PATOLOGIE EMERGENTI E RIEMERGENTI

GLOBALIZZAZIONE, MIGRAZIONE, SALUTE E VACCINI

Le nuove patologie della Globalizzazione

Roma 24 novembre 2009

PATOLOGIE TROPICALI E DEL GRANDE VIAGGIATORE

Alessandro Bartoloni

Dipartimento Area Critica Medico Chirurgica

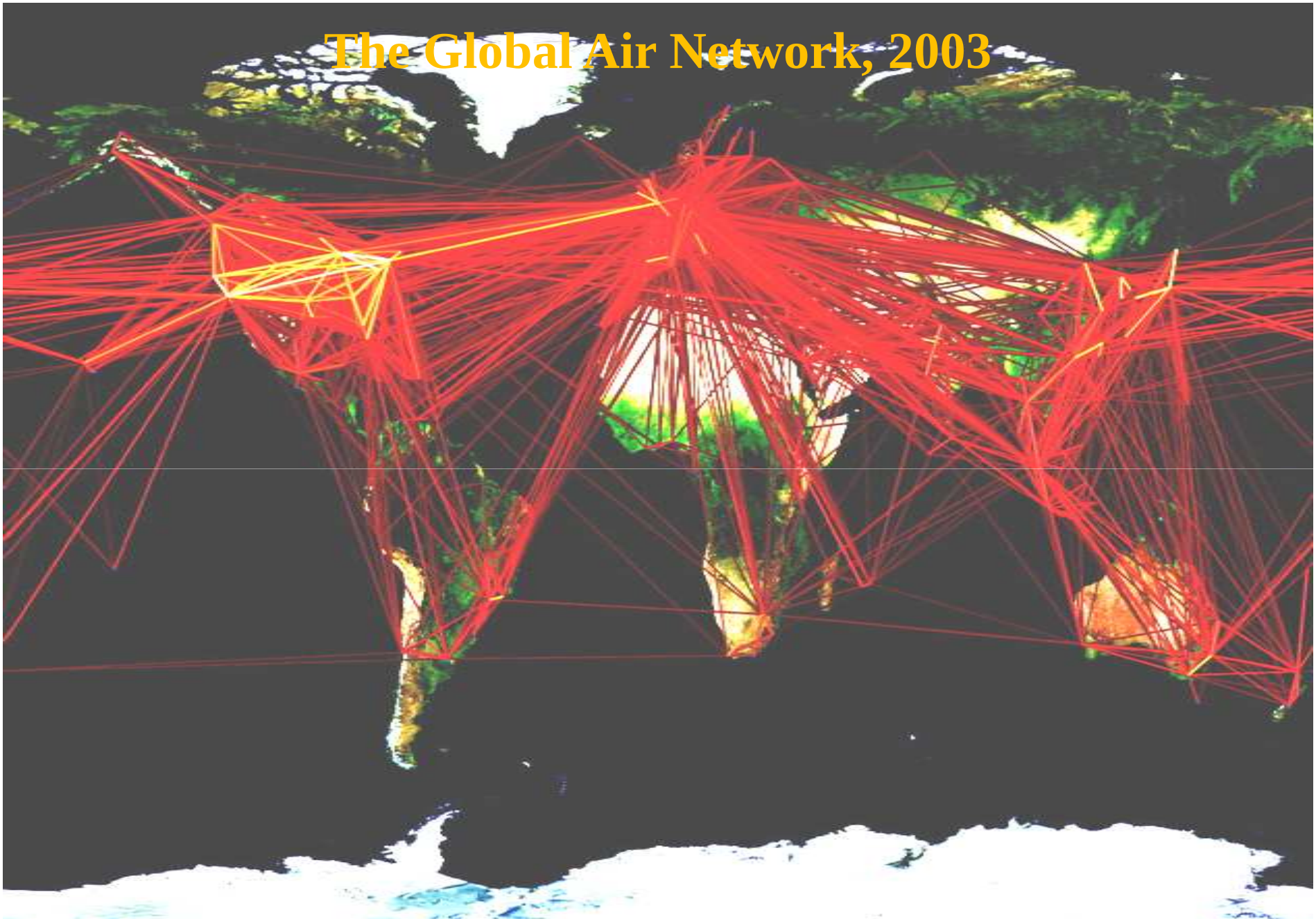
Università degli Studi di Firenze

SOD Malattie Infettive e Tropicali

Dipartimento Specialità Medico Chirurgiche – AOU-Careggi



The Global Air Network, 2003



DUKE NUS
GRADUATE MEDICAL SCHOOL SINGAPORE

Bastano 36 ore per fare il giro del mondo in aereo: un tempo ben inferiore al periodo di incubazione della maggior parte delle malattie trasmissibili che possono essere contratte nei vari Paesi.



Anno dopo anno, sono sempre di più le persone che intraprendono viaggi internazionali (circa 700 milioni) ed è in aumento la quota di persone che si recano in aree tropicali (circa 18 milioni gli italiani) con un rischio significativo di ammalarsi e di diventare un veicolo di infezione.

International travel and health

Situation as on 1 January 2009



Con l'intento di favorire la prevenzione dei principali rischi sanitari legati ai viaggi, tutti gli anni l'Oms pubblica "Viaggi internazionali e salute" un documento destinato ai medici, ma anche alle agenzie di viaggio e alle compagnie di trasporto.

I dati disponibili suggeriscono che, mentre i turisti e coloro che si spostano per lavoro osservano le dovute precauzioni e prendono le opportune misure di sicurezza sottoponendosi agli eventuali trattamenti, sono gli immigrati che tornano ai loro Paesi di origine i più esposti a rischi sanitari maggiori.

World Health Organization

Viaggio, storia di esposizione, infezione

Punture di artropodi	**Malaria, Dengue, Chikugunya, Febbri emorragiche virali, Rickettsiosi, Tripanosomiasi**
Acqua e cibo contaminato	**HAV, HEV, gastroenteriti Diarrea del viaggiatore**
Contatti con animali	**Rabbia, Febbre Q Tularemia, Brucellosi Istoplasmosi, Leptospirosi**



Tre mesi in India:

tre patologie di importazione

Caso clinico

In India

C. A., 40 anni, soggiorno di tre mesi in India

✓ **febbre (T.C 38.5 °C), cefalea frontale e rash maculo-papuloso pruriginoso al tronco ed agli arti.**

✓ **riscontro di ipertransaminasemia**

Prima della partenza si era sottoposto a vaccinazione anti epatite A e B e a profilassi antimalarica con doxiciclina.

