



**XLVIII
CONGRESSO
NAZIONALE
AMCLI**

2019

9-12 NOVEMBRE 2019
PALACONGRESSI RIMINI



VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI REINTRODUZIONE DELLA MALARIA IN AREE NON ENDEMICHE CON CLIMA TEMPERATO

MARTEDÌ 12 NOVEMBRE 2019

8:45-10:45

Sala dell'Arco

Sessione 17

EVOLUZIONI EPIDEMIOLOGICHE E DIAGNOSTICHE IN PARASSITOLOGIA

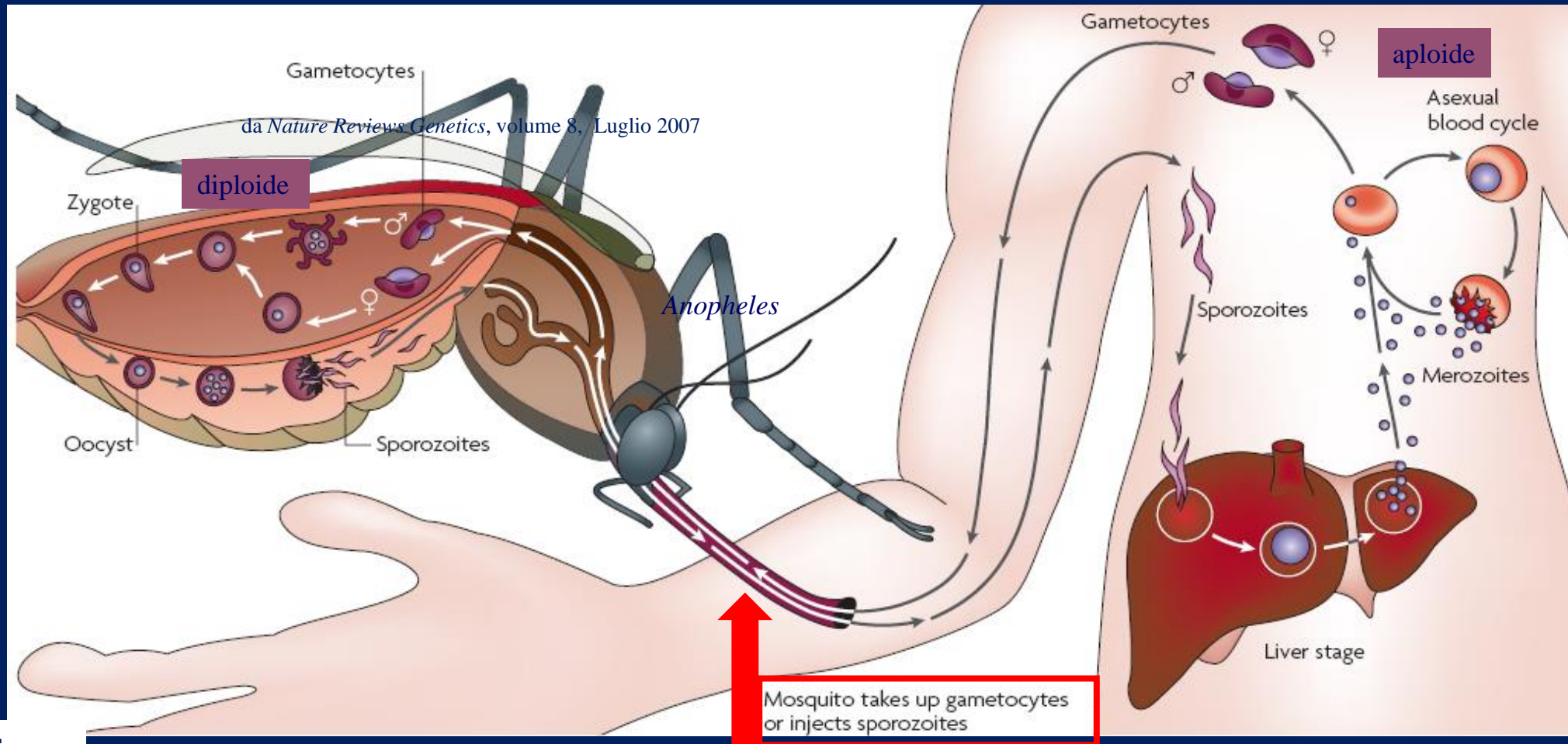
Moderatori: *Francesco Bernieri, Daniele Crotti, Annibale Raglio*
a cura del Comitato di Studio per la Parassitologia (CoSP)



Carlo Severini
Istituto Superiore
di Sanità, Roma



Ciclo biologico del plasmodi malarici umani



Le specie di plasmodio che provocano la malaria nell'uomo:

