

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA



# *Infezione malarica in gravidanza*

---

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL  
BAMBINO  
SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN GINECOLOGIA ED  
OSTETRICIA  
Direttore: Prof. G. Nardelli

Dott.ssa Lamparelli

## *Caso clinico*



Sig.ra I.J.O. 29 aa

12.11.12 Accesso in PS centrale: pz tornata di recente da un viaggio di 3 mesi nel proprio paese (Nigeria), dal 10.11.12 ipertensione poco responsiva al trattamento con paracetamolo.

In PS si esegue test rapido per la diagnosi di malaria, il quale risulta positivo.

- An. Familiare: ndp
- An. Fisiologica: nega allergie, nega fumo, nega EP. Alvo e diuresi regolari
- An. Patologica: nega interventi chirurgici, nega patologie di rilievo

UM 14.04.12

32+2 sg

PARA 1011

- 2005 IVG

- 2008 PS a termine, F 2800gr



## *Gravidanza singola normoinsorta*

*Diagnosi prenatale*: non eseguita

*OGTT 10.08.12*: nella norma

*TV*: non eseguito

*Ecografia I trimestre* 19.06.12 (11+3): CRL 42 mm, corrispondente

*Ecografia II trimestre* : non eseguita

*Ecografia III trimestre*: non eseguita

### *Durante il ricovero:*

*Test rapido per la ricerca di Ag del P. falciparum* 12.11.12: positivo, indice parassitemico 2.5 %

*EE* 12.11.12: GB neg, Hb 97 g/dl, PLT 65x19<sup>9</sup>/L, PCR 72, funzionalità epatica e glicemia nella norma

*Consulenza Infettivologica* 13.11.2012: "Malaria falciparum con parassitemia 2,5 %.

Esami ematochimici compatibili. Consiglio: Meflochina secondo schema, Cefotaxime 1 g x 3 ev/die, ECG quotidiano, monitoraggio dello stato di coscienza, emocoltura e urocoltura, Widal-Wright Test, HIV, HCV, HBV, Toxoplasma.

---

---

Sierologia 13.11.12: HBsAg negativo, Ac anti HCV negativo, Ac anti HIV1-2 negativo, Ac anti Treponema Pallidum (IgM+IgG) negativo, Toxo IgM-, IgG-

Reazione di Widal Wright 13.11.2012: Ac anti-Salmonella typhi 0 Negativo; Ac anti-Salmonella typhi H Negativo; Ac anti-Salmonella paratyphi A Negativo; Ac anti-Salmonella paratyphi B Negativo; Ac anti-Brucella Negativo.

Emocoltura 13.11.2012: negativa

Urocoltura 13.11.2012: negativa

Ecografia ostetrica 13.11.2012 (E.A. 32+3 s.g.): DBP 83,7 mm (33+5 s.g.), CC 298,9 mm (33+1 s.g.), CA 272,2 mm (31+3 s.g.), FMR 63,3 mm (32+6 s.g.), OM 55,8 mm (32+3 s.g.). Peso stimato 1906 g. Biometria corrispondente all'epoca di amenorrea. Buon tono fetale. Hb fetale calcolata 11,76 g/dl. Liquido amniotico regolare. Placenta anteriore. Presentazione cefalica. Emodinamica fetale regolare.

Striscio da sangue periferico 14.11.2012: Si segnala anisocitosi e poichilocitosi delle emazie. I leucociti sono morfologicamente nella norma, si conferma la piastrinopenia, con alcune piastrine giganti.

ECG dal 12 al 15.11.2012: nei limiti di norma

NST quotidiano: reattivo, in assenza di attività contrattile

Ecografia ostetrica 20.11.2012 (E.A. 33+3 s.g.): BCF e MAF visualizzati. Buon tono fetale. Liquido amniotico regolare. Placenta anteriore. Presentazione cefalica. Hb fetale calcolata 12,58 g/dL.

---



## *Schema terapeutico:*

- Meflochina (Lariam): 3cpr(750 mg) subito, 2cpr (500 mg) dopo 8 h, 1cpr (250 mg) dopo altre 8 h
- Cefotaxime (Zariviz): 1 gr x 3 e.v. / die → 7 gg

ECG quotidiano (prolungamento tratto QT soprattutto se in associazione con ketoconazolo, chinino o chinoloni) e monitoraggio dello stato di coscienza (aumentato rischio di crisi convulsive)

## *Dimissione*

Treapia a domicilio:

- Multivitaminico, cpr: 1 cpr/die
- Ferro, cpr: 2 cpr /die per 10 giorni, poi 1 cpr/die per altri 30 giorni
- Paracetamolo, 1 g: 1 cpr al bisogno (fino ad un massimo di 3 g/die)

*Ecografia di controllo* 13.12.12 (E.A. 36 s.g.): DBP 85,8 mm (34+5 s.g.), CC 318 mm (35+6 s.g.), CA 313,4 mm (35+2 s.g.), FMR 69,9 mm (35+6 s.g.). Peso stimato 2670 g. Biometria corrispondente all'epoca di amenorrea. Buon tono fetale. Liquido amniotico regolare. Placenta anteriore.

