



L'importanza di un'accurata anamnesi: il caso di Ilaria

Amelia Mascolo, Tiziana Boggini, Luca Bosa, Valentina Domenech, Gian Pietro Noè

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

L'importanza di un'accurata anamnesi: il caso di Ilaria

La malaria rappresenta una patologia di importante rilevanza in molte regioni del mondo, in particolare in età pediatrica, in quanto i soggetti con meno di 5 anni sono maggiormente soggetti a complicanze anche letali; tuttavia, nei Paesi in cui tale patologia risulta un evento raro, la minore familiarità con questo tipo di condizione e la maggior predisposizione allo sviluppo di complicanze nei soggetti in età pediatrica sono responsabili di un numero comunque cospicuo di casi ad evoluzione potenzialmente infausta, spesso evitabili con una adeguata profilassi farmacologica ed ambientale. Il caso presentato evidenzia come un'anamnesi accurata e l'inizio di una tempestiva terapia antimalarica possano prevenire le complicanze di un'infezione potenzialmente fatale.

The importance of an accurate history: the case report of Ilaria

Malaria is a disease of major importance in many regions of the world, particularly in children, who are more exposed to complications or death; nevertheless, in countries where this disease is a rare event, the inadequate knowledge of this condition and the higher risk of complications in pediatric subjects are responsible for a large number of life threatening cases, often avoidable with adequate environmental and pharmacological prophylaxis. The clinical case presented involves a 16-month-old child and shows that an accurate history and the beginning of a timely antimalarial therapy can prevent complications.

Introduzione

La malaria è una parassitosi provocata dall'inoculazione di sporozoi del genere Plasmodium, mediante la puntura di zanzara femmina del genere Anopheles. Ha una diffusione endemica in numerose regioni tropicali e subtropicali (Figura 1), con un'incidenza di 500 milioni di casi/anno, e rappresenta una delle principali cause di mortalità (1-3 milioni di morti/anno in età pediatrica); tuttavia, la malaria non è una patologia esclusiva di tali regioni, come dimostrano i 15-30,000 casi/anno d'importazione che interessano soggetti affetti originari di Paesi in cui l'infezione è assente [1].

Sono note quattro specie di Plasmodium: *P. Vivax* e *P. Ovale*, responsabili della malaria terzana benigna; *P. Malariae*, che causa la malaria quartana; e *P. Falciparum*, coinvolto nella patogenesi della malaria terzana maligna. Il periodo di incubazione può variare da un minimo di 10-15 giorni (nel caso di infezione da *P. Falciparum*) a diverse settimane per le forme di malaria terzana benigna e quartana.

Tutte le specie compiono un loro ciclo biologico la cui durata e le cui caratteristiche morfologiche differiscono nelle diverse specie (Figura 2). In generale, possono essere distinte due fasi principali: i) fase schizogonica o asessuata, che si svolge nell'ospite intermedio (l'uomo è considerato come tale); ii) fase sporogonica o sessuata, che si esplica nella zanzara *Anopheles*. Il ciclo asessuato inizia con l'inoculazione nell'ospite intermedio, tramite la puntura della suddetta zanzara, del Plasmodium sotto forma di sporozoite; il parassita raggiunge, quindi, il fegato, dove ha luogo la fase esocitocitaria primaria, durante la quale gli sporozoiti assumono una forma rotondeggiante e si dividono dando origine ai criptozoiti; questi, a loro volta, lisano gli epatociti e riversano merozoiti nei capillari sinusoidali (fase eritrocitaria asessuata); raggiunto il torrente circolatorio, ogni merozoite penetra negli eritrociti, trasformandosi in trofozoite (di forma anulare); dopo numerose divisioni, il parassita diviene schizonte che, una volta maturo, darà nuovamente origine ai merozoiti, perpetuando il ciclo. Alcuni merozoiti, però, non si trasformano in trofozoiti, ma, operando una divisione meiotica, diventano gametociti; le varie specie di Plasmodium si differenziano per la morfologia peculiare dei gametociti. Gli attacchi febbrili corrispondono alla fase di massiva lisi dei globuli rossi che avviene quando i merozoiti si riversano nel circolo sanguigno. Il ciclo sessuato si svolge nella zanzara *Anopheles*; pungendo un soggetto infetto, la zanzara ingerisce varie fasi replicative del Plasmodium, tra cui i gametociti; questi vanno incontro a fecondazione e a successiva formazione di uno zigote diploide, che maturando diventa oocinete; raggiunta la parete gastrica della zanzara, l'oocinete matura in oocisti, che, attraverso una divisione meiotica, diventa sporozoita; infine, gli sporozoiti migrano dallo stomaco ai dotti salivari della zanzara *Anopheles*, dove si accumulano con possibilità di nuovo contagio (Figura 3) [2].