Plasmodium falciparum

P. vivax

P. ovale

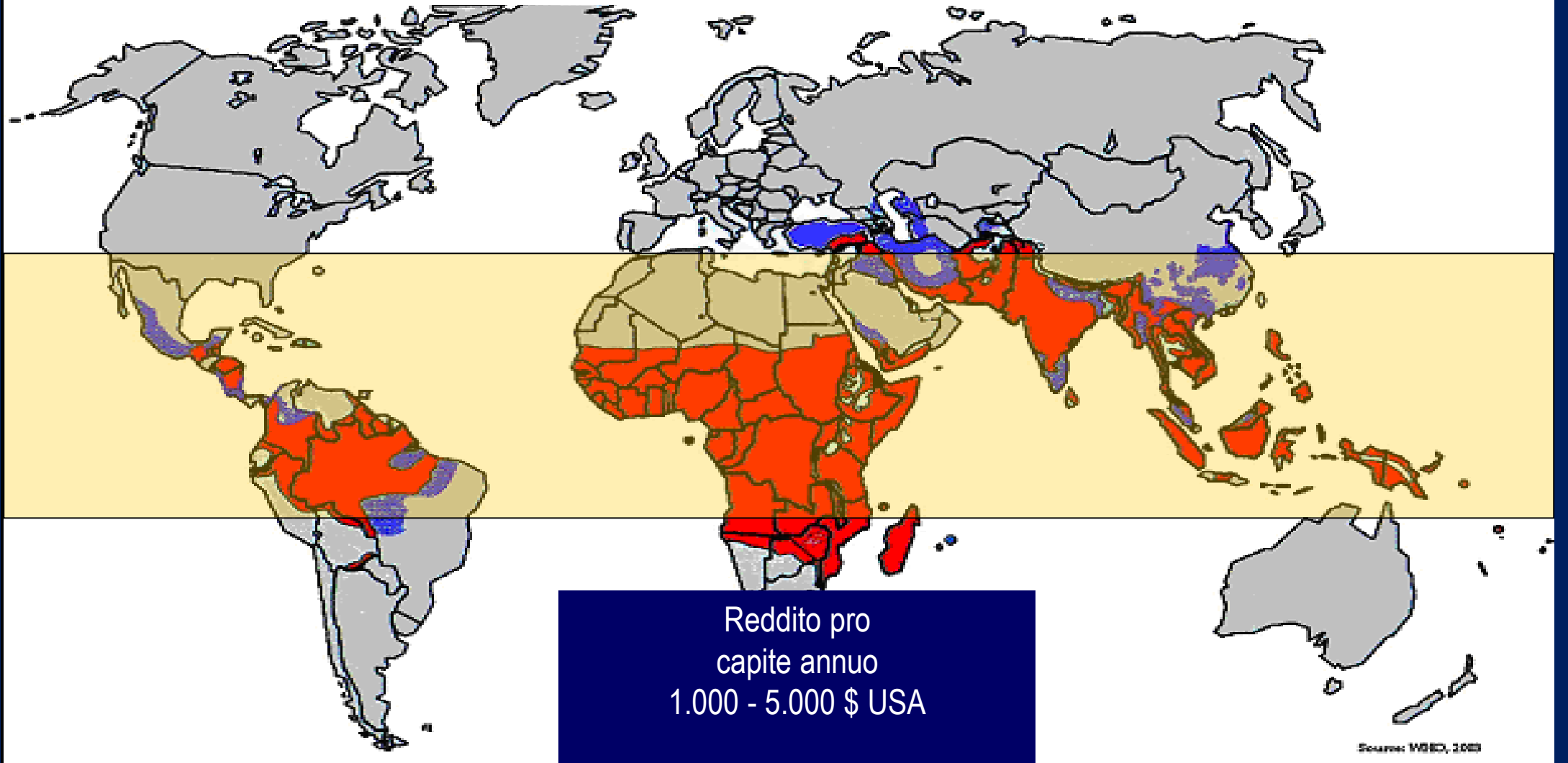
P. malariae

P. knowlesi

P. ovale curtisi
P. ovale wallikeri

Focoli limitati al
Sudest asiatico

La malaria: una delle tre grandi malattie legate alla povertà



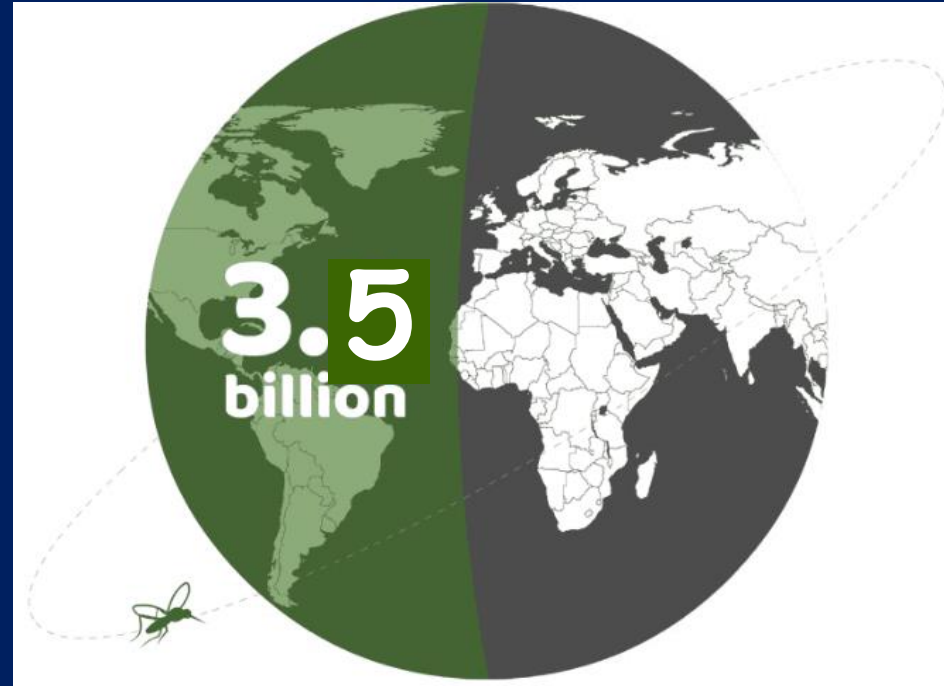
SITUAZIONE MONDIALE DELLA MALARIA NEL 2017

87 paesi con malaria
endemica

3.5 miliardi di persone
vivono in aree a rischio
(circa metà della popolazione
mondiale)

219 milioni
di nuovi casi in
aree endemiche

- **92% dei casi si verificano in Africa**



**435 mila
decessi**

- 93% dei decessi si verificano in Africa Sub-Sahariana
- 61% dei decessi (266 mila) sono bambini al di sotto dei cinque anni di età

PARTICOLARI CATEGORIE A RISCHIO

Ogni anno oltre **10.000** viaggiatori
si ammalano di malaria di ritorno da aree endemiche



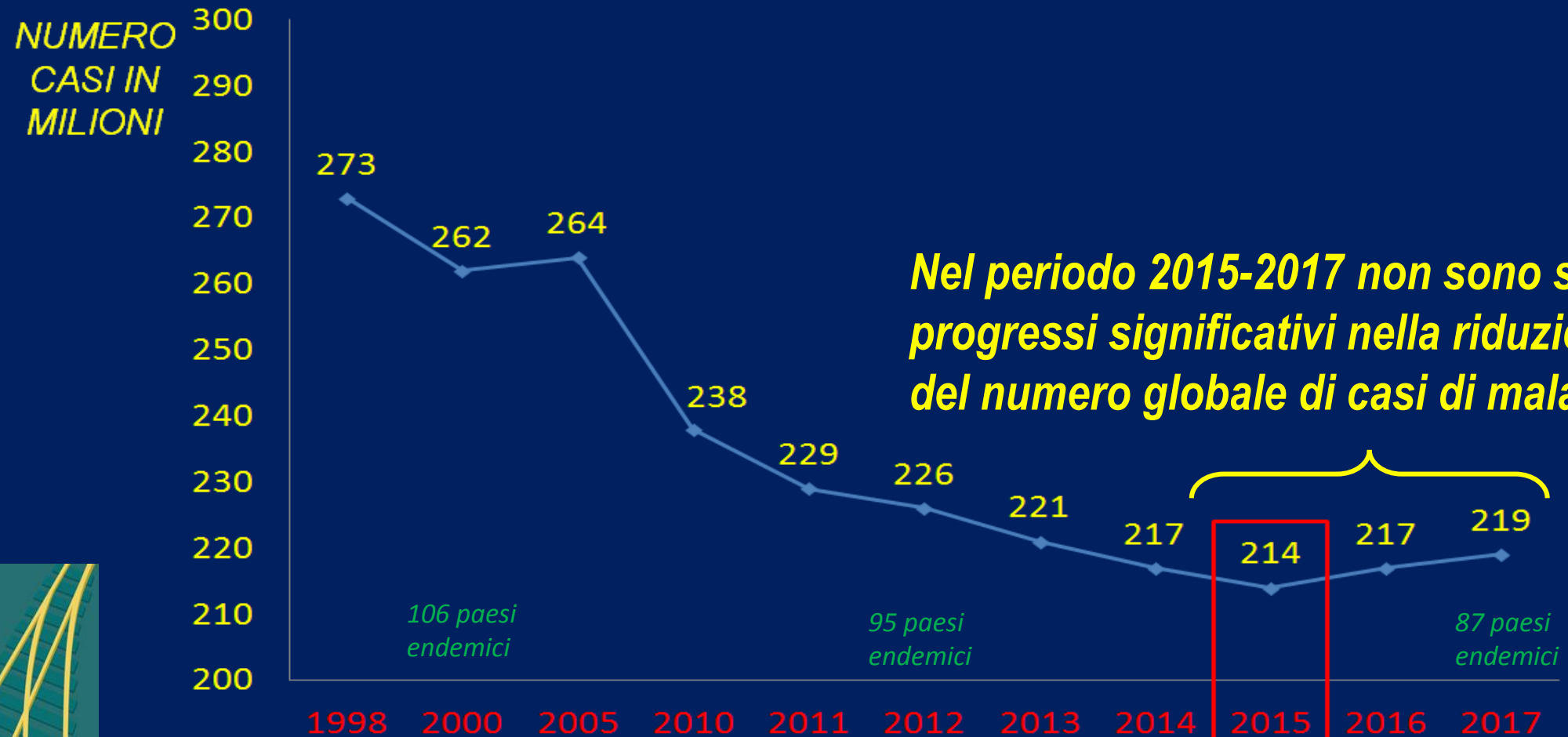
Donne in
gravidanza
sono ad alto
rischio di
sviluppare la
malaria grave



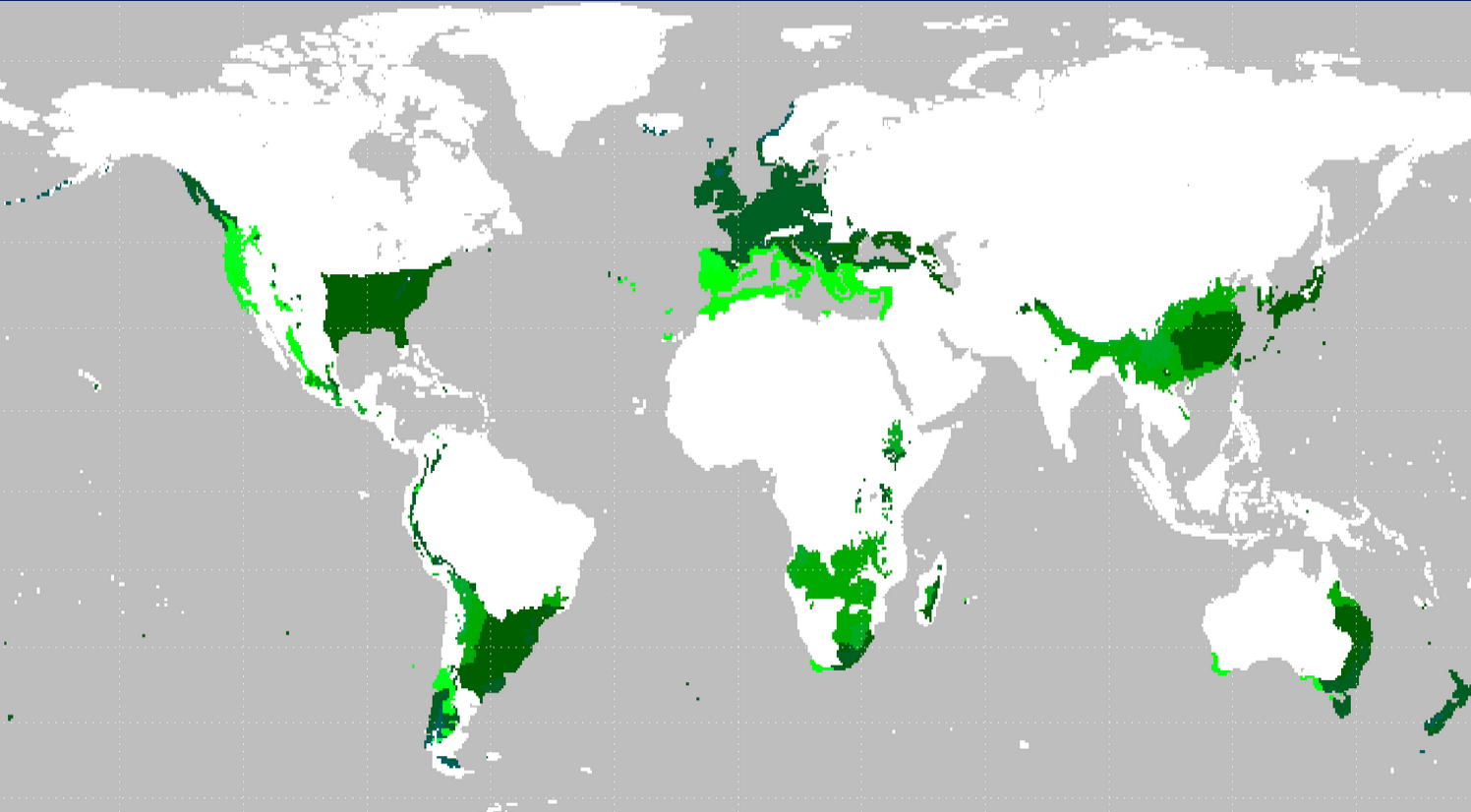
"I think we will see an end to malaria in my lifetime."