Presentazione cefalica. Emodinamica fetale regolare.

---

## *Parto*



Ricovero il 03.01.13 per travaglio di parto in gravida a 40 sg

Nella stessa data si è prestata assistenza a parto spontaneo

Neonato di sesso femminile 2880 gr, 49 cm, APGAR 9 (1'), 10 (5')/10

Placenta e membrane sono state inviate per ESAME ISTOLOGICO PRIORITARIO.

## *Esame istologico*

Sezione di placenta con edema e fibrosi della parete dei vasi di un villo staminale e aumento degli ammassi sinciziali. Membrane senza flogosi. Funicolo con minimo edema dello stroma.

Non si repertano alterazioni riferibili a malaria

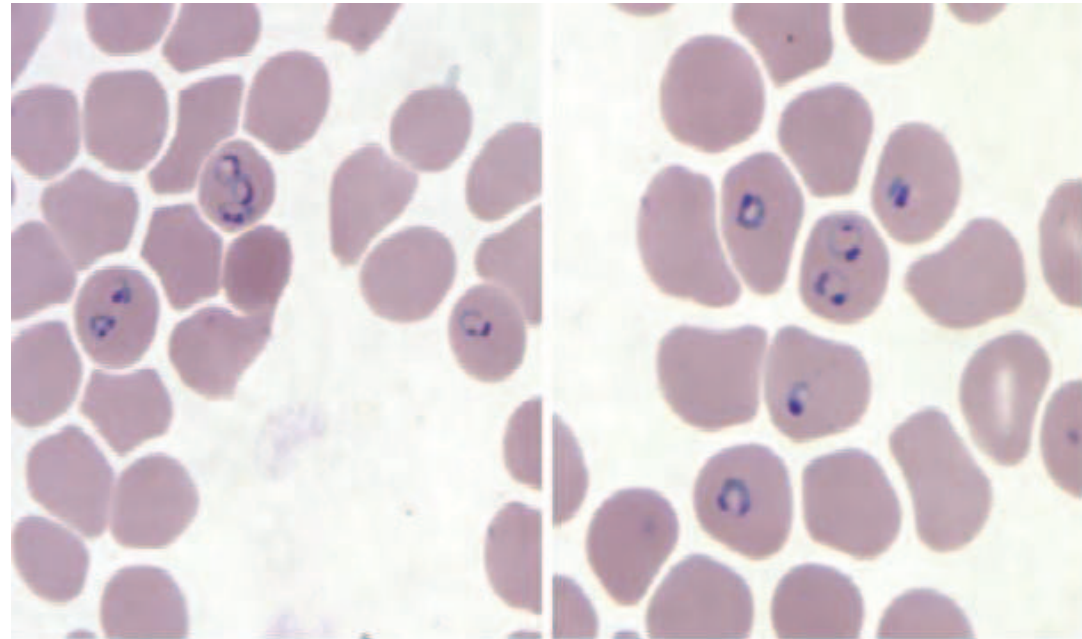
---

# Epidemiologia



Ogni anno 50 milioni di donne che vivono nelle aree dove la malaria risulta endemica intraprendono una gravidanza, si stima che 10.000 donne e 200.000 neonati muoiano a causa dell'infezione malarica sviluppata in gravidanza, le cause principali sono da imputarsi al quadro di severa anemia materna, prematurità e basso peso alla nascita che si osservano nelle gravidanze caratterizzate da questa infezione.

Il *Plasmodium falciparum* risulta essere la specie maggiormente coinvolta nell'eziopatogenesi di questa malattia, oltre a questo anche il *Plasmodium vivax* può essere responsabile dell'infezione e causare lo stesso tipo di complicanze le quali, però, risultano essere meno frequenti e severe di quelle causate dal *P. falciparum*.



Cox-Singh J, Davis TM, Lee KS, et al. *Plasmodium knowlesi* malaria in humans is widely distributed and potentially life threatening. *Clin Infect Dis* 2008; 46:165.