Indipendentemente dal tipo di Plasmodium coinvolto, la sintomatologia clinica corrisponde esclusivamente alla fase schizogonica eritrocitaria. Comprende un periodo iniziale di febbre irregolare con picchi di 39-40°C, seguita da una fase caratterizzata da accessi febbrili associati a brividi intensi, cefalea, nausea, astenia profonda e dolori muscolo-tendinei che compromettono gravemente il già provato stato generale del paziente. Tali puntate febbrili recedono a intervalli regolari con sudorazione profusa, per, poi, ripresentarsi a distanza di 48-72 ore, in concomitanza dell'emolisi massiva causata dalla sincronizzata fuoriuscita dei merozoiti dei globuli rossi. Altre manifestazioni cliniche possono comprendere diarrea profusa, diseletrolitemie, compromissione renale (più tipiche dell'età pediatrica), splenomegalia ed epatomegalia (eventualmente associata a subittero); tutti segni che, a differenza della febbre e della restante sintomatologia, se non trattate aumentano progressivamente. Manifestazione atipica dell'infezione malarica è la malaria pernicioso da *P. Falciparum*, caratterizzata da un peculiare interessamento cerebrale secondario ad anossia tissutale; gli eritrociti parassitati, infatti, perdono la loro normale deformabilità ostruendo il microcircolo e provocando una sintomatologia dominata dall'obnubilamento del sensorio, progressiva evoluzione verso il coma, alterazione del tono muscolare e dei riflessi ed interessamento meningeo.

Le complicanze dell'infezione malarica, fortunatamente piuttosto rare nei casi d'importazione, sono le forme recidivanti, la progressiva compromissione dello stato generale con evoluzione verso l'exitus (da *P. Vivax* e *P. Ovale*), la rottura della milza durante le fasi iniziali della malattia (in particolare nelle forme da *P. Falciparum*) e l'insufficienza renale acuta [3].

Posto il sospetto clinico, la diagnosi di malaria richiede la dimostrazione della presenza del parassita su striscio di sangue periferico; tale metodica è diventata predominante rispetto alla ricerca del Plasmodium su goccia spessa, in quanto lo striscio di sangue permette il riconoscimento di caratteristiche morfologiche fondamentali per l'individuazione del ceppo. In casi di particolare difficoltà diagnostica, risultano estremamente utili le metodiche di immunofluorescenza o immunoenzimatiche, che permet-

tono l'identificazione degli antigeni del parassita, e/o la ricerca di sequenze nucleotidiche; la ricerca degli anticorpi specifici, invece, possiede un'utilità diagnostica piuttosto limitata a causa della loro comparsa tardiva rispetto all'esordio dei sintomi (10-15 giorni) [4].

La terapia specifica dell'infezione malarica deve tenere in considerazione sia l'area in cui essa è stata contratta, sia il tipo di Plasmodium coinvolto, poiché le resistenze ai farmaci antimalarici sono comuni. Il trattamento prevede l'utilizzo di chinino associato a doxiciclina o atovaquone/proguanile o meflochina, in dosi adeguate al peso e all'età del piccolo paziente; la prevenzione delle forme recidivanti, osservabili nelle forme da *P. Vivax* e *P. Ovale*, si effettua mediante l'utilizzo di primachina [5-6]. La chemioprolifassi antimalarica, effettuata con farmaci differenti da quelli utilizzati per la terapia nell'area geografica d'interesse, si propone l'obiettivo di raggiungere e mantenere concentrazioni plasmatiche inferiori a quelle terapeutiche, ma sufficienti a impedire lo sviluppo della malattia dopo eventuale esposizione; per tale ragione, l'assunzione deve iniziare alcuni giorni prima della partenza e prolungarsi per un periodo variabile dopo il ritorno [7]. In associazione, non va sottovalutata la messa in atto di tutte le strategie volte a prevenire la puntura del vettore: riduzione delle aree cutanee esposte, utilizzo di repellenti, riposo notturno in sedi trattate con insetticidi e dotate di zanzariere impregnate di sostanze repellenti [8].