Bill Gates

Da: **gatesnotes** MALARIA



AREE A CLIMA TEMPERATO



*Il **clima temperato** è diffuso nei due emisferi alle medie latitudini, cioè nelle zone comprese fra i tropici e i 60° nord e sud, ed è caratterizzato dalla temperatura **del mese più freddo compresa tra -2°C e 15°C**.*

Nell'emisfero boreale rientrano in questa fascia climatica gran parte dell'Europa, dell'Asia centrale e dell'America settentrionale. Nell'emisfero australe solo le estreme regioni meridionali dell'America (Cono sud), dell'Africa e dell'Oceania.

Diversi sotto-climi temperati (classificazione di Kopper):

- mesotermico (temperato in senso stretto, come il clima Mediterraneo)
- temperato continentale
- temperato oceanico
- temperato caldo, temperato freddo

Rischio di reintroduzione della malaria in aree non-endemiche a clima temperato

- **TROPICALIZZAZIONE DELLE AREE CON CLIMA TEMPERATO**

 - Espansione dell'areale del potenziale vettore (zanzare femmine del genere Anopheles)*

 - Aumento della densità*

 - Riduzione temporale del ciclo di sviluppo*

- **AUMENTO DEI FLUSSI MIGRATORI DALLE AREE ENDEMICHE**

 - Circolazione sul territorio di potenziali portatori di gametociti*

- **POSSIBILE RIDUZIONE DI ATTIVITÀ PER IL CONTROLLO DEL TERRITORIO**

 - (mancato controllo dei focolai larvali)*

 - nel pianificare specifiche attività dell'agricoltura (ad esempio, gestione delle risaie)*

 - nella manutenzione dei canali di scolo*

 - nella sorveglianza delle riserve naturali*

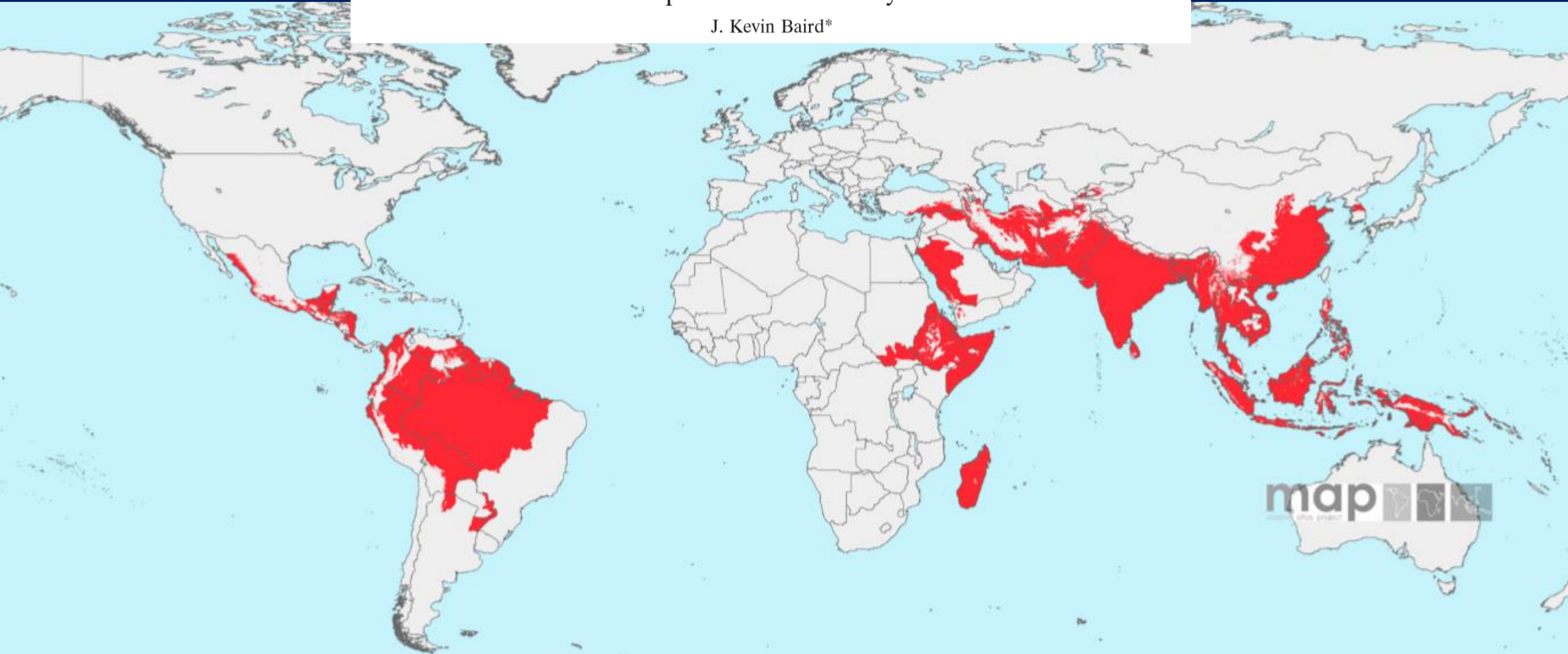
DISTRIBUZIONE MONDIALE DI *Plasmodium vivax*

CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, July 2009, p. 508–534
0893-8512/09/\$08.00+0 doi:10.1128/CMR.00008-09
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 22, No. 3

Resistance to Therapies for Infection by *Plasmodium vivax*

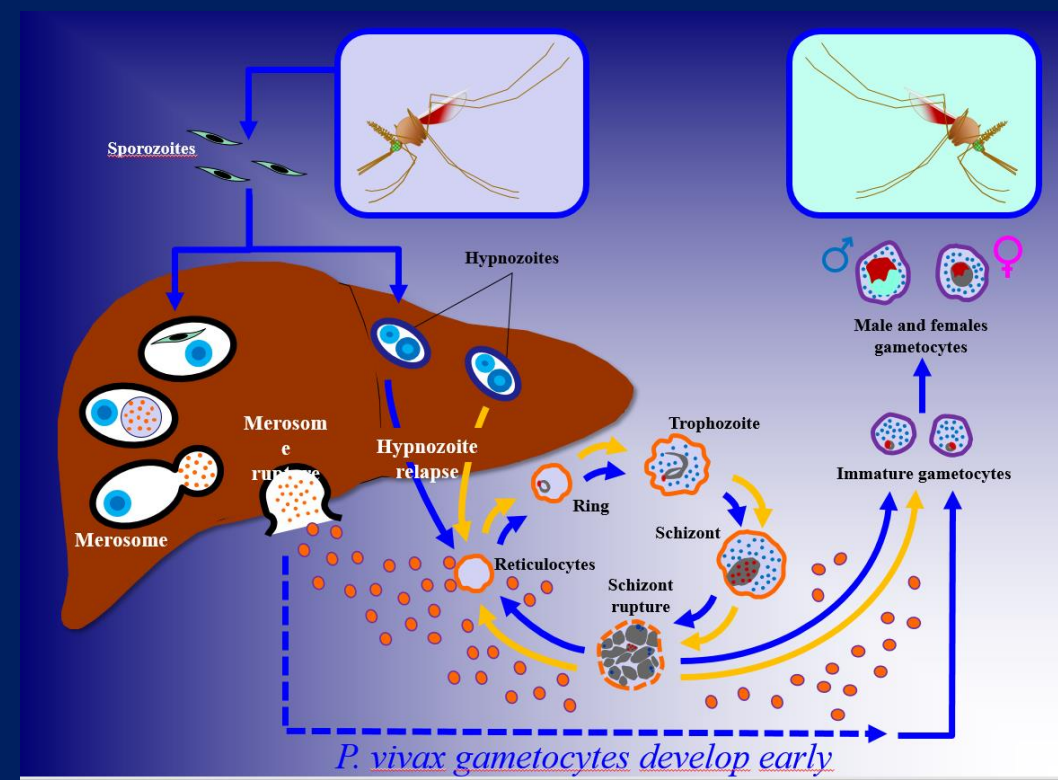
J. Kevin Baird*



Plasmodium vivax

La malaria dovuta al *Plasmodium vivax* è diffusa a livello globale non solo nella regione tropicale o subtropicale ma anche in molte aree temperate

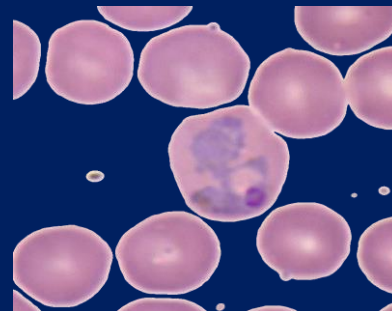
Il comportamento recidivante di questo parassita della malaria e la recente resistenza agli antimalarici contribuiscono a renderne più difficile il controllo



***P. vivax*:** Il ciclo nella zanzara è di 11 giorni alla temperatura ottimale di 25 °C e non si compie sotto i 15°C

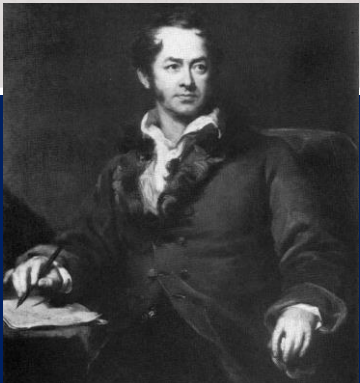
***P. falciparum*:** il ciclo nella zanzara si completa in 10-11 giorni alla temperatura ottimale di 30 °C e non si compie sotto i 18°C (o comunque temperatura media notturna non inferiore ai 20°C per almeno 2 settimane)

Possiamo quindi supporre che in caso di riemergenza della malaria in aree a clima temperato, *Plasmodium vivax* sarà la specie plasmodiale responsabile



Così venivano descritti in Inghilterra nel 1827 i malati affetti da *P. vivax* dal medico inglese John Macculloch :
“...the ghost of a man, a sufferer from his cradle to his grave; aged even in childhood and laying down in misery that life which was but one disease...”