Dengue

In Italia

Paziente febbrile, itterico, in discrete condizioni generali

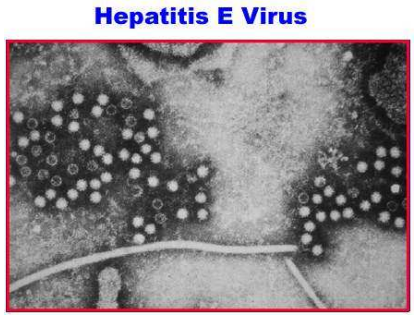
Ipertransaminasemia; epatosplenomegalia

L'esame emoscopico per PARASSITI MALARICI e TEST RAPIDO perAg MALARICO: NEGATIVO

Indagini sierologiche: HIV 1-2 Ab, HCV, EBV: negative; HAV & HBV: anticorpi post-vaccinazione

La ricerca per HEV Ig tot dava esito dubbio

Dopo sei giorni: Ig tot per HEV positivo



Epatite Acuta da HEV

e inoltre . . .

all'esame coproparassitologico presenza di cisti di



Giardia intestinalis

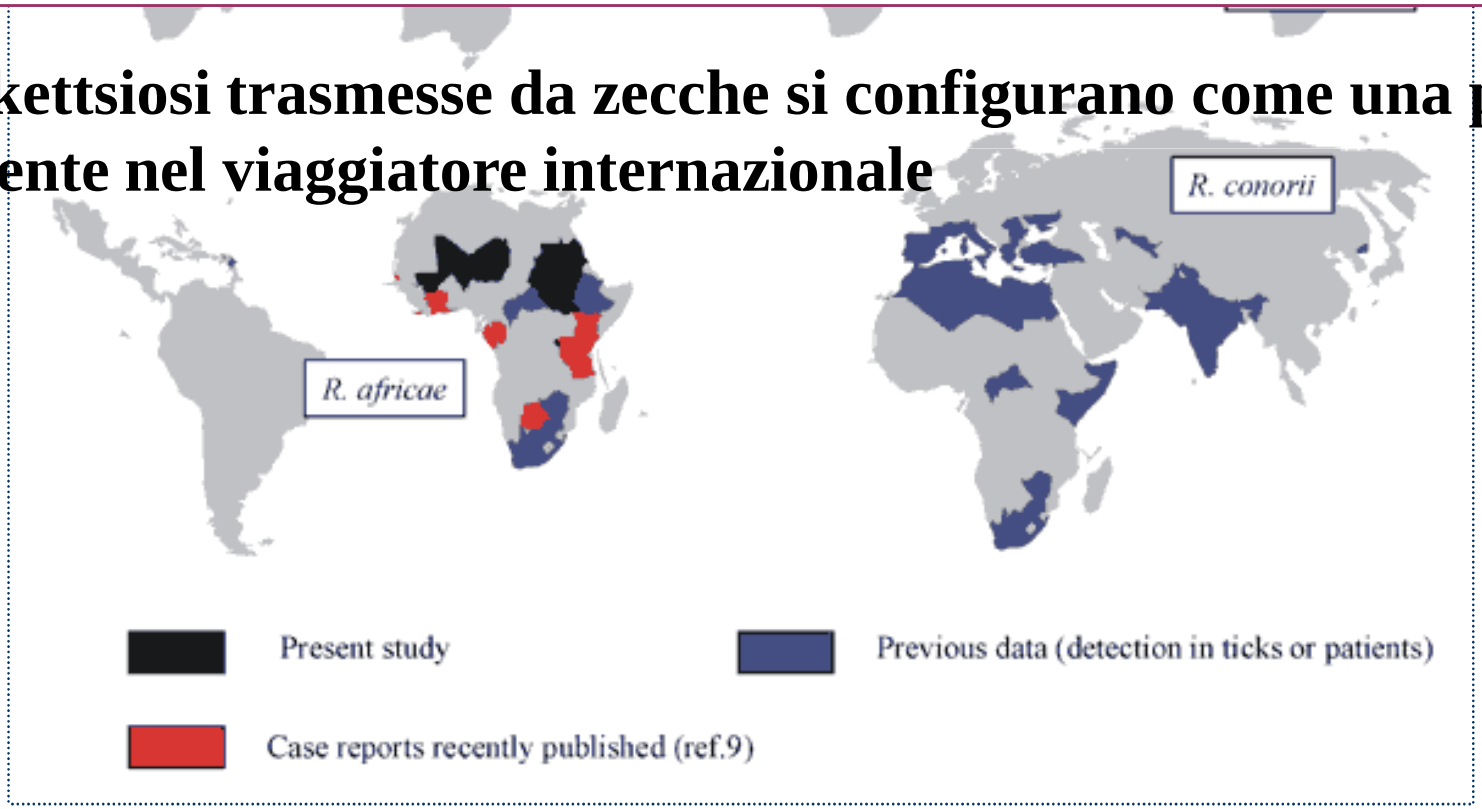
Rickettsiosi

Rickettsioses and the International Traveler

Mogens Jensenius,[1] Pierre-Edouard Fournier,[2] and Didier Raoult[2]

[1]Department of Internal Medicine, Aker University Hospital, Oslo, Norway, and [2]Unité des Rickettsies, Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, Marseille, France

Le rickettsiosi trasmesse da zecche si configurano come una patologia emergente nel viaggiatore internazionale



