

Rischio infettivo per i viaggiatori

27

La **medicina dei viaggi** è una branca interdisciplinare dedicata alla salute del viaggiatore; è rivolta non soltanto a evitare le infezioni durante il viaggio, ma anche a favorire l'adozione di misure di prevenzione primaria e secondaria nei confronti dei rischi ambientali; inoltre, si occupa del trattamento e del controllo degli individui che presentano patologie al rientro da un viaggio. È una disciplina giovane, che interessa varie specialità mediche e richiede un continuo aggiornamento. Ha assunto un ruolo sempre più rilevante sia per il progressivo incremento del numero di viaggiatori internazionali, sia perché si assiste a continue modificazioni nella tipologia dei viaggi e dei viaggiatori. Tutto ciò richiede un elevato livello di esperienza per poter fornire adeguate informazioni prima della partenza, altrimenti di rado ottenibili nella pratica medica generale.

La popolazione dei viaggiatori si caratterizza per una notevole eterogeneità, poiché comprende soggetti di tutte le età, dal neonato all'anziano, e, sempre più frequentemente, con malattie preesistenti, condizioni di immunocompromissione o gravidanza in atto. Anche il rischio infettivo cui i viaggiatori possono andare incontro costituisce un aspetto dinamico. Se, infatti, alcune aree geografiche in precedenza note per i possibili rischi infettivi sono oggi considerate sicure, in altre zone nuove forme morbose stanno emergendo o riemergendo, ponendo così l'accento sulla necessità di continue revisioni nell'ambito della sorveglianza, della prevenzione e del controllo delle infezioni.

Il viaggiatore, poi, costituisce un possibile veicolo di infezioni da un'area geografica ad un'altra a causa della crescente velocità dei trasporti, che favorisce la diffusione di affezioni a trasmissione sia aerea sia vettoriale. È infatti possibile che taluni microrganismi endemici in regioni tropicali trovino nelle nazioni di provenienza dei viaggiatori vettori competenti in grado di trasmetterli. Per esempio, il virus Chikungunya, diffuso principalmente nei continenti africano ed asiatico, nel 2006 ha interessato aree dell'Oceano Indiano e, successivamente, grazie a viaggiatori infetti, ha raggiunto l'Europa, il Nord America e l'Australia permettendo in alcuni casi la trasmissione autoctona dell'infezione. È necessario ricordare, infine, che viaggiare aiuta ad eliminare le barriere tra i popoli ed arricchisce le conoscenze degli individui. Nonostante il rischio potenziale che esso comporta, i benefici culturali ed economici sono certamente rilevanti.

RUOLO DELLO SPECIALISTA IN MEDICINA DEI VIAGGI

Al fine di ridurre il rischio di contrarre una malattia durante il viaggio, sono necessarie un'accurata pianificazione e l'adozione di adeguate misure preventive. Per questo il viaggiatore dovrebbe rivolgersi allo specialista in medicina dei viaggi almeno 4-8 settimane prima della partenza, o con più largo anticipo nell'eventualità di affrontare viaggi di lunga durata. In ogni caso, si ritiene che anche un consulto il giorno prima della partenza possa apportare benefici. Il consulente deve fornire informazioni dettagliate relative ai fattori di rischio correlati alla particolare area visitata (compresi gli incidenti stradali), al tipo di vaccinazioni da effettuare, alla profilassi antimalarica se raccomandata, ai farmaci da recare con sé. Inoltre, è necessario fornire consigli mirati a specifici gruppi a rischio di viaggiatori, come la donna gravida, il bambino, l'anziano e i viaggiatori immunocompromessi o con patologie cliniche preesistenti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE NEI VIAGGIATORI PROVENIENTI DA AREE TROPICALI

Si stima che circa l'8% dei 50 milioni di viaggiatori diretti verso i paesi a risorse limitate, più spesso in zone tropicali, acquisisca patologie di entità tale da richiedere una valutazione medica una volta rientrati dal viaggio. È pertanto necessario, nell'approccio clinico a tali pazienti, conoscere l'epidemiologia e le principali modalità di presentazione di numerose malattie infettive in relazione all'area geografica visitata. Non va dimenticato, inoltre, che alcune malattie che si rendono evidenti al rientro da un viaggio possono non riconoscere un'eziologia infettiva (per esempio, le reazioni allergiche a farmaci o l'embolia polmonare).