MALARIA:
AN ESSAY
ON THE
PRODUCTION AND PROPAGATION
OF THIS POISON,
AND ON THE
NATURE AND LOCALITIES OF THE PLACES
BY WHICH IT IS PRODUCED:
WITH AN
ENUMERATION OF THE DISEASES CAUSED BY IT,
AND OF THE
MEANS OF PREVENTING OR DIMINISHING THEM,
BOTH AT HOME AND IN THE NAVAL AND MILITARY SERVICE.
BY JOHN MACCULLOCH, M.D., F.R.S., &c. &c.
PHYSICIAN IN ORDINARY TO HIS ROYAL HIGHNESS PRINCE
LEOPOLD OF SAXE COBOURG.
LONDON:
PUBLISHED BY LONGMAN, REES, ORME, BROWN, AND GREEN.
MDCCCXXVII.



Medical History, 1977, 21: 156-165.

JOHN MACCULLOCH, M.D., F.R.S. (1773–1835)
(THE PRECURSOR OF THE DISCIPLINE OF
MALARIOLOGY)

by

L. J. BRUCE-CHWATT*

- | | |
|------|---|
| 1880 | Laveran in Algeria osserva nel sangue di pazienti febbricitanti quelle forme che più tardi saranno riconosciute come forme sessuate del plasmodio |
| 1885 | Marchiafava e Celli sviluppano ulteriormente la scoperta e dimostrano che il parassita da loro chiamato <i>Plasmodium</i> , accrescendosi nel globulo rosso trasforma l'emoglobina in pigmento nero e si divide poi in piccoli corpiccioli che invadono altri globuli rossi |
| 1886 | Golgi descrive <i>P. vivax</i> e <i>P. malariae</i> |
| 1889 | Marchiafava e Celli descrivono <i>P. falciparum</i> |
| 1898 | Ross descrive il ciclo di infezione malarica negli uccelli trasmessa da zanzare del genere <i>Culex</i> in India |
| 1898 | Grassi Identifica le zanzare del genere <i>Anopheles</i> come vettori della malaria umana |
| 1898 | Grassi, Bastianelli e Bignami danno la prima descrizione dello sviluppo dei parassiti malarici nell'uomo |
| 1901 | Grassi intravede l'esistenza di un terzo ciclo, quello esoeритроcitario |
| 1922 | Stephens descrive <i>P. ovale</i> |

Camillo Golgi





ISSN (Print) 0023-4001
ISSN (Online) 1738-0006

Korean J Parasitol Vol. 56, No. 6: 531-543, December 2018
<https://doi.org/10.3347/kjp.2018.56.6.531>

MINI REVIEW

Epidemiological Characteristics of Re-emerging Vivax Malaria in the Republic of Korea (1993-2017)

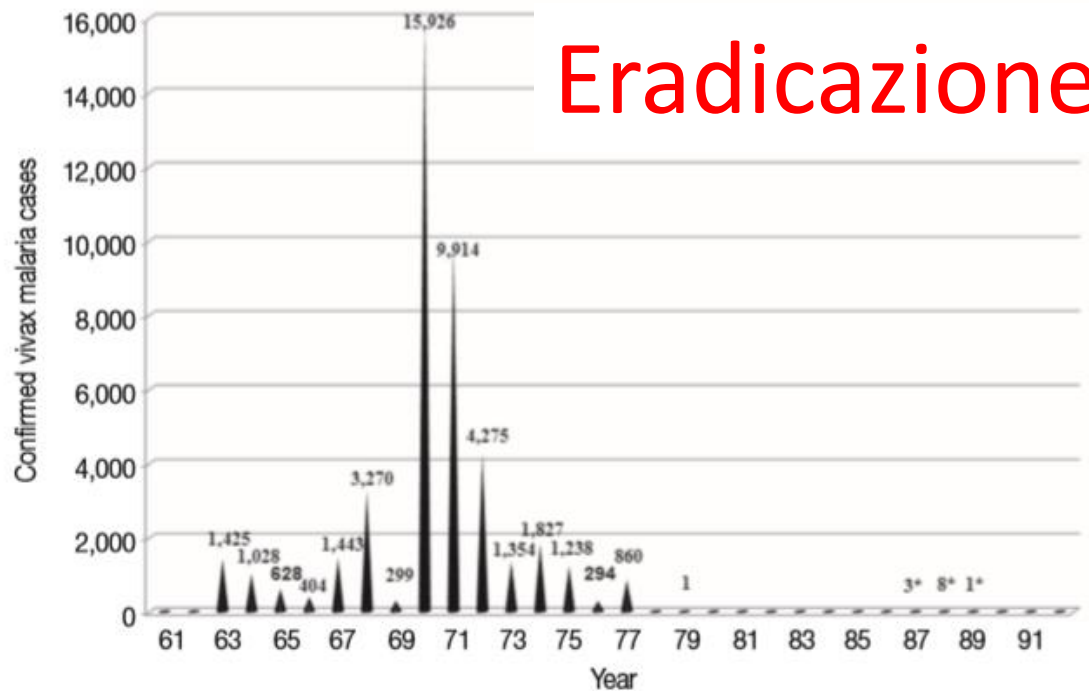


Fig. 1. Map of the Korean Peninsula. The DMZ divides Korea and North Korea. Malaria in Korea occurs mainly in the northern area close to the DMZ of Incheon-si, Gyeonggi-do, and Gangwon-do, and malaria in North Korea occurs in Gaeseong City, North and South Hwanghae provinces, and Gangwon province.

L'ultimo paese a clima temperato in cui *P. vivax* è altamente endemico è la **Repubblica Democratica Popolare di Corea** (Corea del Nord).

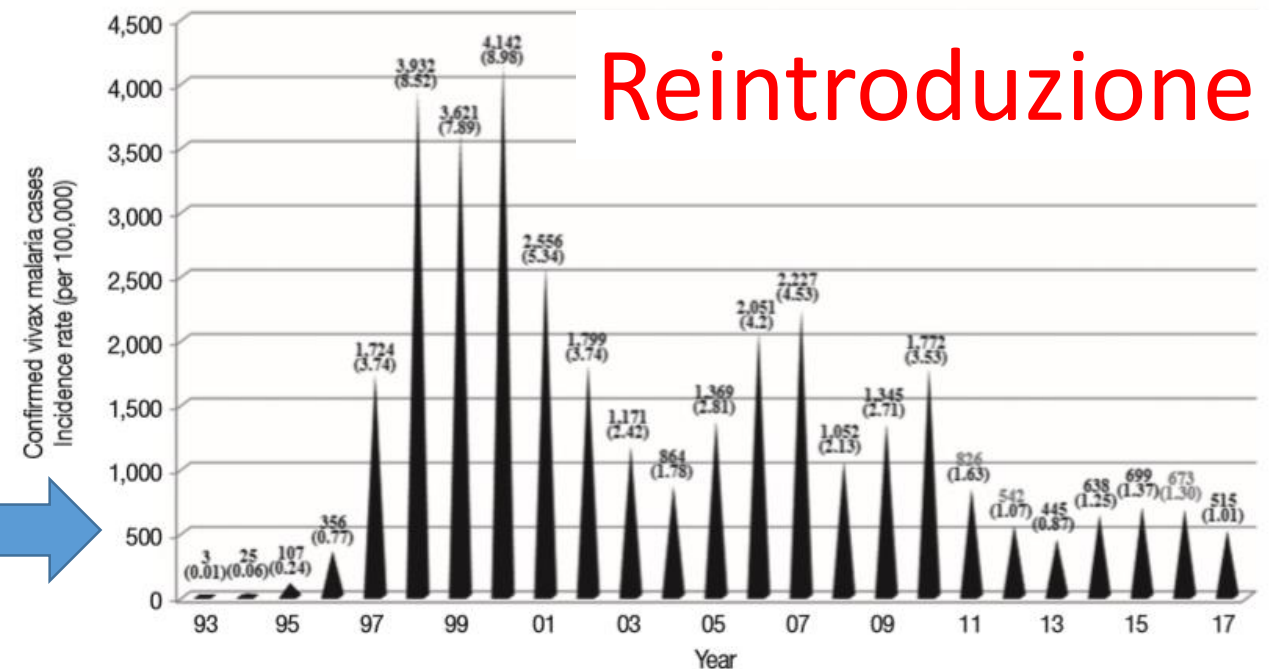
La reintroduzione di *P. vivax* nella **Corea del Sud**, specialmente nella zona smilitarizzata tra i due paesi, è un indicatore del fatto che *P. vivax* non è sotto controllo nella Corea del Nord.