# Modalità di trasmissione e ciclo vitale del Plasmodio

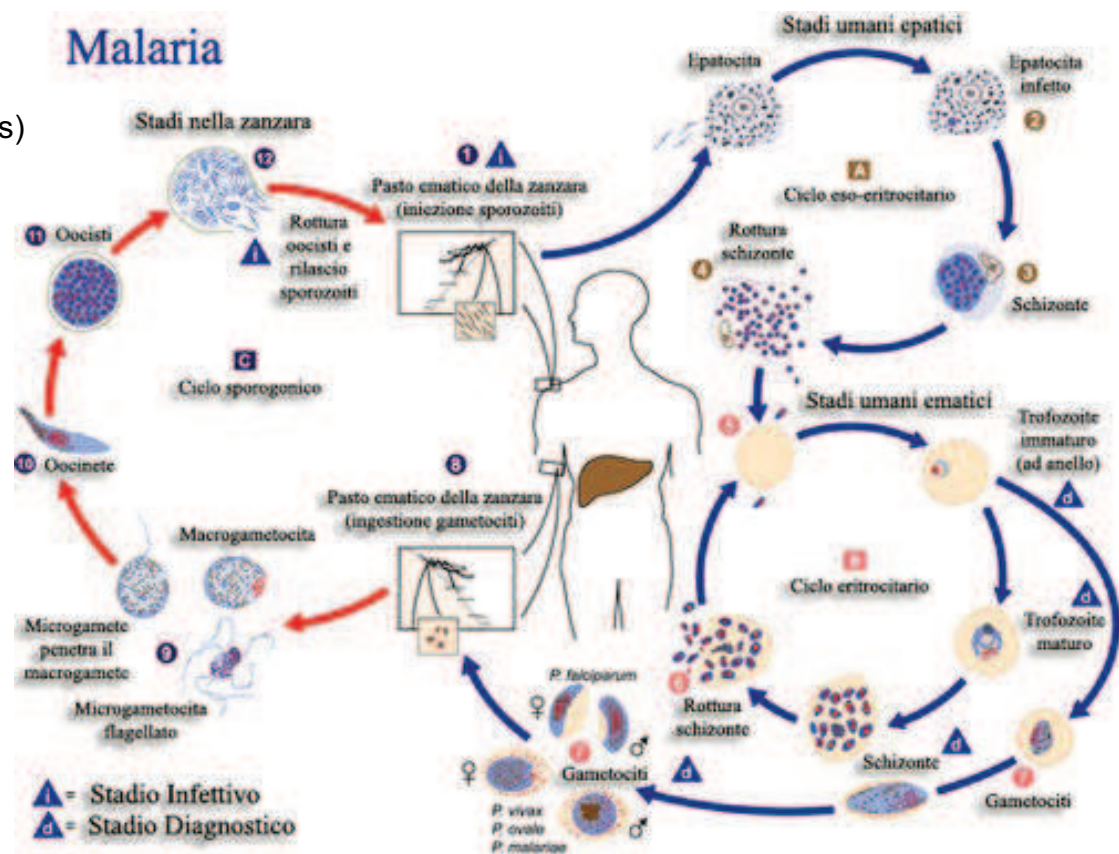
La forma infettante del plasmodio è lo **sporozoita** (presente all'interno delle ghiandole salivari di zanzare femmine appartenenti al genere *Anopheles*) da cui vengono inoculati nell'ospite.



Gli sporozoiti invadono gli epatociti dove inizia la prima fase di moltiplicazione che determina la formazione di uno **schizonte** che si rompe e che a seguito della lisi dell'epatocita, riversa in circolo migliaia di **merozoiti** che vanno ad infettare gli eritrociti.



All'interno delle emazie inizia un nuovo ciclo di riproduzione.





# Patogenesi



Nella maggior parte dei casi si mantiene un equilibrio tra infezione e risposta immunitaria. Nelle infezioni da *P.falciparum* l'equilibrio è precario: la malattia può precipitare in qualsiasi momento e la parassitemia aumentare in modo incontrollabile, provocando una **disfunzione multiorgano** (MOF, “multi-organ failure”). La mortalità in un paziente non-immune e non trattato può arrivare fino al 20%.

Le forme di malaria da *P.falciparum* sono più gravi perché il plasmodio infetta tutti gli eritrociti e provoca parassitemie più alte, a differenza di *P.vivax* e *P.ovale* che infettano i reticolociti.

