i bambini), se la prima dose è ripetuta il secondo giorno della profilassi. Radoppiare la dose settimanale profilattica di cloroquina (600 mg base per gli adulti) può apparire giustificato in presenza di P. falciparum resistenti in basso grado alla cloroquina, ma comporta una maggiore incidenza di effetti collaterali. Si è inoltre osservato che non esiste un chiaro vantaggio rispetto alla concentrazione stazionaria raggiunta con la dose settimanale di 300 mg. Effetti collaterali per la cloroquina e l'amodiachina sono rari e usualmente limitati a lieve sintomatologia gastrica. Somministrazioni a lungo termine di cloroquina comportano il rischio di retinopatia, una volta che la dose totale cumulativa eccede i 100 gr base. Questo è evidente per i pazienti che hanno assunto alte dosi di cloroquina per il trattamento di collagenopatie, ma un numero di casi di retinopatia è stato anche riscontrato in persone che avevano preso la cloroquina per profilassi malarica per un lungo periodo di tempo, specialmente tra coloro che avevano assunto una dose settimanale maggiore di 300 mg. Le 4-aminochinoline possono essere somministrate a persone di tutte le classi di età; ai bambini è più facile somministrare l'amodiachina che ha un gusto più gradevole della cloroquina. La gravidanza non è una controindicazione per la profilassi con cloroquina.

TABELLA DELLE NOTIFICHE DELLE MALATTIE INFETTIVE DAL 28/12/82 AL 31/83

REGIONI	EPATITE VIRALE	FEBBRE TIFOIDE	MENINGITE MENING.	MORBILLO	SALMONELLOSI	PAROTITE EPID.	PERTOSSE	ROSOLIA	SCARLATINA	T. B. C. POLMONARE	T. B. C. EXTRAPOL.	VARICELLA	BLENNORRAGIA	BOTULISMO	BRUCELLOSI	DIFTERITE	DISSENTERIA BAC.	NEVRASSITI VIRALI	SIFILIDE	POLIOMIELITE	TETANO	
ABRUZZO																						
BASILICATA	2	1					8	1				1										
CALABRIA	1						5					1					1					
CAMPANIA	85	7	1	3	14	3	15	1		3	1	7			1				1			
EMILIA R.																						
FRIULI	10		2	29	6	4	4	1	6	2		37	2									
LAZIO	47	1		6	13	19	48	4	6	8	3	13	12		3					9		
LIGURIA	4				4	9	4		9	1		16										
LOMBARDIA	130	9	3	13	76	108	187	12	10	22	2	42	2		8		4			5		
MARCHE	10			1	15	4	8			1		28										
MOLISE	1	1			1			1	1	1		9										
PIEMONTE																						
PUGLIA	35	23	1	2	3	17	30	2		1		32			3					1		
SARDEGNA	7			6	1	15	6		3			21	2									
SICILIA	19	8	1		2	9	7			1		30			3		1					
TOSCANA	23	1	1		18	43	24	2	8	3		74	2		1					2		1
UMBRIA	9				5	2	5	2	2			14	2							1		
VAL D'AOSTA									2			1	1									
VENETO	22	1		18	29	4	66	4	18	3	1	11	1							4		1
BOLZANO	8		2	4	6	1	11	2	11	1		19	1							1		
TRENTO		1	1		2	10	2		3			8	4							6		
TOTALE	413	53	12	82	195	248	430	32	176	47	7	664	27		19		6			30		2

NOTE: Calabria: dati relativi alla provincia di Cosenza; Friuli: 8/12 USL; Lazio: 44/59 USL; Liguria: 9/20 USL; Puglia: 54/55 USL; Sardegna: 19/22 USL; Toscana: 25/40 USL; Umbria: 6/12 USL.

Il Sistema Informativo Rapido Malattie Infettive (SIRMI) è un sistema sperimentale volontario, parzialmente finanziato dal CNR/Progetto Finalizzato Informatica.

stampe

=====

IN CASO DI MANCATO RECAPITO RESTITUIRE AL MITTENTE:

REPARTO MALATTIE INFETTIVE - LAB. EPIDEMIOLOGIA E BIostatistica
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA', V.LE REGINA ELENA-299, 00161 ROMA

=====

INDICE

Infezioni da <i>P. falciparum</i> importate	pag.1
Raccomandazioni OMS sulla chemioprophylassi antimalarica	pag.3
Tabella delle notifiche-settimana 28/12/82-3/1/83	pag.7

INDEX

Imported infections with <i>P. falciparum</i>	pag.1
WHO: Malaria chemioprophylaxis	pag.3
Table of notifications-week 28/12/82-3/1/83	pag.7

=====

IL BEN E' COMPILATO DAL REPARTO MALATTIE INFETTIVE, LABORATORIO DI EPIDEMIOLOGIA E BIostatistica
(DIRETTORE: A. ZAMPIERI), I.S.S.; TEL.:06/4950314-4954617-4950607, ED E' RIPRODOTTO IN PROPRIO
PRESSO IL SETTORE EDITORIALE DELL'ISS. NOTIZIE ED INFORMAZIONI DA RIPORTARE SUL BEN VANNO SEGNALATE
ALLA DR. S. SALMASO, REPARTO MALATTIE INFETTIVE, L.E.B., ISS.
GLI ARTICOLI E LE NOTIZIE RIPORTATE SUL BEN POSSONO ESSERE CITATE PREVIO CONSENSO DELL'EDITORE
CONTATTABILE AI NUMERI TELEFONICI DIRETTI SU RIPORTATI.
CHIUNQUE VOGLIA RICEVERE IL BEN PUO' FARNE RICHIESTA ALL'INDIRIZZO SU RIPORTATO.

=====