La **Cina** ha ancora il potenziale per la trasmissione della malaria nel nord e, in effetti, se un gran numero di persone dovesse spostarsi dalla Corea del Nord alla Cina e alla Corea del Sud, in questi paesi potrebbero verificarsi **outbreaks** di malaria da *P. vivax*



La malaria da *P. vivax* era molto diffusa in Corea del Sud, ma è stata eradicata con successo alla fine degli anni '70. Nel grafico, numero di casi di malaria in Corea del Sud prima della riemergenza, con un picco di 15.926 casi nel 1970

Nel 1993 la malaria da *P. vivax* è riapparsa in Sud Corea, con un picco di 4.142 casi nel 2000. Dal 2000 in poi, c'è stato un alternarsi di aumenti e diminuzioni nel numero di casi e dal 2012 la tendenza generale mostra un plateau



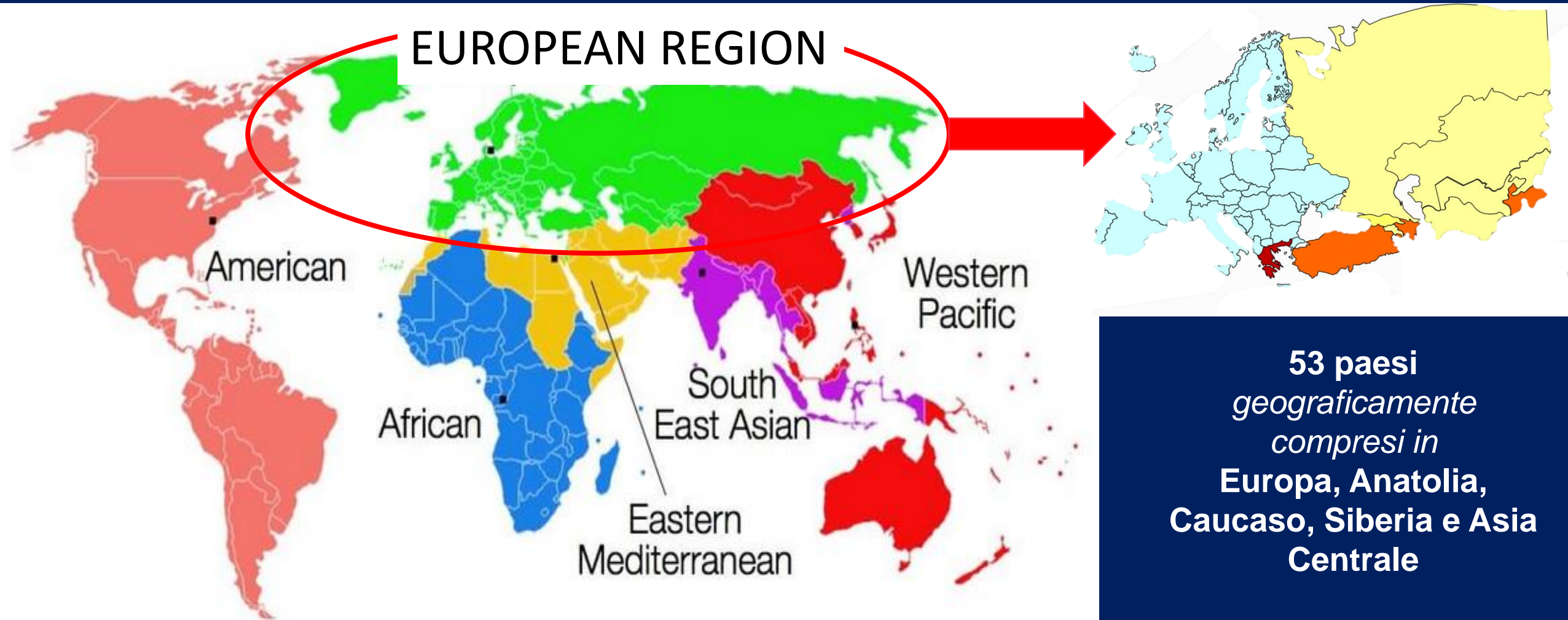
Malaria: *what about Europe ?*



REGIONE EUROPEA

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)

UNA DELLE 6 REGIONI MONDIALI SECONDO IL WHO



World Health Organization announces European Region malaria free

Eurosurveillance editorial team ¹

1. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), Stockholm, Sweden

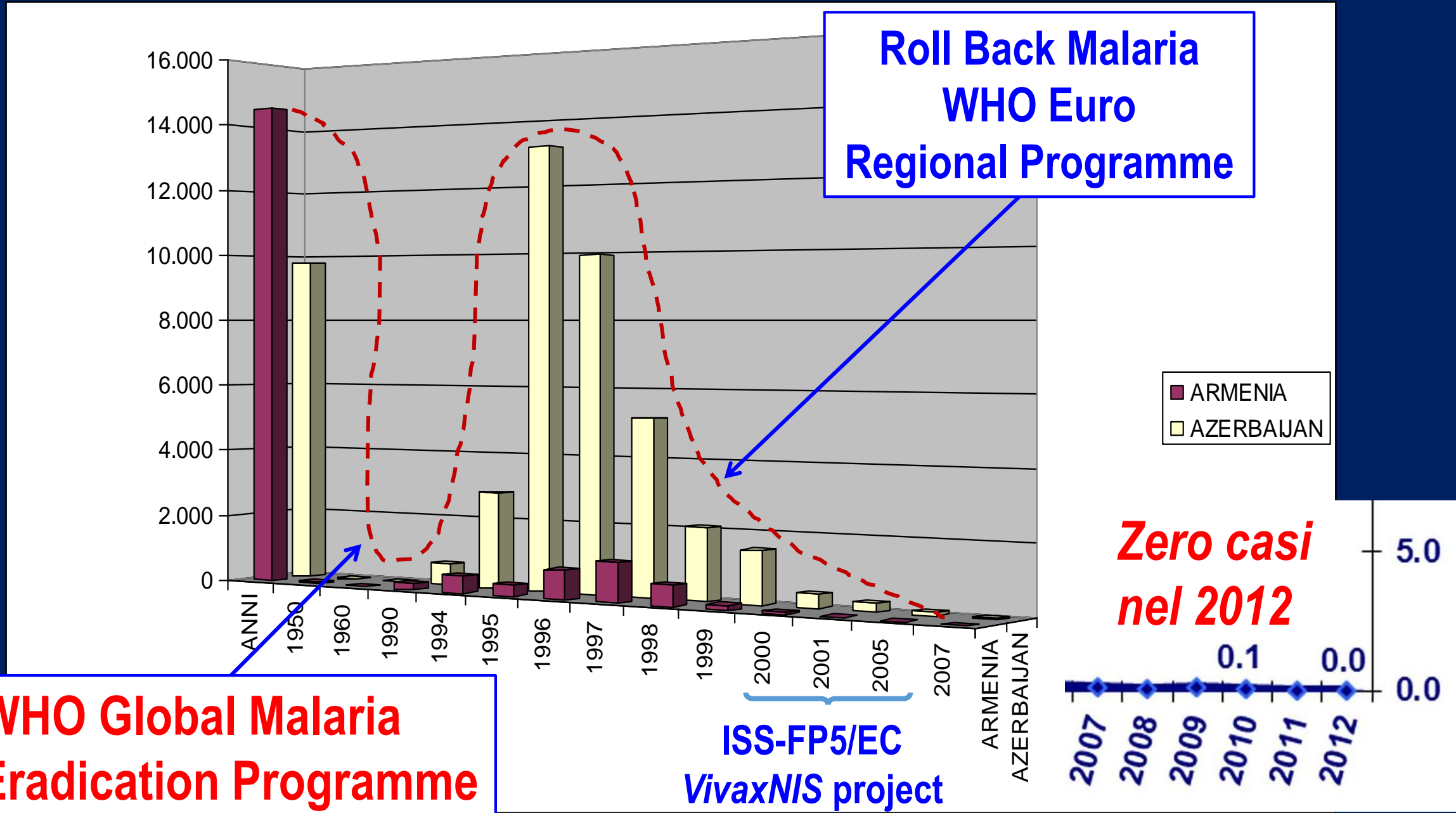


On 20 April 2016, the WHO announced that the WHO European Region is the first of the WHO regions to have interrupted the indigenous transmission of malaria

PREVENTION actions

- ➡ Sustained political commitment
- ➡ Strong vigilance to test and treat all malaria cases promptly
- ➡ Understanding how malaria transmission could be reintroduced
- ➡ Immediate action if local malaria transmission resumes.