L'**anemia** è di tipo emolitico, normocromico e normocitico. Possono aversi drammatici cali dell'emoglobinemia, durante gli attacchi acuti, per emolisi da rottura dei globuli rossi da parte degli schizonti. L'anemia non è necessariamente proporzionale alla parassitemia

Nella **malaria cerebrale**, gli eritrociti parassitati vengono sequestrati nel microcircolo cerebrale, diventano più rigidi e indeformabili, aderiscono agli eritrociti sani e all'endotelio, ostruendo il lume vasale.

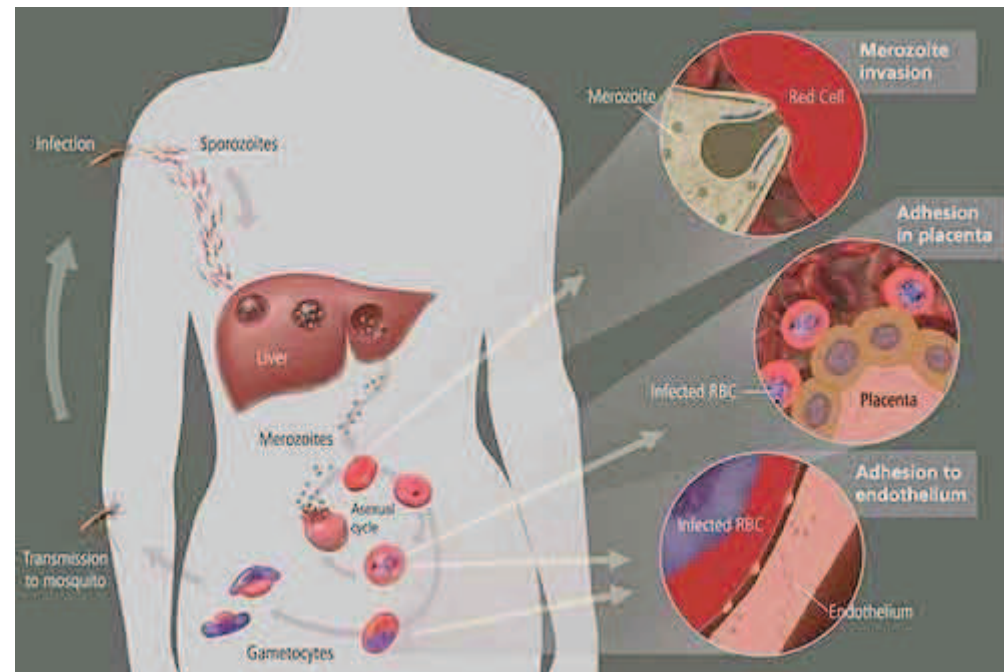
La citoaderenza è determinata da proteine che vengono espresse sulla membrana delle emazie parassitate. In fasi avanzate, poi, si avranno emorragie intraparenchimali per alterazione della permeabilità dei vasi cerebrali è causata dalla produzione endogena di sostanze vasoattive (TNF, IFN $\gamma$ ).

# Infezione placentare



Infezione caratterizzata dal sequestro e dalla moltiplicazione a livello placentare dei parassiti. Ciò è da imputarsi al fatto che quest'ultimi, dopo aver infettato le emazie, inducono l'espressione di una classe di antigeni di superficie in grado di mediare l'adesione degli eritrociti infetti al sinciziotrofoblasto degli spazi intervillosi.

I parassiti localizzati sulla superficie dei villi sono in grado di stimolare un accumulo di leucociti a questo livello, ciò è reso evidente dall'indagine istopatologica svolta su placentate caratterizzate da un'infezione attiva, in cui si può osservare un'adesione degli eritrociti infetti al sinciziotrofoblasto, degradazione sinciziale ed in rari casi distruzione localizzata dei villi.



*Salanti A, Staaloe T, Lavstsen T, et al. Selective upregulation of a single distinctly structured var gene in chondroitin sulphate A-adhering Plasmodium falciparum involved in pregnancy-associated malaria. Mol Microbiol 2003; 49:179.*