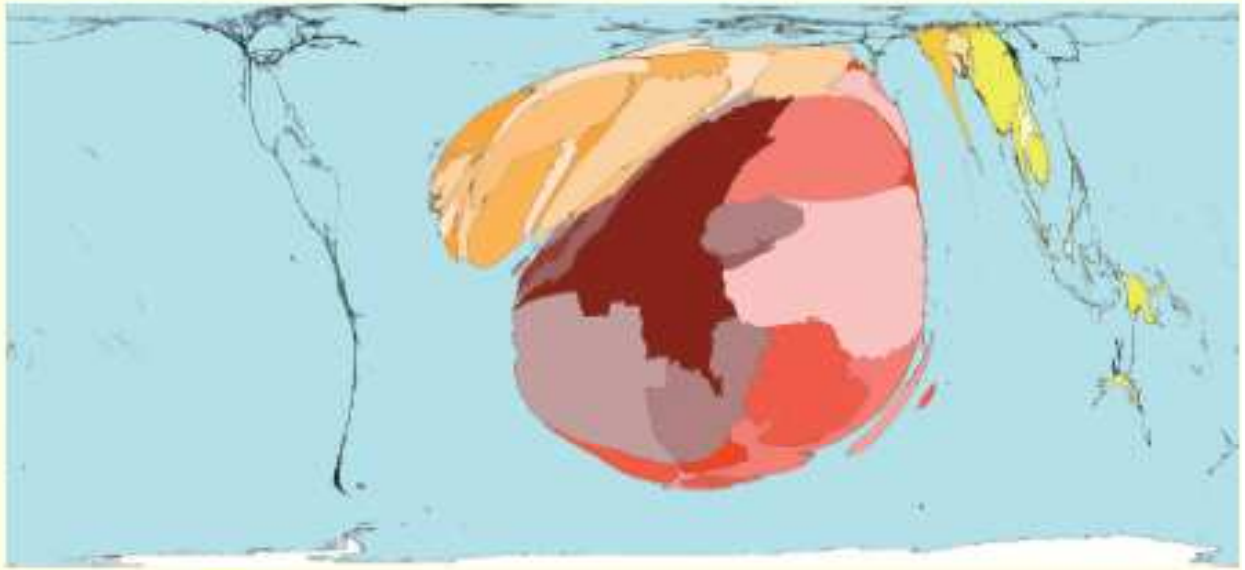
Rickettsiosi

Manifestazioni cliniche	%
Febbre	100
Esantema	89
Cefalea	84
Mialgia	79
Tache noire	74
Artralgia	69
Epatomegalia	29
Congiuntivite	9
Splenomegalia	9

- **L'esame obiettivo deve includere un'attenta ricerca della presenza di *tache noire***



Malaria Deaths





Land area

Technical notes

- Data are from World Health Organization's 2004 Human Resources for Health
- *Most recent data available between 1990 and 2003. Data estimated from regional averages are not included in table.
- See website for further information.

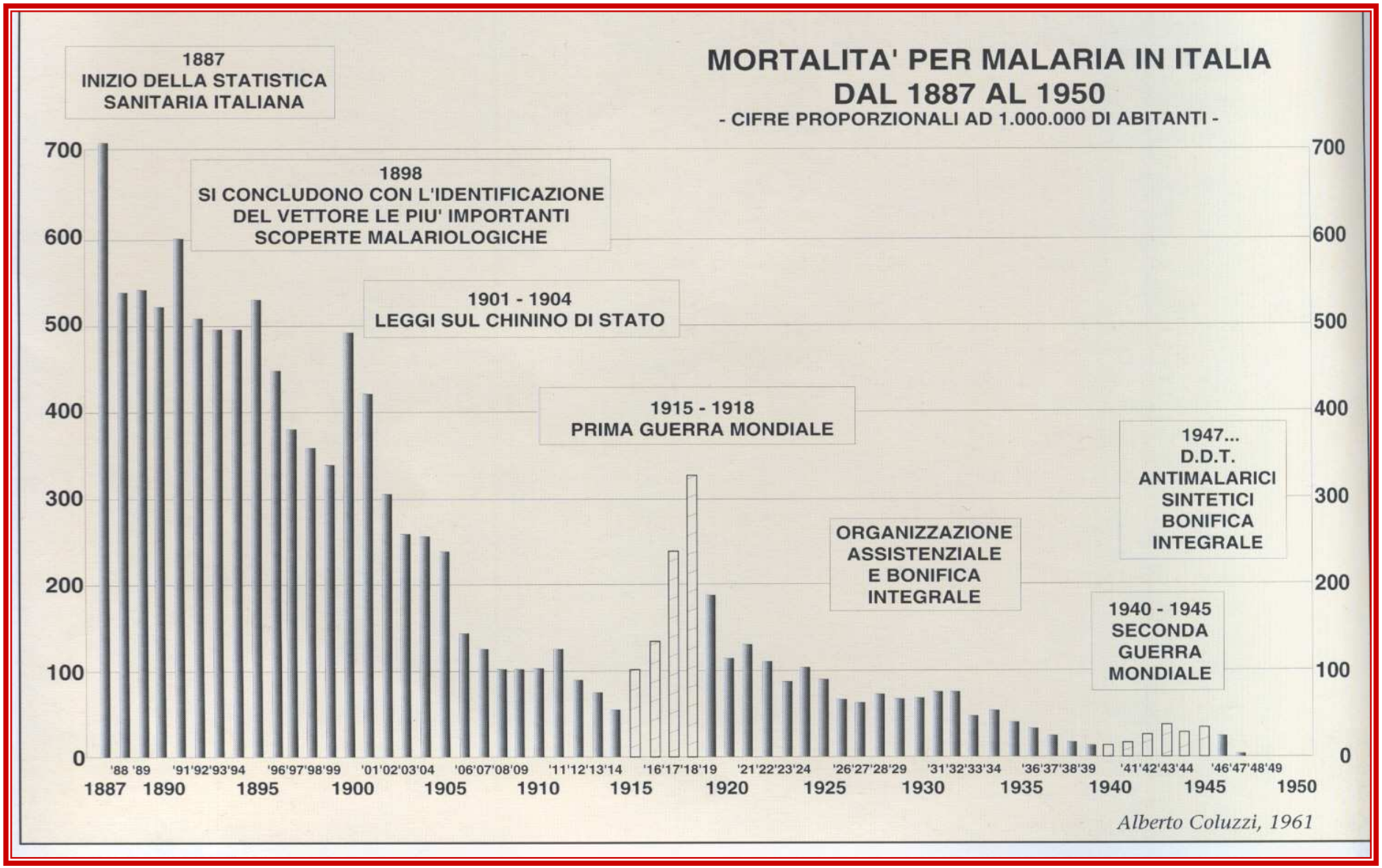
HIGHEST MALARIA DEATH RATES

Rank	Territory	Value	Rank	Territory	Value
1	Angola	86	14	Dem Republic Congo	32
2	Sao Tome and Principe	77	15	Mozambique	19
3	Malawi	59	16	Togo	16
4	Guinea-Bissau	56	17	Ghana	16
5	Namibia	55	18	Solomon Islands	14
6	Zambia	54	19	Swaziland	14
10	United Republic of Tanzania	39	20	Senegal	14
11	Burkina Faso	35	25	Central African Republic	13
12	Uganda	34	26	Chad	12
13	Rwanda	32	27	Mali	10