Casi di malaria in Armenia e in Azerbaijan (*P. vivax*) dal 1950 ad oggi



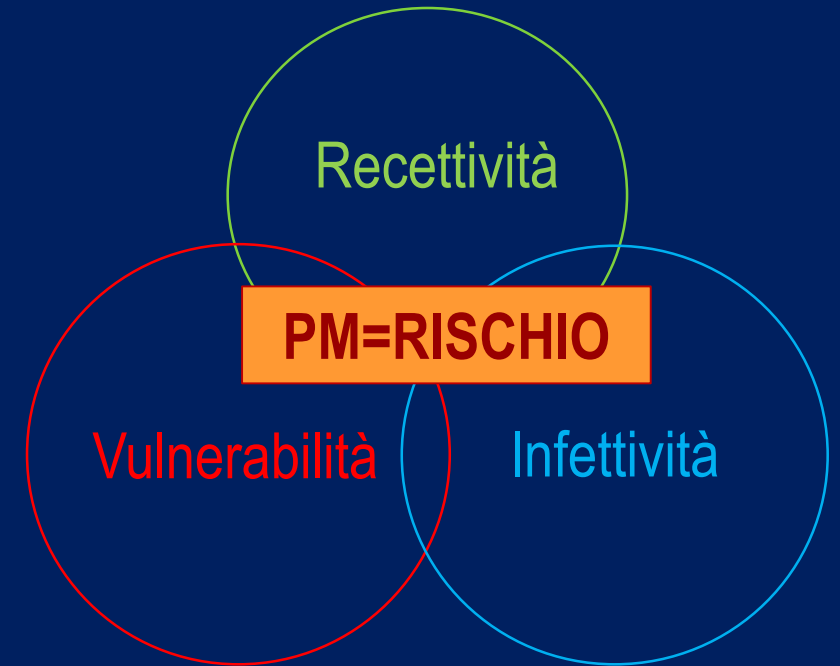
COME SI VALUTA IL POTENZIALE MALARIOGENICO DI UNA DETERMINATA AREA

POTENZIALE MALARIOGENICO ovvero la stima del rischio di riemergenza della malaria determinata da tre fattori: recettività, infettività e vulnerabilità.

RECETTIVITA': presenza, densità e caratteristiche biologiche del vettore

INFETTIVITA' (competenza vettoriale): grado di suscettibilità delle zanzare alle diverse specie di plasmodio

VULNERABILITA': numero di portatori di gametociti durante la stagione favorevole alla trasmissione



Rischio malarico nella Regione Europea

- I casi importati dalla malaria nei paesi non endemici sono una conseguenza diretta della migrazione e della globalizzazione (**Vulnerabilità**)
- Nella regione europea, il potenziale vettore include il complesso *Anopheles maculipennis* (in particolare *An. sacharovi* e *An. labranchiae*) e altri vettori come *An. superpictus* (**Infettività – Recettività**)

Per ridurre il rischio di reintroduzione, è necessario rafforzare i sistemi di sorveglianza al fine di effettuare una diagnosi e un trattamento rapidi della malaria, in particolare in relazione ai flussi migratori provenienti dall'Africa sub-sahariana (Eritrea, Sudan, Nigeria, Senegal, Ghana) o Asia (Afghanistan, India, Pakistan), soprattutto durante la stagione di maggiore attività dei vettori (**Sorveglianza attiva**)

Table 1. Vector-borne diseases to consider for the top six countries of origin for migrants entering the EU in 2015.

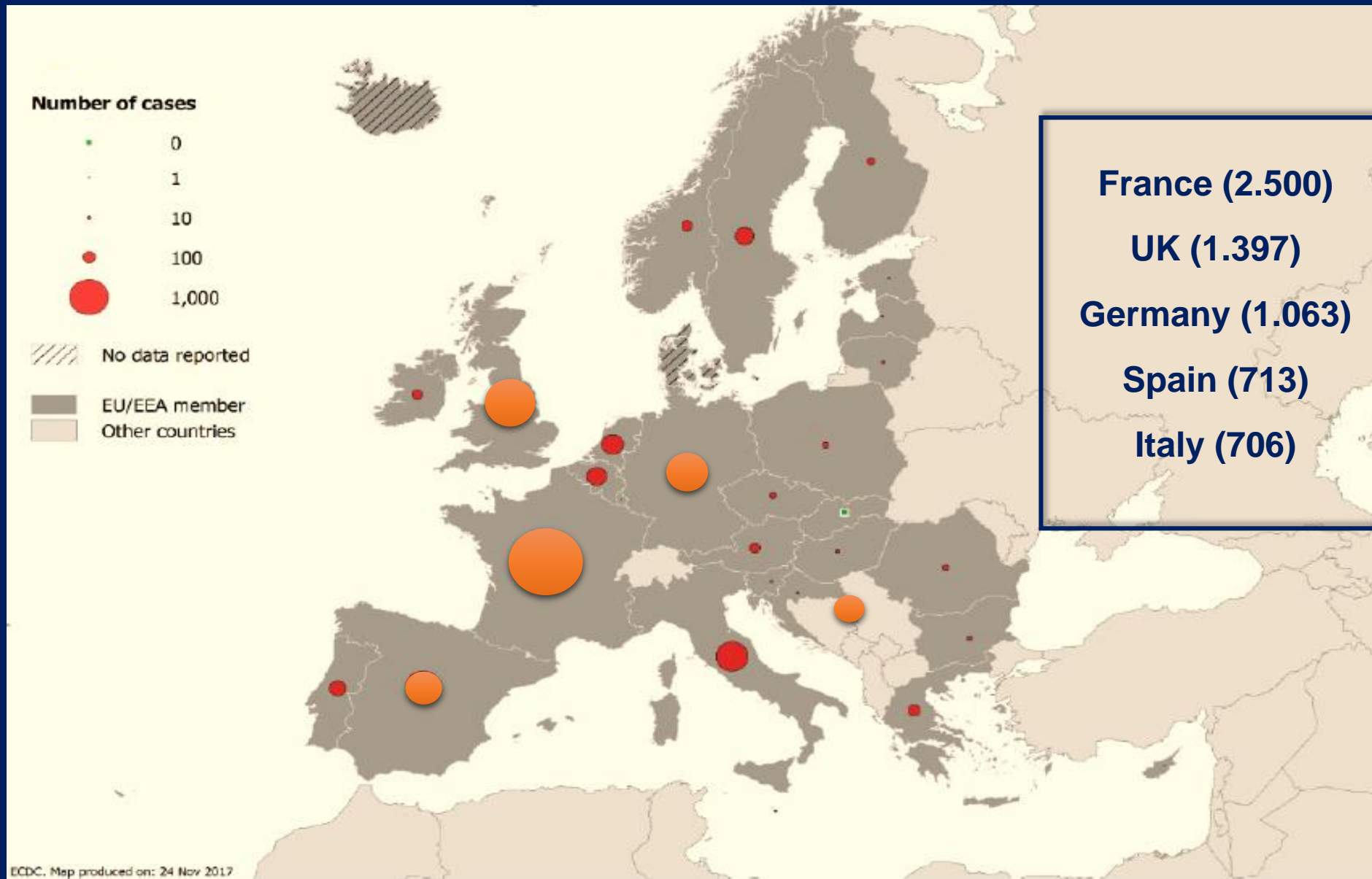
Disease	Indicator	Syria	Afghanistan	Iraq	Pakistan	Eritrea	Somalia
Malaria	Risk of malaria	Malaria-free	High risk of <i>P. vivax</i> >> <i>P. falciparum</i>	Malaria-free	High risk of <i>P. vivax</i> >> <i>P. falciparum</i>	Risk of <i>P. falciparum</i> >> <i>P. vivax</i>	High risk of <i>P. falciparum</i> and <i>P. vivax</i>

Risk of importation and spread of malaria and other vector-borne diseases associated with the arrival of migrants to the EU