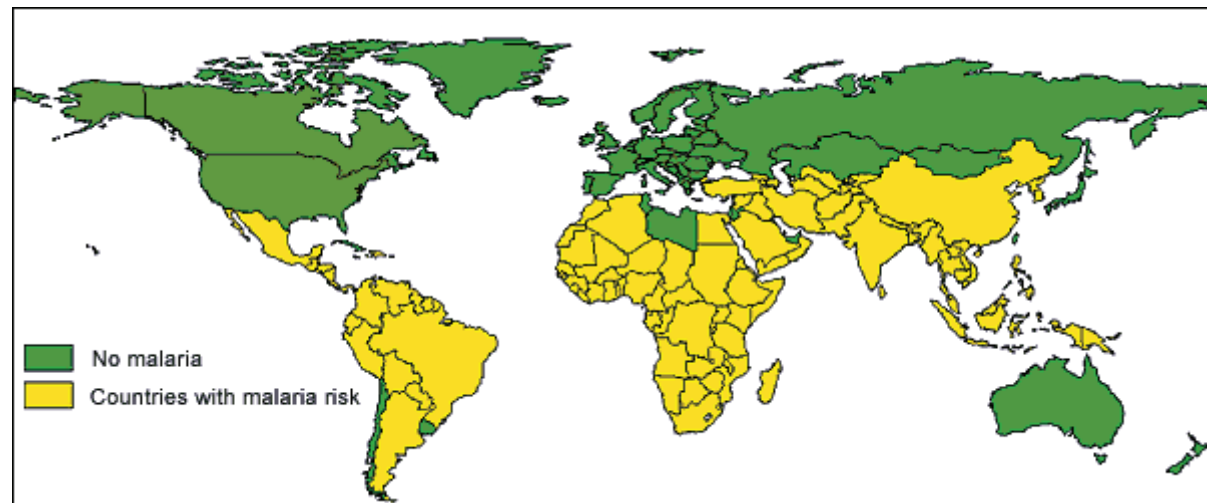
# Manifestazioni Cliniche



- Aree endemiche (immunità parziale): pz asintomatiche, tuttavia permane il rischio di anemia materna e ridotto peso fetale alla nascita
- Altre aree: febbre, parto pretermine, morte materna e fetale

## *Sintomi (non specifici):*

- Febbre ( $T > 40^\circ$  ogni 36-48 h, o meno pronunciata e quasi continua)
- Brividi
- Sudorazione
- Cefalea
- Mialgie
- Dolore addominale
- Nausea
- Vomito



**Box 1. Clinical and laboratory findings of severe or complicated malaria in adults**  
(reproduced with permission from the World Health Organization)<sup>15</sup>

**Clinical manifestations**

- Prostration
- Impaired consciousness
- Respiratory distress (acidotic breathing, acute respiratory distress syndrome)\*
- Pulmonary oedema (including radiological)\*
- Multiple convulsions
- Circulatory collapse, shock (blood pressure < 90/60 mmHg)
- Abnormal bleeding, disseminated intravascular coagulopathy
- Jaundice
- Haemoglobinuria (without G6PD deficiency)

**Laboratory tests**

- Severe anaemia (Haemoglobin < 8.0 g/dl)
- Thrombocytopaenia
- Hypoglycaemia (< 2.2 mmol/l)\*
- Acidosis (pH < 7.3)
- Renal impairment (oliguria < 0.4 ml/kg body weight/hour or creatinine > 265 µmol/l)
- Hyperlactataemia (correlates with mortality)
- Hyperparasitaemia (> 2% parasitised red blood cells)
- 'Algid malaria' - Gram-negative septicaemia\*
- Lumbar puncture to exclude meningitis

\* Common features in pregnant women with severe or complicated malaria

## Immunità

A seguito dell'infezione malarica si assiste allo sviluppo di una risposta immunitaria parziale, i soggetti che vivono nelle aree endemiche possono sviluppare una "immunità parziale", quest'ultima non consente di prevenire una nuova infezione o lo sviluppo di una parassitemia, tuttavia la severità dei sintomi è tipicamente limitata.

# Diagnosi



- Sospettata in qualsiasi pz con iperpiressia proveniente da una regione in cui sia endemica l'infezione.

*N.B. In alcuni casi si può avere una localizzazione dei parassiti unicamente a livello placentare e quindi non avere parassiti presenti nel torrente circolatorio. In questi casi non esistono markers bioumorali utili per la diagnosi che sarà possibile solo dopo l'analisi istologica placentare.*

Metodi standard per identificare i parassiti a livello circolatorio:

- colorazione Giemsa su striscio sottile e/o su goccia spessa di sangue (permette la determinazione della specie infettante oltre alla quantificazione della parassitemia, il che consente di monitorare la risposta alla terapia)
- test rapido immunocromatografico per la determinazione di *Plasmodium falciparum* nel sangue intero

Determina la presenza di un antigene (HRP-II) appartenente a *P. falciparum* dagli eritrociti lisati. Metodo immunocromatografico in cui gli anticorpi specifici per l'antigene da determinare sono fissati ad una membrana filtrante. L'eventuale presenza dell'analita nei campioni determina la formazione di un ponte capace di legare il secondo anticorpo marcato.