*malaria deaths per 100,000 people per year in 2003**

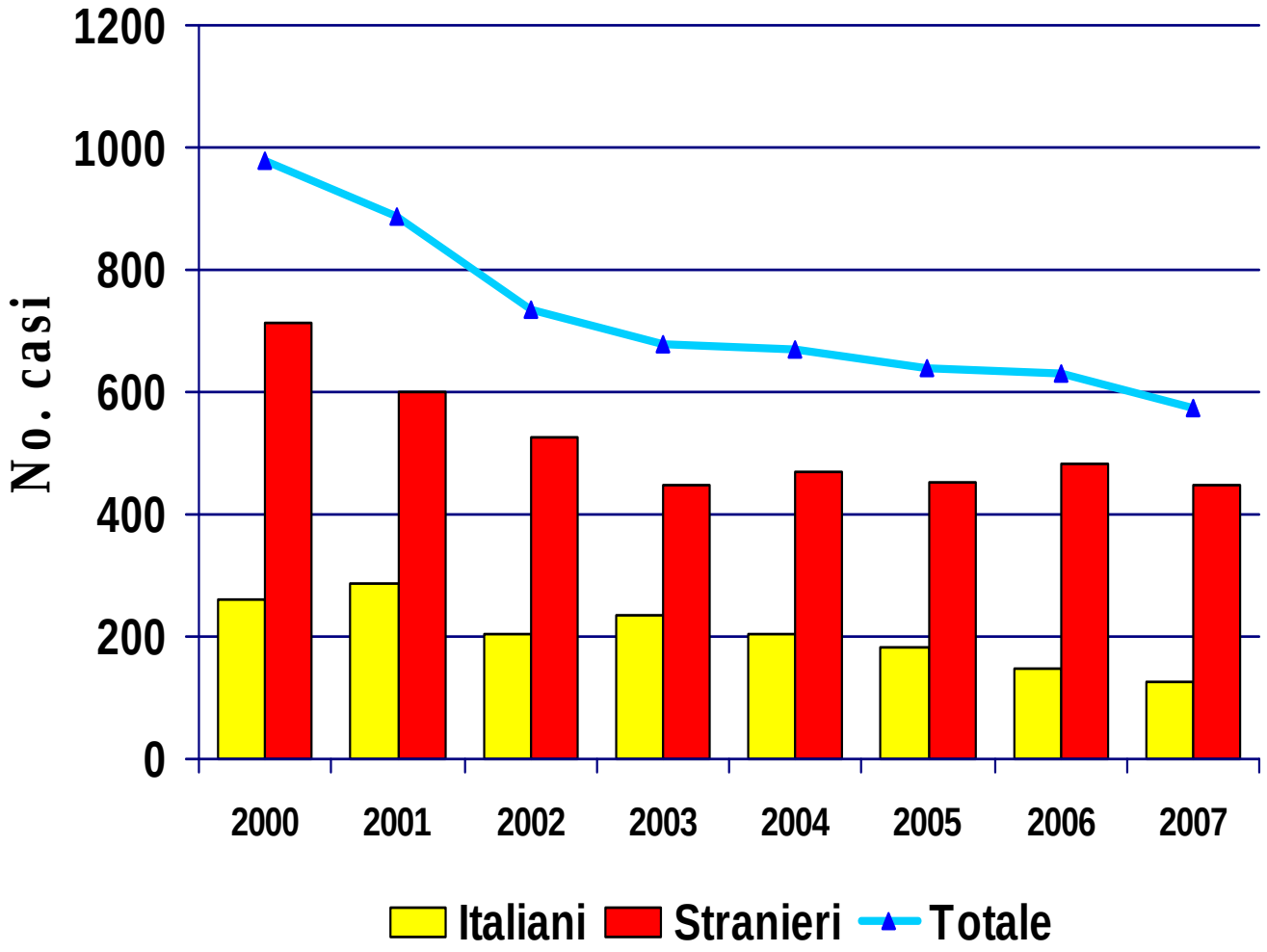
"My wife died a few months ago. Very probably from malaria because she had a

Nel 2003 il 94% dei decessi per malaria sono stati registrati in Africa subsahariana
Il restante 6% nel Sud Est asiatico e isole del Pacifico


MORTALITA' PER MALARIA IN ITALIA
DAL 1887 AL 1950
- CIFRE PROPORZIONALI AD 1.000.000 DI ABITANTI -
1887
INIZIO DELLA STATISTICA
SANITARIA ITALIANA
1898
SI CONCLUDONO CON L'IDENTIFICAZIONE
DEL VETTORE LE PIU' IMPORTANTI
SCOPERTE MALARIOLOGICHE
1901 - 1904
LEGGI SUL CHININO DI STATO
1915 - 1918
PRIMA GUERRA MONDIALE
ORGANIZZAZIONE
ASSISTENZIALE
E BONIFICA
INTEGRALE
1947...
D.D.T.
ANTIMALARICI
SINTETICI
BONIFICA
INTEGRALE
1940 - 1945
SECONDA
GUERRA
MONDIALE
700
600
500
400
300
200
100
0
'88 '89
'91'92'93'94
'96'97'98'99
'01'02'03'04
'06'07'08'09
'11'12'13'14
'16'17'18'19
'21'22'23'24
'26'27'28'29
'31'32'33'34
'36'37'38'39
'41'42'43'44
'46'47'48'49
1887
1890
1895
1900
1905
1910
1915
1920
1925
1930
1935
1940
1945
1950
Alberto Coluzzi, 1961