Il caso clinico descritto evidenzia come un'adeguata profilassi farmacologica e un'anamnesi accurata possano prevenire complicanze, specialmente nel caso di una patologia d'importazione come l'infezione da Plasmodium, non sempre annoverata tra le prime ipotesi diagnostiche.

Caso clinico

Ilaria, 16 mesi.

Ilaria è nata alla 37^o settimana di età gestazionale dopo gravidanza caratterizzata da ipertensione materna nel terzo trimestre, trattata con metildopa; peso alla nascita 2,800 g, periodo peri-postnatale riferiti nella norma. Ha sempre goduto di sostanziale buona salute, ad eccezione di comuni episodi di flogosi delle alte vie respiratorie. Dal pomeriggio del 10/05/12, Ilaria ha iniziato a presentare febbre elevata (TC max 39.8°C), parzialmente responsiva al paracetamolo, in assenza di altra sintomatologia. A distanza di poche ore, per tale ragione, la piccola è stata condotta presso il Pronto Soccorso Pediatrico della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; al suo arrivo Ilaria si presentava febbrile (TC 38.6°C), con restante esame obiettivo nella norma. In considerazione dell'assenza di sintomi associati è stata consigliata rivalutazione in caso di persistenza della febbre per approfondimento diagnostico. Dopo tre giorni, in data 13/05/12, la piccola è tornata all'attenzione dei Colleghi del Pronto Soccorso per persistenza del quadro febbrile. Ancora febbrile (TC 39.1°C) e con esame obiettivo persistentemente negativo, Ilaria è stata sottoposta ad prelievo ematico per l'esecuzione di esami ematochimici, che hanno evidenziato leucopenia (WBC 3,820/ μ l, N 1,800/ μ l), piastrinopenia (PLT 91,000/ μ l), associate a rialzo degli indici di flogosi (PCR 2.05 mg/dl); pertanto, si è deciso per il ricovero per approfondimento diagnostico. All'ingresso in Reparto, durante una raccolta anamnestica maggiormente approfondita, la madre ha riferito che da marzo 2012 al 01/05/12 la famiglia aveva soggiornato presso Point-Noire (Congo); durante tale periodo erano state eseguite tutte le procedure atte a prevenire l'infezione malarica (zanzariere, repellenti...), ma non era stata eseguita profilassi farmacologica nel timore che i farmaci potessero causare effetti avversi nella bambina. Pertanto, vista l'assenza di altra sintomatologia che potesse spiegare il quadro febbrile e in considerazione del riscontro anamnestico, è stata eseguita emoscopia con ricerca degli antigeni specifici per *P. Falciparum*, risultati entrambi positivi. Posta quindi diagnosi di malaria da Plasmodium Falciparum (parassitemia 4.74%) in assenza di complicanze d'organo, in accordo con i Colleghi Infettivologi, il 14/05/12 è stata

intrapresa terapia con chinina cloridrato associata a clindamicina per 7 giorni. Sono stati eseguiti, inoltre, il monitoraggio giornaliero della parassitemia e della possibile insorgenza di effetti avversi mediante valutazione di glicemia, equilibrio acido-base, monitoraggio pressorio e elettrocardiografico. Dal terzo giorno di terapia si è assistito a netta riduzione della parassitemia (0.10%) e dal 17/05/12, la piccola non ha più presentato febbre; in data 21/05/12 sono stati ripetuti gli accertamenti ematochimici, risultati nella norma; lo stesso giorno la paziente è stata dimessa in buone condizioni generali.