Limite della metodica: determina solo la presenza dell'antigene di *P. falciparum* e non quello di *P. vivax*.

# Outcome



- Aborto
- Fetal growth restriction/small for gestational age (SGA) infant
- Parto pretermine
- Basso peso alla nascita (< 2.500 gr )
- Morte perinatale
- Infezioni congenite
- Anemia e trombocitopenia materna
- Morte materna

## *Maternal outcome:*

- Anemia: complicanza comune, presente nel 60% delle donne gravide affette, fare attenzione a diagnosi differenziale con altre cause come parassitemia, deficit nutrizionali e talassemia. Spesso può associarsi a trombocitopenia

*Whitty CJ, Edmonds S, Mutabingwa TK. Malaria in pregnancy. BJOG 2005; 112:1189.*

- Mortalità materna: principalmente causata dal grave stato anemico





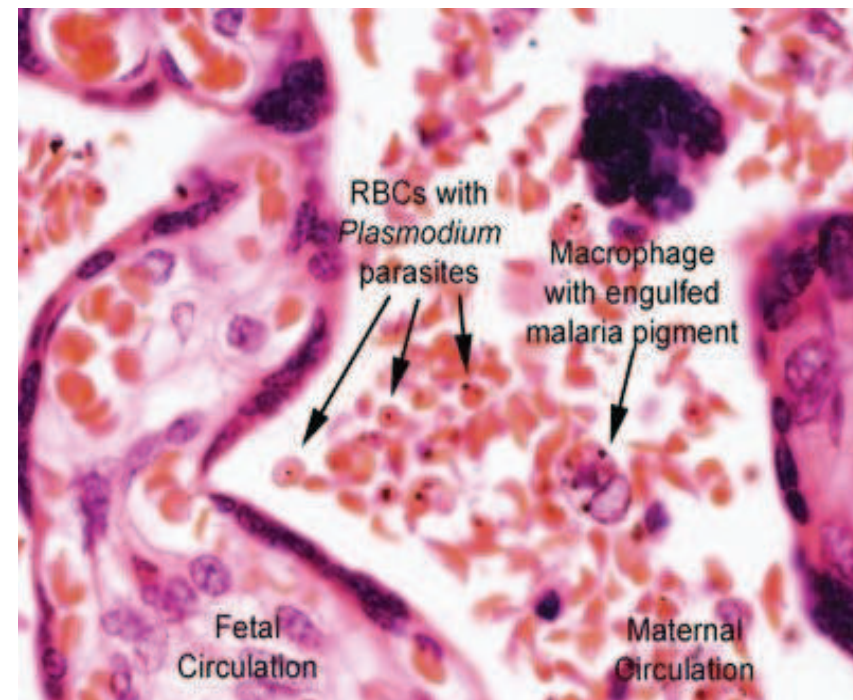
## *Fetal outcome:*

- Ridotto peso fetale alla nascita: conseguenza sia della restrizione della crescita fetale, che del frequente verificarsi di un parto pretermine; la distinzione tra le due possibili cause risulta difficoltosa in paesi con scarse risorse in cui il follow-up ecografico della gravidanza è praticamente inesistente.

Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra una restrizione della crescita fetale e la presenza di parassiti a livello placentare, con conseguente presenza di un infiltrato infiammatorio a questo livello. Ipotesi che l'infezione a livello placentare conduca a:

- ♦ deposizione di fibrina
- ♦ assottigliamento placentare

con conseguente ridotto apporto di ossigeno e nutrienti. Indagini ecografiche hanno dimostrato una riduzione dei flussi sanguigni a livello placentare.



*Dorman EK, Shulman CE, Kingdom J, et al. Impaired uteroplacental blood flow in pregnancies complicated by falciparum malaria. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 19:165.*



- 
- **Parto pretermine**: l'aumentata prevalenza di parto pretermine in donne infette può essere ricondotta ad un'alterazione nella produzione di citochine, in particolare nelle infezioni da *P. falciparum* si assiste ad un aumento dei livelli di TNF-alpha negli spazi intervillosi, il quale fa parte dei fattori coinvolti nella patogenesi del parto pretermine

*Suguitan AL Jr, Cadigan TJ, Nguyen TA, et al. Malaria-associated cytokine changes in the placenta of women with pre-term deliveries in Yaounde, Cameroon. Am J Trop Med Hyg 2003; 69:574.*

- **Infezione congenita**: più comune nel caso di *P. falciparum* e *P. vivax*, la presenza del parassita a livello placentare è un elemento necessario, ma non sufficiente. Nelle madri immuni il rischio di infezione congenita è ridotto, probabilmente dovuto ad un fenomeno di immunizzazione passiva mediante il passaggio transplacentare di anticorpi materni. Si manifesta tra le 2-8 settimane con febbre, vomito, diarrea, irritabilità, anemia, trombocitopenia e splenomegalia.