MALARIA

epidemiologia in Italia

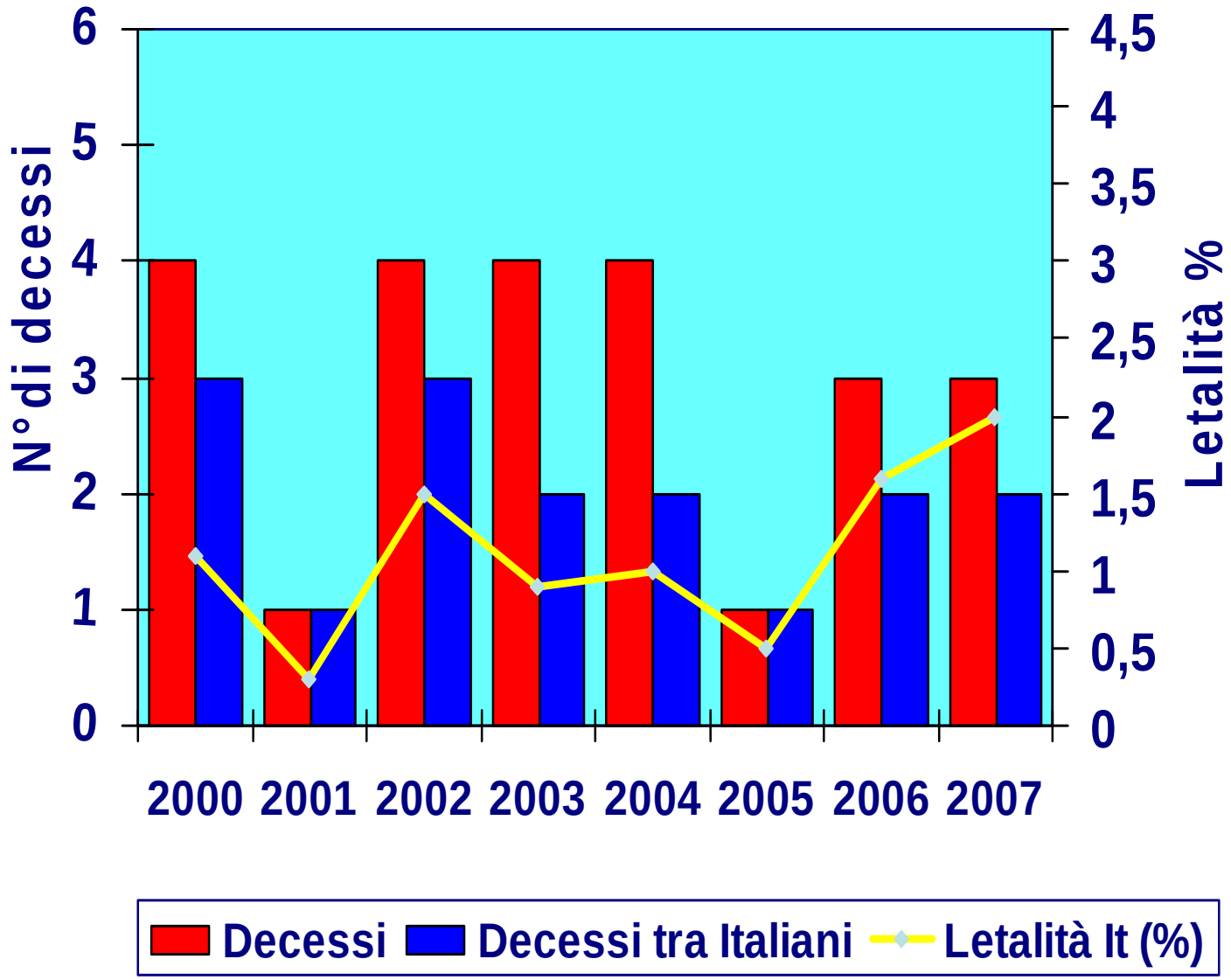



Metropoli
IL QUOTIDIANO A 20 CENTESIMI
UNO SCHERZO ALLA FIDANZATA FINISCE IN RISSA CINQUE ARRESTI
UCCISO DALLA MALARIA NOTO BANCHIERE TOSCANO
DELLA VALLE CONVOCATI DA BORRELLI L'8 GIUGNO


LA NAZIONE
fondato nel 1859
LE MONOGRAFIE DEL GUSTO
OGNI LUNEDÌ A SOLO € 6,90
il peperone
FIRENZE-NAZIONALE-MUGELLO
ATTERRAGGIO
DA BRIVIDO C'E' UN'INCHIESTA
ASSALTO AL MUGELLO PER IL MOTOMONDIALE
I COBAS DELL'ATAF
MUORE DI MALARIA NOTO MANAGER SENESE

MALARIA

epidemiologia in Italia



MALARIA



La maggior parte dei decessi per malaria sono dovuti a:

- Profilassi non eseguita
- Scorretta assunzione della profilassi
- Accesso ritardato alle cure mediche
- Mancata diagnosi



CDC
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

CDC, October 2004

Viaggiatori internazionali



Tra i viaggiatori europei che si recano in aree ad alta endemia malarica

Il 25% non ha una corretta informazione sul rischio di contrarre la malaria

- 56% sull' HAV
- 87% sull' HBV
- 90% sulla febbre tifoide

Castelli F., J Travel Med 2004;11: 1-2

Informazioni per il viaggiatore



Essere coscienti del rischio, conoscere il periodo di incubazione e i principali sintomi della malattia

✓ la malattia si manifesta spesso come una sindrome simil-influenzale

✓ la malaria è una malattia curabile ma anche fatale, se non trattata

✓ è necessario consultare un medico se la febbre compare 7 giorni o più dall'arrivo in una zona a rischio

PRECAUZIONI per il viaggiatore

- Evitare di essere punti da zanzare, specie tra il crepuscolo e l'alba:

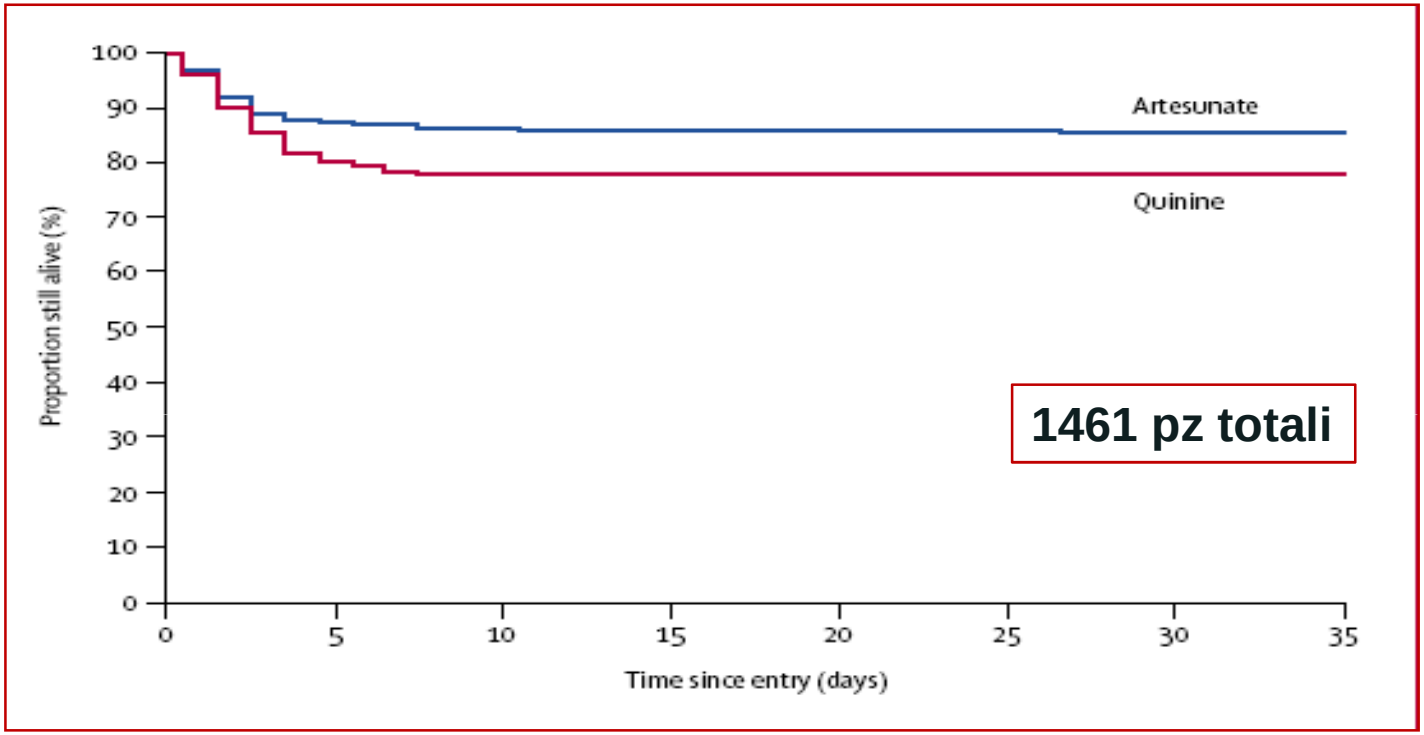
MISURE DI PROTEZIONE CONTRO I VETTORI

- Eseguire una adeguata CHEMIOPROFILASSI

Nessun regime chemioprofilattico assicura una protezione completa !

Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial

*South East Asian Quinine Artesunate Malaria Trial (SEAQUAMAT) group**



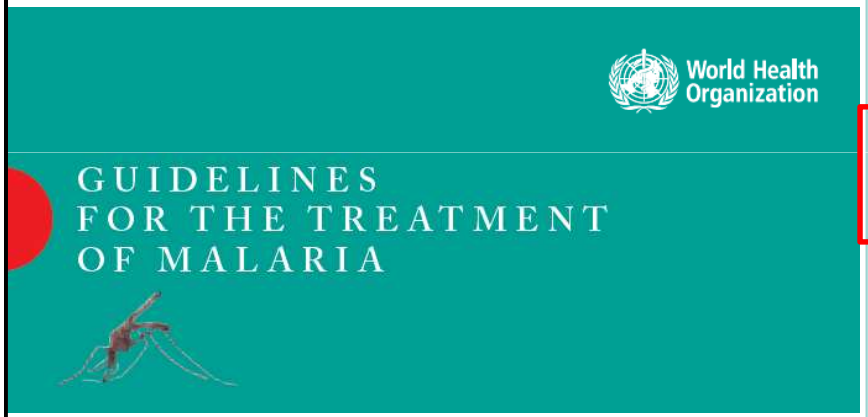
Artesunato: letalità 15% (107/730)

Chinino: letalità 22% (164/731)

Riduzione letalità: 34.7% (95% CI 18.5 – 47.6, p=0.0002)

Dondorp A et al.; SEAQUAMAT. The Lancet, 2005; 366: 717-25

NUOVE LINEE GUIDA



WHO 2006

Summary of recommendations on the treatment of severe malaria

RECOMMENDATIONS	LEVEL OF EVIDENCE
Severe malaria is a medical emergency. After rapid clinical assessment and confirmation of the diagnosis, full doses of parenteral antimalarial treatment should be started without delay with whichever effective antimalarial is first available.	E
Artesunate 2.4 mg/kg bw i.v. or i.m. given on admission (time = 0), then at 12 h and 24 h, then once a day is the recommended choice in low transmission areas or outside malaria endemic areas	S
For children in high transmission areas, the following antimalarial medicines are recommended as there is insufficient evidence to recommend any of these antimalarial medicines over another for severe malaria: – artesunate 2.4 mg/kg bw i.v. or i.m. given on admission (time = 0), then at 12 h and 24 h, then once a day; – artemether 3.2 mg/kg bw i.m. given on admission then 1.6 mg/kg bw per day; – quinine 20 mg salt/kg bw on admission (i.v. infusion or divided i.m. injection), then 10 mg/kg bw every 8 h; infusion rate should not exceed 5 mg salt/kg bw per hour.	S, T, O, E

Artesunato

Nonostante l'evidenza di superiorità rispetto a chinino, **artesunato e.v. non è ancora introdotto nella pratica clinica in Europa**

- Mancanza di una formulazione prodotta secondo gli standard di **Good Manifacturing Practice (GMP)**
- La formulazione di artesunato ad oggi disponibile sul mercato mondiale è distribuita da **Guilin Pharmaceutical Company, Cina**
- Questa non è approvata dall'**EMEA** (European Medicines Agency)



Artesunato in associazione a chinino

la Clinica di Malattie Infettive dell'Università di Firenze e la Clinica di Malattie Tropicali dell'Università di Brescia

- hanno provveduto all'approvvigionamento di **artesunato** prodotto da Guilin Pharmaceutical Company
- hanno sviluppato un protocollo di trattamento della malaria grave con l'associazione di artesunato e.v. e chinino e.v.

SCHEMA TERAPEUTICO CHININO cloridrato *ev* +ARTESUNATO *ev*									***Diluizione e velocità di infusione***
	T0	***8h***	***12h***	***16h***	***24h***	***32h***	***40h***	***Mantenimento***	
Chinino cloridrato *e.v.* (Q)	**20** mg/kg	**10** mg/kg		**10** mg/kg	**10** mg/kg	**10** mg/kg	**10** mg/kg	**10** mg/Kg ogni 12h per 5-7gg tot.	**Q:** diluire in SG5% 500cc e infondere in 4 ore.
Artesunato *e.v.* *(AS)*	**2,4** mg/kg		**2,4** mg/kg		**2,4** mg/kg			**2,4** mg/Kg ogni 24h per 5-7gg tot.	**AS:** diluire ogni fiala in 1cc di HCO3 (fiala nella confezione), poi aggiungere 5cc di SG5% per ogni fiala. Infondere in 4-5min (bolo lento).

appena le condizioni cliniche del paziente lo consentono è possibile il passaggio a terapia orale con chinino solfato (+ doxiciclina o clindamicina) per 7 gg totali, o artemether-lumefantrina per un ciclo completo (3gg)