Febbre

Il paziente che si presenta con febbre dopo il rientro da un viaggio in area tropicale richiede un'attenzione medica immediata, poiché alcune cause (per esempio, la malaria da

Plasmodium falciparum) possono andare incontro a un rapido peggioramento del quadro clinico e risultare letali. La valutazione della febbre in un viaggiatore rappresenta una sfida diagnostica di non sempre facile soluzione, sia per le possibili molteplici eziologie, sia perché anche patologie “non tropicali” (per esempio, influenza, polmonite pneumococcica, faringite streptococcica, infezioni delle vie urinarie) possono essere responsabili di un’ipertermia con caratteristiche analoghe. La febbre è la causa più frequente di valutazione clinica al rientro da un viaggio. Diversi studi hanno verificato come la malaria, in particolare da *P. falciparum*, rappresenti l’eziologia più comune, seguita dalla dengue, dalle gastroenteriti (principalmente da *Salmonella paratyphi*) e dalle rickettsiosi. Si stima, inoltre, che in circa il 22% dei casi non si giunga a una diagnosi eziologica specifica e che il 17% delle sindromi febbrili sia provocato da infezioni prevenibili con vaccinazioni o con una chemioprophilassi adeguata. Vanno inoltre ricordate, tra le possibili eziologie, anche la schistosomiasi acuta (febbre di Katayama), la febbre Chikungunya nonché altre patologie cosmopolite come la mononucleosi, l’infezione da citomegalovirus, la toxoplasmosi e l’infezione da HIV. Uno studio retrospettivo che interessava 462 pazienti con febbre al rientro da aree endemiche per malaria ha evidenziato nel 3% dei pazienti una prima diagnosi di infezione da HIV. È importante ricordare come i *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) statunitensi raccomandino l’esecuzione del test per l’infezione da HIV per tutti i soggetti che siano stati visitati od ospedalizzati in una struttura sanitaria di paesi in cui la prevalenza dell’infezione da HIV risulti superiore allo 0,1%. Questa raccomandazione dovrebbe essere estesa a tutti i viaggiatori che abbiano avuto potenziali esposizioni durante il viaggio.

Per l’approfondimento delle principali patologie infettive tropicali spesso osservate nel viaggiatore che si presenta con febbre, si rimanda ai relativi capitoli.

Un efficace approccio sindromico al paziente rientrato da un viaggio in zona tropicale deve prendere sistematicamente in considerazione una serie di dati da ritenersi fondamentali per giungere ad una diagnosi rapida e precisa:

- un’accurata anamnesi relativa al viaggio (nazione o nazioni visitate; data di arrivo e di partenza; soggiorno in aree rurali o urbane; scopo del viaggio) (Tab. 27.1);

- notizie riguardanti lo stile di vita del viaggiatore (con particolare riguardo alle abitudini alimentari e ai rapporti sessuali); le attività svolte (*trekking*, bagni in acque dolci); il tipo di sistemazione (alberghi oppure pernottamenti di tipo “avventuroso”); l’esposizione ad animali o morsi;
- una dettagliata anamnesi riguardante le vaccinazioni effettuate prima della partenza;
- informazioni concernenti la profilassi antimalarica: se è stata effettuata correttamente (tipo di farmaco, adesione allo schema di somministrazione); o se il paziente la stia ancora assumendo;
- la relazione temporale tra la possibile esposizione e l’esordio dei sintomi. In particolare, la conoscenza del periodo di incubazione approssimativo è di notevole aiuto, in quanto può escludere dalla diagnosi differenziale diverse patologie (Tab. 27.2);
- manifestazioni cliniche associate a febbre: petecchie, cefalea e/o rigor, ittero, epatomegalia, splenomegalia, adenopatie localizzate o generalizzate, lesioni cutanee singole (Tab. 27.3).