21 October 2015



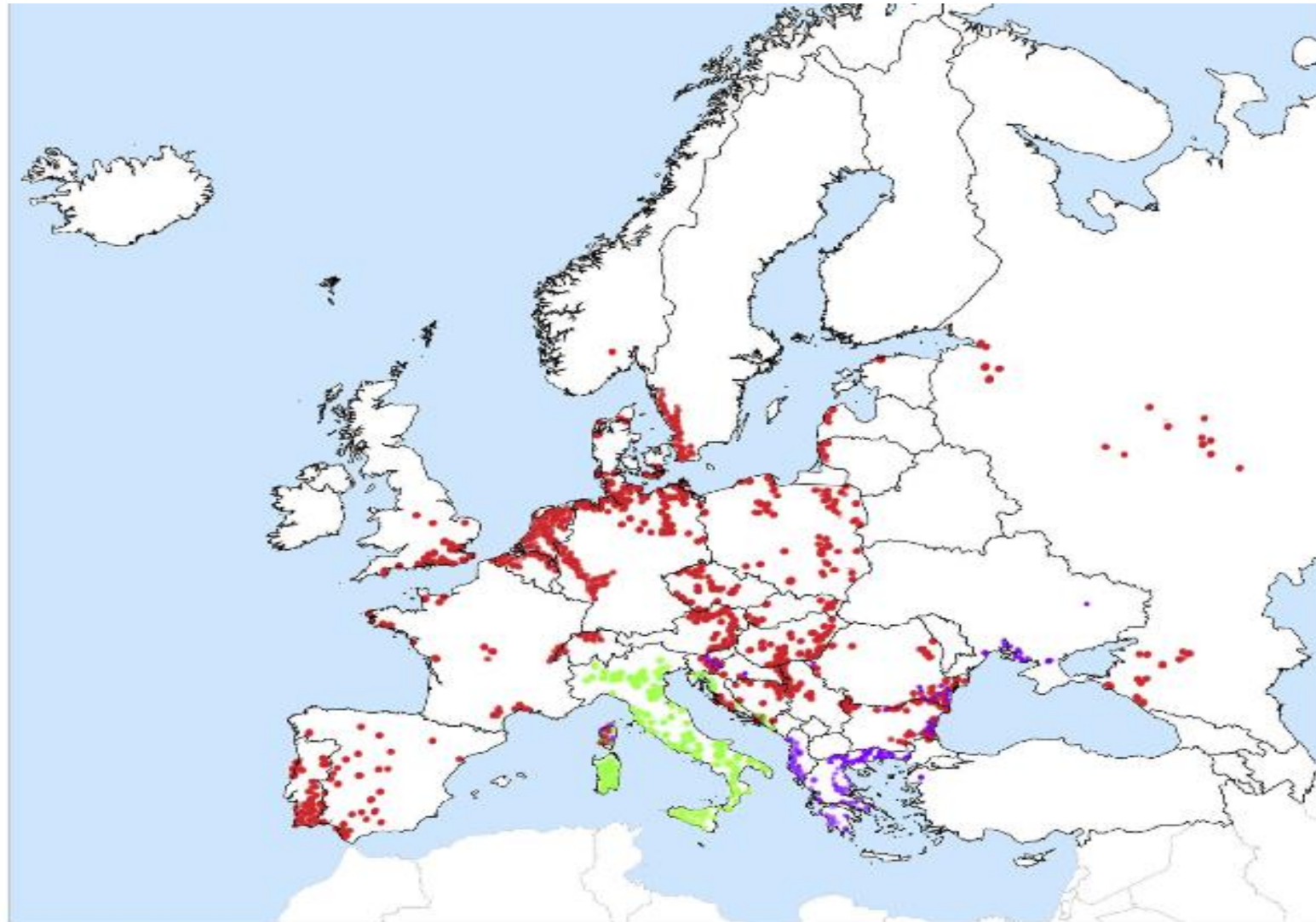
CASI DI MALARIA IMPORTATI IN EU, 2017



Malaria in Europe: emerging threat or minor nuisance?

E. T. Piperaki¹ and G. L. Daikos²

1) Department of Microbiology and 2) First Department of Medicine, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Greece



Distribuzione dei potenziali vettori di malaria in Europa

- *An. labranchiae*
- *An. sacharovi*
- *An. atroparvus*

Risk-assessment studies carried out within the EDEN-MAL project in the Mediterranean Area



EDEN (Emerging Diseases in a Changing European Environment) has been a large European Integrated Research project which aimed the identification of ecosystems at risk for the introduction of infectious vector-borne diseases in Europe

Conclusioni dello studio

*Le aree del bacino del mediterraneo interessate dal progetto **EDEN-MAL** presentano un potenziale malariogenico basso anche se non nullo*

*Casi sporadici di malaria introdotta, **principalmente dovuti a Plasmodium vivax**, sono quindi da considerarsi possibili*





World Health
Organization



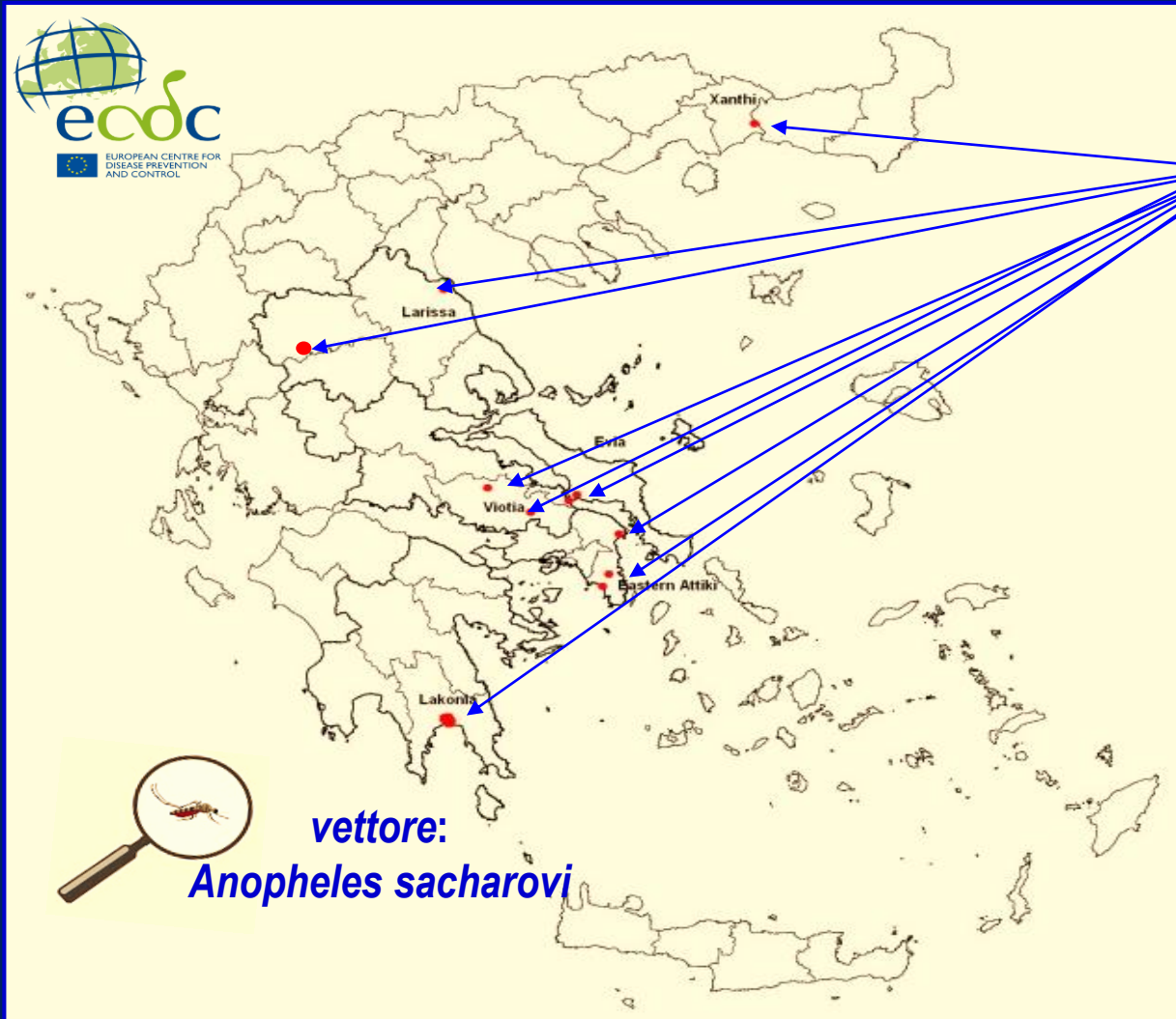
GLOBAL MALARIA
PROGRAMME



*Reintroduzione di **P. vivax**
in aree in cui sono presenti vettori
competenti e l'ambiente è permissivo
per la trasmissione, come osservato
recentemente in Grecia ...*



Outbreak malarico (*P. vivax*) in Grecia



2009: 7 casi
2010: 4
2011: 42
2012: 20
2013: 3
2014: 0
2015: 6
2016: 5
2017: 6
2018: 10

I casi di *P. vivax* registrati in Grecia mostrano che il rischio di ripresa della trasmissione malarica esiste in aree specifiche

dove

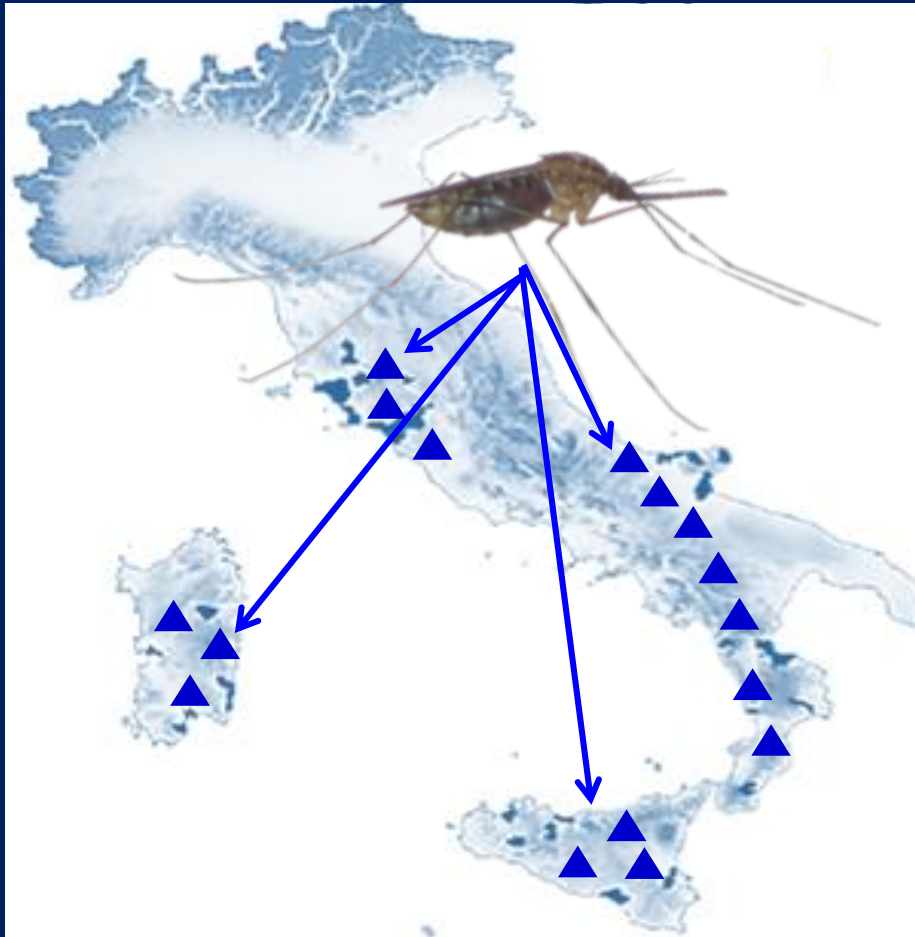
la presenza e l'abbondanza del vettore competente si combina

con

serbatoi di infezione provenienti da paesi endemici (*gametocyte carriers*) e condizione climatiche permissive

Quello che è successo in Grecia può accadere anche in Italia?