Analisi della Casistica

Dati anag.	Motivo del viaggio	Meta del viaggio	Giorni tra inizio sintomi e terapia	N° criteri di malaria grave all' ingresso	Parassitemia			ARTESUNATO ev		CHININO ev		Completamento terapeutico		Degenza in tp intensiva	Terapie di supporto	Durata del ricovero (note)
					T0	<1%	neg	dosaggio	Giorni	dosaggio	Giorni	Terzo farmaco	Giorni			
(1) F 32aa	Lavoro	Mali; Algeria	9	6	10%	dopo 24h	dopo 48h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h poi ogni 24 ore	1-3	carico 20mg/kg mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	1-3	ART-LUM ciclo completo	4-6	3gg	O2-tp; Trasfusione di emazie.	20gg (recrudescenza all'11° giorno)
(2) M 40aa	Lavoro	Costa d'Avorio	4	5	10%	dopo 48 h	dopo 120h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h poi ogni 24 ore	1-6	carico 20mg/kg mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	1-6			15gg	O2-tp; Ventilazione meccanica invasiva; Trasfusione di piastrine.	25gg (pz HIV positivo)
(3) F 1aa	VFR	Nigeria	9	3	8%	dopo 24h	dopo 48h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h poi ogni 24 ore	1-4	carico 20mg/kg mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	1-4	ART-LUM ciclo completo	5-7	0gg	Trasfusione di emazie.	7gg
(4) F 3aa	VFR	Burkina Faso	2	5	12%	dopo 24h	dopo 24h	2,4mg/kg T: 0h	1	non carico mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	2-5	CHININO OS 10mg/kg ogni 8 ore	6-9	1gg		11gg
(5) F 6aa	VFR	Burkina Faso	4	4	15%	dopo 24h	dopo 72h	2,4mg/kg T: 0h-12h poi ogni 24 ore	1-3	non carico mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	1-4	CHININO OS 8,3mg/kg ogni 8 ore	5-8	2gg	Trasfusione di emazie.	14gg
(6) M 30aa	Volontario	Guinea Bissau	10	3 (tra cui coma)	15%	dopo 24h	dopo 24h	1°dose 2,4mg/kg poi 1,2mg/kg T: 12h-24h poi ogni 24h	1-8	carico 20mg/kg mantenim. 10mg/kg ogni 8 ore	1-8			8gg	O2-tp; Ventilazione meccanica invasiva.	8gg (exitus)

Artesunato

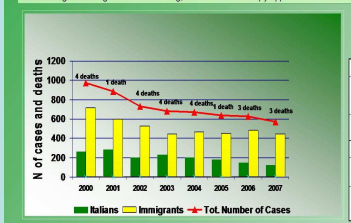
6th European Congress on Tropical Medicine and International Health
(VI ECTMIH)

Combined intravenous treatment with artesunate and quinine for severe malaria in Italy

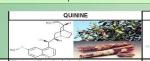
Bartoloni A.[1], Galli L. [2], Sani S. [3], Veloci S. [1], Tomasoni L. [4], Zammarchi L. [1], Castelli F. [4]
[1]Università di Firenze, Clinica Malattie Infettive, Firenze
[2]Università di Firenze, Dipartimento di Pediatria, Firenze
[3]Spedali Riuniti Livorno, UO Malattie Infettive, Livorno
[4]Università di Brescia, Istituto Malattie Infettive e Tropicali, Brescia

Introduction and Objectives

Introduction and Objectives: Malaria is the tropical disease more frequently imported in Italy, with about 600 cases reported each year, and 1-4 deaths. Intravenous quinine (IVQ) is currently the first-line antimarial drug approved for the treatment of severe malaria. Intravenous artesunate (IVA) has been documented to reduce high parasite loads more rapidly than quinine and to be more effective in treating severe malaria. IVA is unlicenced in Europe but can be imported from China (Guilin factories) as a non-GMP (Good Manufacturing Practices) product. In order to treat severe malaria with the most effective drug (IVA) but, at the same time, to overcome the potential disadvantages of using un unlicensed drug, a combination therapy approach based on IVQ plus IVA has been adopted in some Italian centres.



Tab.1: Malaria cases in Italy *(ISS 2009)*

	QUININE	ARTESUNATE
		
Origin	Cinchona officinalis-derived.	Artemisia annua (semi-synthetic derived (hemisuccinate ester).
Mechanism of action	Inhibition of parasite haem detoxification. Blood schizonticide active principally on the mature trophozoite stage of parasite development.	Inhibition ;TAT Pase 6. Potent and rapidly-acting blood schizonticide. Broad activity against asexual parasites, killing all stages from young rings to schizonts and gametocytes.
Side effects	Prolongation of QT interval, vomit, cinchonism, hypotension, haemolysis, hypoglycaemia, hypersensivity.	Mild gastrointestinal disturbances, hypersensivity, haemolysis.
Resistance	Reduction in sensibility in some country of Southeast Asia and Brasil.	Reported sporadic cases of in vitro resistance from Cambodian-Thai border.
Efficacy in severe malaria	Observed mortality 22%.	Observed mortality 11% (Letality of complicated malaria reduced by ~35% using artesunate instead of quinine).
Availability and approval status	Currently the first-line antimarial drug approved for the treatment of severe malaria in Italy and Europe.	Unlicenced in Europe but can be imported from China (Guilin factories) as a non-GMP Good Manufacturing Practices) product.

Tab.2: Comparison between quinine and artesunate

Methods and Results

Methods: Retrospective analysis of clinical and laboratory features of the first 6 imported cases of *Plasmodium falciparum* severe malaria treated in Italy with IVQ plus IVA. In every cases a consent form has been taken before starting of treatment.
Results: Six patients were treated from May 2008 to May 2009. All patients acquired malaria in West Africa. Three were children (1-, 3- and 6-years-old) born in Italy which had visited relatives, and 3 were Italian adults working in Africa for a short period. One of the adults was HIV positive, not on antiretroviral treatment and with a CD4 lymphocyte count of 1026/mmc. Only two patients had received chemoprophylaxis, incomplete in both cases, with mefloquine. The time between the onset of symptoms was 2-10 days. Parasitemia was estimated at 8% in 1 case and 10-15% in the others. Five patients were admitted in Intensive Care Unit for supportive treatment (mechanical ventilation in two cases). In all cases treatment was started with IVQ plus IVA at the recommended dosages. Side effects, attributed to quinine, were observed in three cases (2 cinchonism and 1 hypoglycemia).
The parasitemia fell below 1% after 24 hours in all cases except for the HIV positive patient who needed 48 hours. One patient died after 8 days from the starting of treatment.
In this case the diagnosis was very delayed (10 days after the onset of symptoms) and the treatment started when the patient was in coma. A case of recrudescence was observed 5 days after stopping antimalarial treatment. This episode was treated successfully with oral quinine and doxycycline. Molecular analysis to clarify the recrudescence episode is currently ongoing.