Discussione

Il caso clinico descritto dimostra come una patologia quale la malaria, di raro riscontro alle nostre latitudini, possa rappresentare una concreta evenienza, anche in soggetti di così giovane età; questo a causa dei sempre più frequenti viaggi verso aree in cui tale malattia è oggi ancora endemica. Come dimostrato dal nostro caso clinico, una raccolta anamnestica accurata è fondamentale nel porre il sospetto diagnostico di malaria; al primo accesso, infatti, la madre aveva ommesso il viaggio in Congo, e la fase precocissima di malattia non ne aveva permesso il riconoscimento. La scarsa sintomatologia nella piccola paziente evidenzia, inoltre, come sia indispensabile non fermarsi al primo sospetto diagnostico, quello più probabile; nel caso di Ilaria sarebbe stato alquanto semplice ipotizzare che la sindrome febbrile si potesse spiegare con una comune flogosi a carico delle alte vie aeree o una virosi (entrambe condizioni estremamente comuni in età pediatrica e spesso associate a un corredo sintomatologico scarso).

Il caso descritto sottolinea anche l'importanza di una corretta profilassi. I recenti studi effettuati sull'utilizzo dei farmaci antimalarici usati nel trattamento profilattico dimostrano una sicurezza d'utilizzo anche in soggetti di età inferiore a un anno, qualora non sia possibile evitare il viaggio; pertanto il rischio, spesso sostenuto anche da parte di alcuni Colleghi, che i piccoli pazienti possano incorrere in più frequenti e gravi effetti avversi, rappresenta un'evenienza rara.

Da evidenziare, inoltre, ogni qualvolta ci si ritrovi a porre il sospetto diagnostico di malaria, la possibilità che la profilassi farmacologica non sia stata effettuata correttamente: alcuni farmaci vanno assunti quotidianamente e l'assorbimento intestinale non è sempre ottimale, in particolare durante il soggiorno in aree in cui i viaggiatori mostrano frequentemente sindromi gastroenteriche; di conseguenza la concentrazione ematica del farmaco può non essere sufficiente ad evitare il contagio.

In conclusione: la malaria rappresenta un'evenienza rara nel nostro Paese ma, a causa della scarsità e specificità dei sintomi che essa determina, può essere causa di complicanze anche letali, soprattutto in caso di diagnosi tardiva; ciò è valido soprattutto per l'età pediatrica, a causa del maggior rischio di evoluzione verso un quadro di shock, dominato da disidratazione e insufficienza renale acuta.

Tabelle e figure

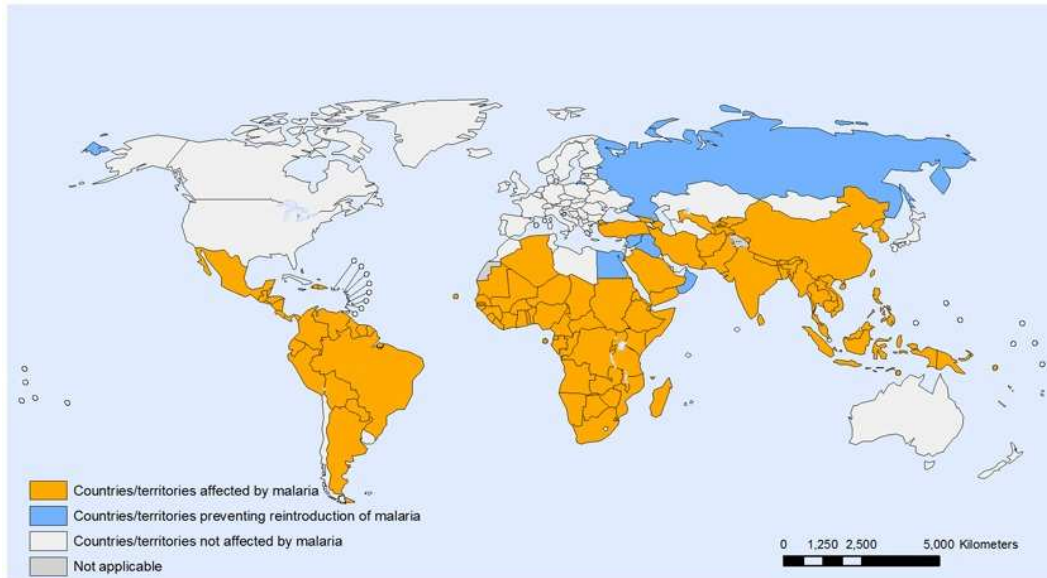


Figura 1. Distribuzione geografica dell'infezione malarica.

	vivax	ovale	malariae	falciparum
Ring Stage				
Trophozoite				
Schizont				
Segmenter				
Gametocytes				 sequestered

Figura 2. Morfologia delle forme maturative delle specie di Plasmodium.