Come riportato in lavori recenti, l'ex vettore della malaria in Italia, **An. labranchiae**, è ancora presente anche ad alta densità in diverse zone d'Italia.



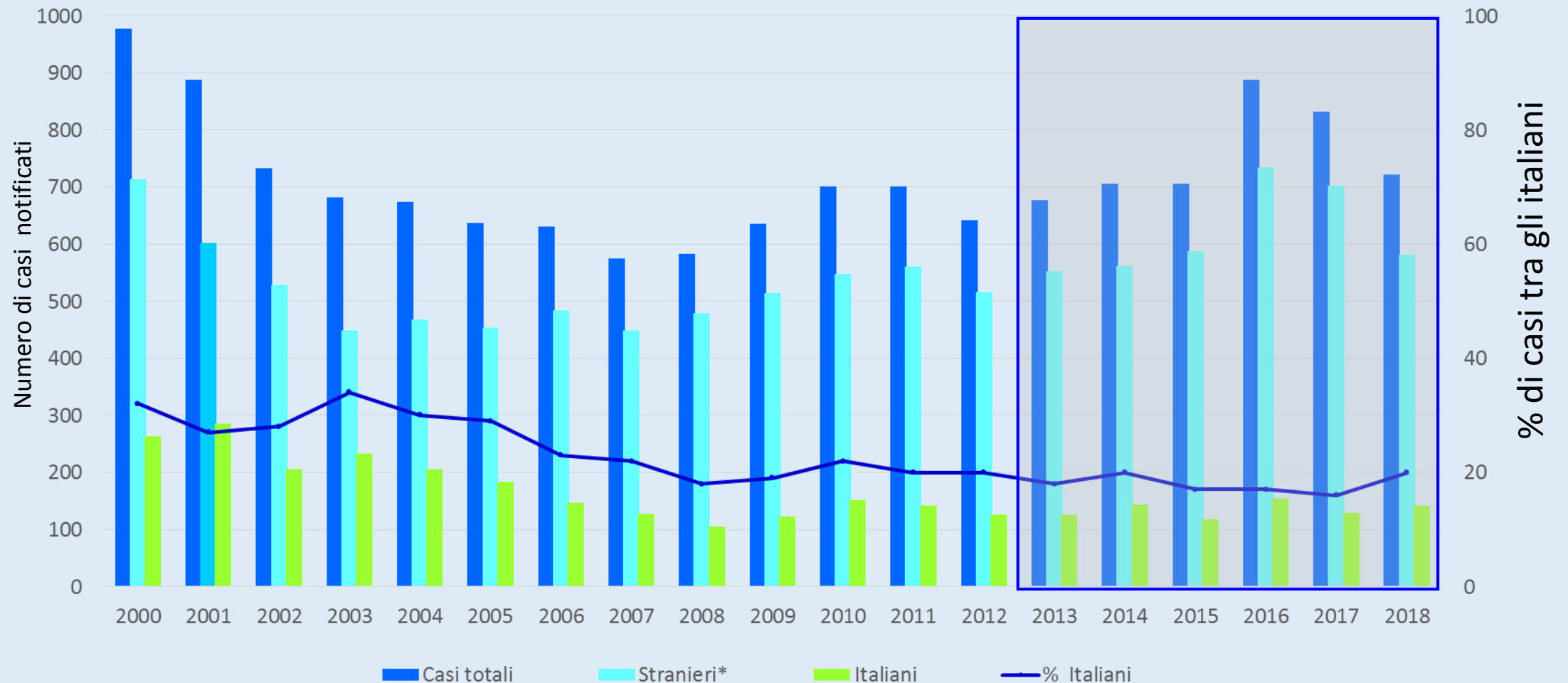
Centri di accoglienza per i migranti
(CARA, CPSA, CDA)

Fonte: Ministero degli Interni



Andamento della malaria in Italia

Numero dei casi confermati nel 2000-2018



**include sia i casi di immigranti regolarmente residenti in Italia in viaggio nei loro paesi di origine (VFRs) sia i casi di migranti al primo ingresso.*

Casi sospetti autoctoni (2009 – 2018)

▲ Distribuzione di *An. labranchiae* (potenziale vettore), dati provenienti da catture di campo e da letteratura recente.

Casi indotti e criptici 2013-2018

- Criptici (*P. malariae*, 2014, 2015; *P. falciparum*, 2014, 2017, 2018; *P. ovale*, 2017)
- Indotti (nosocomiali) (*P. malariae*, 2013; *P. falciparum*, 2013, 2017)

Casi introdotti

- Sospetti introdotti (*P. vivax*, 1997, 2009, 2011)

- In Italia non si possono escludere situazioni a rischio di trasmissione locale, con la possibile insorgenza di casi autoctoni introdotti
- Tuttavia, le evidenze epidemiologiche ci dicono che il rischio di una possibile ripresa locale della trasmissione è molto basso, anche nelle aree considerate più vulnerabili dove potrebbe dare luogo principalmente a casi isolati di *P. vivax*



In conclusione:

- *La maggior parte dei casi di malaria importati in Italia vengono dall'Africa sub-sahariana e sono quindi causati da **P. falciparum***
- *Il vettore potenziale più diffuso in Italia, **An. labranchiae**, sembra non essere in grado di infettarsi con il **falciparum** africano*
- *Sebbene **An. labranchiae** risulterebbe essere invece recettivo per **P. vivax**, rimane il fatto che il vettore implicato nell'outbreak malarico da **vivax** in Grecia è **An. sacharovi***

PROTOCOLLO D'INTERVENTO IN CASO DI SOSPETTA MALARIA AUTOCTONA

INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA E INDAGINE ENTOMOLOGICA

E' necessario accertare che:

- nella zona sia presente un potenziale vettore di malaria
- il caso si stia verificando tra giugno e ottobre
- sia stata confermata la diagnosi di malaria con identificazione della specie di plasmodio responsabile

IL PAZIENTE:

- ✓ non abbia mai avuto precedenti attacchi di malaria
- ✓ non abbia viaggiato negli ultimi anni in zone di endemia malarica
- ✓ non abiti nei pressi di un aeroporto internazionale
- ✓ non risieda o lavori in prossimità (nel raggio di 500m) di depositi/punti vendita di prodotti importati da aree tropicali
- ✓ non abbia ospitato parenti o amici provenienti da aree endemiche
- ✓ non sia stato ricoverato in ospedale e/o non abbia subito recenti interventi chirurgici
- ✓ non abbia subito trasfusioni di sangue
- ✓ non sia tossicodipendente

Sorveglianza della malaria in Italia: punti chiave

Migliorare la segnalazione dei casi

La distribuzione non uniforme delle notifiche tra le varie Regioni rappresenta una criticità importante. Una maggiore sensibilizzazione dei servizi sanitari locali verso la segnalazione dei casi renderebbe di fatto il sistema di sorveglianza più affidabile ed efficace sia a livello nazionale che europeo (ECDC, AER).

Potenziare il sistema di sorveglianza

Gli eventi autoctoni verificatisi nel 2017 hanno destato una forte apprensione nell'opinione pubblica e hanno riaperto il dibattito intorno a questa malattia. E' importante che in Italia, come in molti paesi dell'UE, venga posta la massima attenzione a livello locale per un'attività di sorveglianza continua sia per la presenza di vettori competenti che di possibili serbatoi d'infezione.

Il **MdS** e l'**ISS** assicurano una continua valutazione della situazione epidemiologica ed il controllo dell'anofelismo residuo, in modo da rispondere prontamente in caso di sospetti eventi autoctoni.



Migliorare l'informazione tra i VFRs

È fondamentale fornire raccomandazioni adeguate ai viaggiatori diretti verso Paesi in cui la malaria è endemica, in particolare agli immigrati regolarmente residenti (VFRs), che continuano a essere la popolazione più a rischio.

Carlo Severini

*REPARTO di MALATTIE
TRASMESSE DA VETTORI*

*DIPARTIMENTO di
MALATTIE INFETTIVE*

ISTITUTO
SUPERIORE DI
SANITA'



carlo.severini@iss.it

Grazie per l'attenzione



1947, campaign for the eradication of malaria in Italy: a DDT spraying team on bicycles

Per chi fosse interessato ad approfondire:

<https://www.epicentro.iss.it/malaria/>

<https://www.epicentro.iss.it/malaria/epidemiologia-italia>

<https://www.epicentro.iss.it/malaria/documentazione-Europa>

<https://www.epicentro.iss.it/malaria/epidemiologia-mondo>

Contatti in ISS:

daniela.boccolini@iss.it
sorveglianza.malaria@iss.it