Anag. Data	Reason of travel	Country visited	Prophilaxis	Time between onset of symptoms and start of treatment	N° of severe malaria's criteria satisfacted	Parasitemia T0	Parasitemia <1%	Parasitemia neg	IV-ARTESUNATE dosage	IV-ARTESUNATE days	IV-QUININE dosage	IV-QUININE days	Oral drug to complete treatment drug	Oral drug to complete treatment days	Drugs ascribing adverse events	Days in ICU	Support treatment	N° of inpatient days (notes)
(1) F 10yrs	Work	Mali	none	9	6	10%	after 24h	after 48h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h then q24h	1-3	loading dose 20mg/kg then mantelnance 10mg/kg q8h	1-3	ALu 20+120mg 4tabs bd	4-6	Cinchonism (quinine)	3	O2-tp, Blood transfusion	20 (recrudescence in days 11)
(2) M 40yrs	Work	Ivory Coast	none	4	5	10%	after 48 h	after 120h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h then q24h	1-6	loading dose 20mg/kg then mantelnance 10mg/kg q8h	1-6				15	O2-tp, Mechanical ventilation, Platelets transfusion	25 (pt HIV positive)
(3) F 1yr	VFR	Nigeria	none	9	3	8%	after 24h	after 48h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h then q24h	1-4	loading dose 20mg/kg then mantelnance 10mg/kg q8h	1-4	ALu 20+120mg 1tabs bd	5-7		0	Blood transfusion	7
(4) F 3yrs	VFR	Burkina Faso + Nigeria	MQ (incompl ete)	2	5	12%	after 24h	after 24h	2,4mg/kg T: 0h	1	no loading dose, mantelnance 10mg/kg q8h	2-5	Oral quinine 10mg/kg q8h	6-9		1		11
(5) F 6yrs	VFR	Burkina Faso	none	4	4	15%	after 24h	after 72h	2,4mg/kg T: 0h-12h-24h then q24h	1-3	no loading dose, mantelnance 10mg/kg q8h	1-4	Oral quinine 10mg/kg q8h	5-8	Cinchonism (quinine)	2	Blood transfusion	14
(6) M 30yrs	Voluntary	Guinea Bissau	MQ (incompl ete)	10	3 (including coma)	15%	after 24h	after 24h	2,4mg/kg T: 0h then 1,2mg/kg T: 12h-24h bias q24h	1-9	loading dose 20mg/kg then mantelnance 10mg/kg q8h	1-8			Hypoglycemia (quinine)	8	O2-tp, Mechanical ventilation	8 (exitus)

Tab.3: clinical and laboratory features of 6 imported of *Plasmodium falciparum* severe malaria treated in Italy with IVQ plus IVA.
Legend: VFR=visit relative or friends; MQ=mephloquine; ALu=athemeter+lumefantrine; ICU=Intensive Care Unit.

Conclusions

Conclusions: The current case series suggests that combined use of IVQ and IVA is an efficacious and safe treatment for severe malaria. The very rapid action of IVA in reducing parasite burden limits the potential role of exchange transfusion. This approach has allowed the safe use of the most potent drug against malaria, but unfortunately not yet produced according to GMP standards, while maintaining the use of the drug currently approved by our regulatory agencies for the treatment of severe malaria.

6th European Congress on Tropical Medicine and International Health,
September 6-10, 2009 Verona, Italy

Severe Malaria and Artesunate Treatment, Norway

Emerging Infectious Diseases
• www.cdc.gov/eid • Vol. 14, No. 11, November 2008

Kristine Mørch, Øystein Strand, Oona Dunlop, Åse Berg, Nina Langeland, Rafael A.M. Leiva, Jørn-Åge Longva,[1] Håkon Sjursen, Steinar Skrede, Jon Sundal, and Mogens Jensenius

Table. Epidemiologic, clinical, and laboratory data from 9 patients with severe falciparum malaria treated with intravenous artesunate, Norway, 2006–2008*

Patient no. (gender/ age, y)	Reason for travel	Country of disease acquisition	WHO severe malaria criteria	Days from symptom onset to therapy	Initial treatment	Parasitemia level, % Day 0	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Length of hospital stay, d
1 (M/37)	Tourism	Ghana	Impaired consciousness, bilirubin† 53, hyperparasitemia	10	AS + D	4	<1	0‡			4
2 (M/45)	VFR	Mali	Hyperparasitemia	4	AS + D	5	<1‡	<1	NA	0	4
3 (M/25)	VFR	Ghana	Impaired consciousness, hematemesis, hemoglobinuria, lactate 3.2,§ hyperparasitemia	5	AS + D	15	7	<1	0‡		3
4 (M/41)	Tourism	Ghana	Coma, shock, hemoglobinuria, bilirubin 241, hyperparasitemia	5	AS + D	20	3	<1	NA	0‡	5
5 (F/32)	Immigration	Nigeria	Impaired consciousness, bilirubin 50, hyperparasitemia	3	AS + C (patient pregnant)	7	0	NA‡			3
6 (M/46)	Business	Nigeria	Impaired consciousness, creatinine† 309, bilirubin 58, hyperparasitemia	6	Quinine 1,200 mg loading dose, then AS + D	30	5	0.5‡	0		7
7 (M/35)	Tourism	Myanmar	Impaired consciousness, hyperparasitemia	10	AS	4	<1	0‡	0		5
8 (F/38)	VFR	Liberia	Shock	7	AS + D	1	<1‡	0	0		3
9 (M/55)	VFR	Guinea	Creatinine 315, bilirubin 118, hyperparasitemia	4	AS + D	6	<1	0‡			4

*WHO, World Health Organization; AS, artesunate; D, doxycycline; VFR, visiting friends and relatives; NA, not available; C, clindamycin.
†μmol/L (bilirubin reference range 5–25; creatinine reference range 60–105).
‡Day when intravenous artesunate was discontinued.
§mmol/L (reference range 0.5–2.2).

“Malaria is not a clinical diagnosis”

N.J.White, Manson’s Tropical Diseases

XXI edizione, 2003

La diagnosi di malaria è una diagnosi di sospetto!

Ogni febbre in un soggetto di rientro da zone a rischio deve suscitare il sospetto di malaria