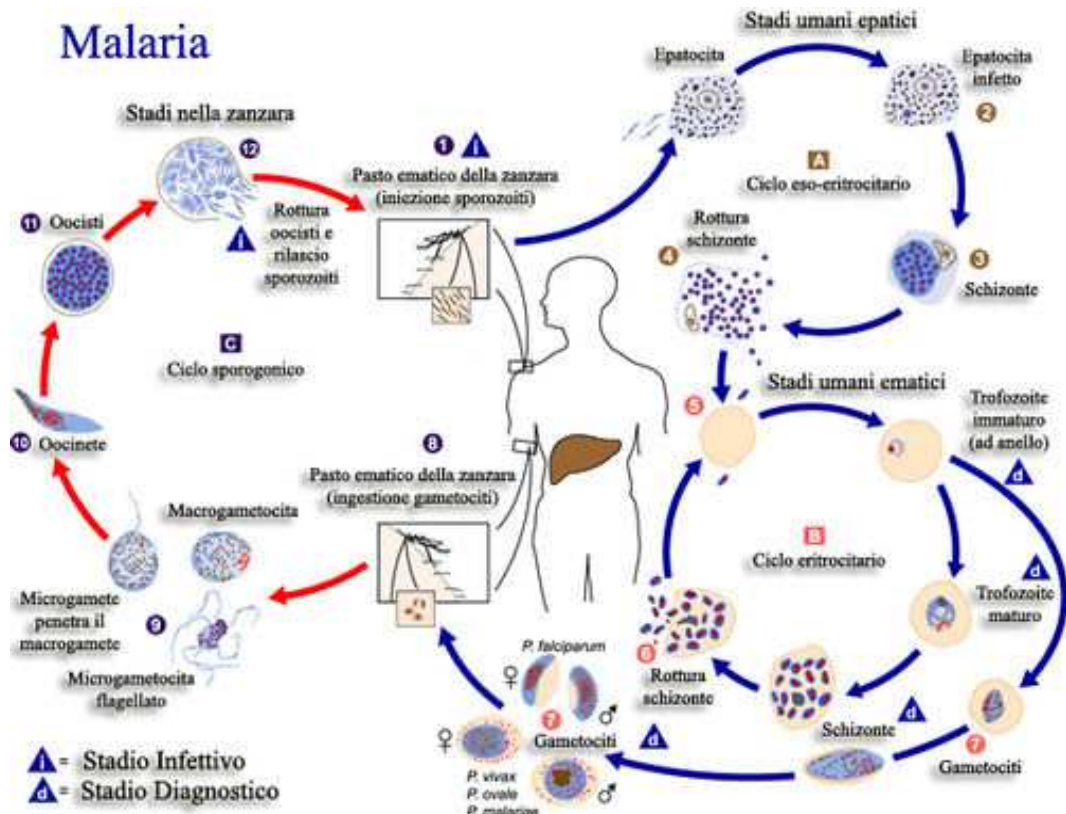


Figura 3. Ciclo vitale del Plasmodium nell'uomo e nella zanzara *Anopheles*

Bibliografia

1. Ladhani S, Aibara RJ, Riordan FAI et al. Imported malaria in children: a review of clinical studies. *Lancet Infect Dis* 2007;7:349-357.
2. Moroni M, Esposito R, De Lalla F. Malattie infettive. VI edizione. *Masson*, Milano, Italia, 2004.
3. De Martino M, Tovo PA, Guarino A et al. Pediatria Essenziale. *Edi Ermes*, Milano, Italia, 2012.
4. Maltha J, Jacobs J. The diagnosis of imported malaria in children. *Eur J Pediatr* 2011;170:821-829.
5. Kiang KM, Bryant PA, Shingadia D et al. The treatment of imported malaria in children: an update. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013;98:7-15.
6. Laloo DG, Shingadia D, Pasvol G et al. UK malaria treatment guidelines. *Journal of Infection* 2007;54:111-121.
7. Minodier P, Noel G, Blanc P et al. Malaria chemoprophylaxis in traveling children. *Archives de pédiatrie* 2005;12:53-58.
8. Lobel HO, Baker MA, Gras FA et al. Use of Malaria Prevention Measures by North American and European Travelers to East Africa. *J Travel Med* 2001;8:167-172.