*Metenou S, Suguitan AL Jr, Long C, et al. Fetal immune responses to Plasmodium falciparum antigens in a malaria-endemic region of Cameroon. J Immunol 2007; 178:2770.*

- **Aborto**: la probabilità di aborto nelle donne affette da malaria risulta tre volte maggiore rispetto alle donne non infette, con delle percentuali rispettivamente del 27% per le donne trattate e del 35% per tutte le donne affette (trattate e non trattate)

*McGready R, Davison BB, Stepniowska K, et al. The effects of Plasmodium falciparum and P. vivax infections on placental histopathology in an area of low malaria transmission. Am J Trop Med Hyg 2004; 70:398.*

---

# Trattamento



## Forme non complicate

< 2% GR infettati in assenza di segni di severità



Chinino 600 mg o.s. ogni 8 h  
+  
Clindamicina 450 mg o.s. ogni 8 h } 7 gg

## Forme complicate



Artesunato 2,4 mg/kg e.v. a 0,12 e 24 h, poi 1  
somministrata/die  
+  
Clindamicina 450 mg o.s. ogni 8 h } 7gg

oppure

Chinino 20 mg/kg e.v. (glucosata 5%) in 4 h poi  
10 mg/kg e.v. (glucosata 5%) in 4 h ogni 8 h\*  
+  
Clindamicina 450 mg o.s. ogni 8 h } 7gg

\* quando possibile passare a chinino 600 mg x 3/die o.s.



**Table 1. UK treatment guidelines in pregnancy<sup>3</sup>**

Severity	Indication	Drug and dosage
Severe or complicated malaria <sup>a</sup>	Any species (for specific cases after expert consultation; see Table 2)	Artesunate IV 2.4 mg/kg at 0, 12 and 24 hours, then daily thereafter. When the patient is well enough to take oral medication she can be switched to oral artesunate 2 mg/kg (or IM artesunate 2.4 mg/kg) once daily, plus clindamycin. If oral artesunate is not available, use a 3-day course of Riamet® (GSK) or atovaquone-proguanil (Malarone®, Novartis) or a 7-day course of quinine and clindamycin at 450 mg 3 times a day 7 days.  ALTERNATIVELY
	Any species	Quinine IV 20 mg/kg loading dose (no loading dose if patient already taking quinine or mefloquine) in 5% dextrose over 4 hours and then 10 mg/kg IV over 4 hours every 8 hours plus clindamycin IV 450 mg every 8 hours (max. dose quinine 1.4 g). When the patient is well enough to take oral medication she can be switched to oral quinine 600 mg 3 times a day to complete 5–7 days and oral clindamycin 450 mg 3 times a day 7 days (an alternative rapid quinine-loading regimen is 7 mg/kg quinine dihydrochloride IV over 30 minutes using an infusion pump followed by 10 mg/kg over 4 hours).  <b>Note:</b> quinine dosing should be reduced to 12-hourly dosing if IV therapy extends more than 48 hours or if the patient has renal or hepatic dysfunction. <sup>56</sup> Quinine is associated with severe and recurrent hypoglycaemia in late pregnancy. <sup>57</sup>
Uncomplicated malaria <sup>b</sup>	<i>P. falciparum</i>	Oral quinine 600 mg 8 hourly and oral clindamycin 450 mg 8 hourly for 7 days (can be given together) or Riamet® 4 tablets/dose for weight > 35 kg, twice daily for 3 days (with fat) or atovaquone-proguanil (Malarone®) 4 standard tablets daily for 3 days.
	Vomiting but no signs of severe or complicated malaria	Quinine 10 mg/kg dose IV in 5% dextrose over 4 hours every 8 hours plus IV clindamycin 450 mg every 8 hours. When the patient is well enough to take oral medication she can be switched to oral quinine 600 mg 3 times a day to complete 5–7 days and oral clindamycin can if needed be switched to 450 mg 3 times a day 7 days.
Non-falciparum malaria <sup>c</sup>	<i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Oral chloroquine (base) 600 mg followed by 300 mg 68 hours later. Then 300 mg on day 2 and again on day 3.
	Resistant <i>P. vivax</i>	As for uncomplicated malaria <i>P. falciparum</i>
	Preventing relapse DURING pregnancy	Chloroquine oral 300 mg weekly until delivery
	Preventing relapse AFTER delivery	Postpone until 3 months after delivery and G6PD testing
	<i>P. ovale</i> <i>P. vivax</i>	Oral primaquine 15 mg single daily dose for 14 days Oral primaquine 30 mg single daily dose for 14 days
G6PD (mild) for <i>P. vivax</i> or <i>P. ovale</i>	Primaquine oral 45–60 mg once a week for 8 weeks	

# Complicanze



- Ipoglicemia (58%) → generalmente asintomatica, può associarsi a bradicardia fetale e altri segni di distress fetale; nelle pz più gravemente affette può essere associata ad acidosi lattica ed elevata mortalità. Dopo la somministrazione di chinino essa è causata da un quadro di iperinsulinemia dovuto all'azione del farmaco stesso. Per tale motivo il monitoraggio continuo dello stato di coscienza della pz risulta fondamentale.

*Munnur U, et al. Critically ill obstetric patients in an American and an Indian public hospital: comparison of case-mix, organ dysfunction, intensive care requirements, and outcomes. Intensive Care Med 2005;31:1087-94.*

- Severa anemia (Hb < 8g/dl) → associata ad aumentato rischio di emorragia post-partum e mortalità perinatale. Nelle pz con severo quadro anemico si consiglia l'esecuzione di trasfusioni di emazie.

*Riddle MS, Jackson JL, Sanders JW, Blazes DL. Exchange transfusion as an adjunct therapy in severe Plasmodium falciparum malaria: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2002;34:1192-8.*

- Sepsi → una diffusione secondaria di batteri nel torrente circolatorio, principalmente Gram -, è una delle possibili complicanze. Emocolture dovrebbero essere eseguite nel caso in cui la pz presenti un quadro sospetto (shock, iperpiressia di recente insorgenza), mentre una copertura antibiotica ad ampio spettro dovrebbe essere adottata fin dall'inizio del trattamento.

*Severe falciparum malaria. World Health Organization, communicable diseases cluster. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94 Suppl 1:S1-90.*

**Table 3. Supportive clinical care in severe malaria**

Manifestation or complication	Management
Coma (cerebral malaria)	Monitor using Glasgow Coma Score. Maintain airway, place patient on her left side, exclude treatable causes of coma (e.g. hypoglycaemia, bacterial meningitis)
Hyperpyrexia	Administer tepid sponging, fanning and antipyretic drugs
Convulsions	Maintain airway; treat promptly with intravenous or rectal diazepam
Hypoglycaemia (blood glucose < 2.2 mmol/l or < 40 mg/100 ml)	Check blood glucose regularly, correct hypoglycaemia and maintain with glucose-containing infusion. Quinine induced hypoglycaemia can occur quite late in the course even after the patient appears to be recovering
Severe anaemia (haemoglobin < 8 g/100 ml or packed cell volume < 24%)	Transfuse with packed red cells
Acute pulmonary oedema (possible overlay of acute respiratory distress syndrome)	Prevent by monitoring jugular venous pressure(JVP)/central venous pressure (CVP) to keep right arterial pressure < 10 cm H <sub>2</sub> O. Treat by propping patient up at an angle of 45 degrees, give oxygen, give a diuretic, stop intravenous fluids, intubate and add positive end-expiratory pressure/continuous positive airway pressure in life-threatening hypoxaemia
Renal failure	Exclude pre-renal causes, check fluid balance and urinary sodium; if in established renal failure, add haemofiltration or haemodialysis or, if unavailable, peritoneal dialysis. The benefits of diuretics/dopamine in acute renal failure are not proven
Spontaneous bleeding and coagulopathy	Transfuse with screened fresh whole blood (cryoprecipitate, fresh frozen plasma and platelets if available); give Vitamin K by injection
Metabolic acidosis	Prevent by careful fluid balance; observation of JVP/CVP by central venous access helps optimise fluid balance and avoids overfilling. Exclude or treat hypoglycaemia, hypovolaemia and septicemia. If severe, add haemofiltration or haemodialysis
Shock	Suspect septicaemia, take blood for cultures; give parenteral broad-spectrum antimicrobials, correct haemodynamic disturbances



---

*Grazie per l'attenzione*