Le caratteristiche della febbre, per quanto raramente utili ai fini diagnostici, possono talora indirizzare verso alcuni tipi di infezioni. Per esempio, nel 60% circa dei casi di dengue è osservabile la comparsa di due periodi febbrili separati da un intervallo di 1-3 giorni di completa apiressia. La febbre che si presenta a intervalli regolari di 48 o 72 ore è pressoché patognomonica delle infezioni malariche dovute a *Plasmodium vivax* o a *P. ovale* (malaria terzana), oppure a *P. malariae* (malaria quartana): deve però essere ricordato che questo andamento è di rara osservazione nei viaggiatori “a breve termine” e invece più tipico nei soggetti semi-immuni. Inoltre, nella malaria da *P. falciparum* la febbre mostra comunemente un andamento di tipo continuo; i pazienti con infezione da *P. knowlesi*, invece, accusano picchi febbrili quotidiani. Anche la febbre tifoide esordisce in genere con una febbre di tipo continuo, talora con bradicardia relativa; quest’ultimo segno, però, può essere presente anche nelle infezioni da arbovirus. La febbre di tipo remittente, che si presenta con fluttuazioni giornaliere superiori a 1 °C, senza ritornare mai a valori normali, può associarsi alla tubercolosi polmonare, ma anche alle sepsi batteriche e agli accessi.

Tab. 27.1 Principali cause di febbre in rapporto all’area geografica visitata.

Area geografica	Principali patologie infettive causa di febbre	Altre infezioni responsabili di episodi epidemici nei viaggiatori
Africa subsahariana	Malaria (soprattutto da <i>P. falciparum</i>), rickettsiosi trasmesse da zecche, schistosomiasi acuta, filariosi	Tripanosomiasi africana
America centrale	Dengue, malaria (soprattutto da <i>P. vivax</i>)	Istoplasmosi, leptospirosi, coccidioidomicosi
America meridionale	Dengue, malaria (soprattutto da <i>P. vivax</i>)	Bartonellosi, leptospirosi
Asia centromeridionale	Dengue, febbre tifoide, malaria (soprattutto forme non- <i>falciparum</i>)	Infezione da virus Chikungunya
Asia sudorientale	Dengue, malaria (soprattutto forme non- <i>falciparum</i>)	Infezione da virus Chikungunya
Caraibi	Dengue, malaria	Istoplasmosi, leptospirosi

Da: CDC, 2012; modificata.

Tab. 27.2 Principali cause di febbre nei viaggiatori di ritorno da un paese tropicale a seconda del periodo di incubazione.

	Patologia	Periodo di incubazione (limiti)	Distribuzione
Incubazione breve (<14 giorni)	Chikungunya	2-4 giorni (1-14 giorni)	Regioni tropicali e subtropicali (emisfero orientale)
	Dengue	4-8 giorni (3-14 giorni)	Regioni tropicali e subtropicali
	Encefaliti, arbovirosi (encefalite giapponese, encefalite trasmessa da zecche, infezione da virus del Nilo occidentale, altre)	3-14 giorni (1-20 giorni)	Variabile a seconda della regione
	Febbre tifoide	7-18 giorni (3-60 giorni)	Soprattutto nel subcontinente indiano
	Infezione acuta da HIV	10-28 giorni (da 10 giorni a 6 settimane)	Ubiquitaria
	Influenza	1-3 giorni	Ubiquitaria
	Legionellosi	5-6 giorni (2-10 giorni)	Ubiquitaria
	Leptosirosi	7-12 giorni (2-26 giorni)	Ubiquitaria, prevalente in area tropicale
	Malaria da <i>P. falciparum</i>	6-30 giorni (settimane-mesi)	Regioni tropicali e subtropicali
	Malaria da <i>P. vivax/P. ovale</i>	8-30 giorni (spesso >1 mese)	Regioni tropicali e subtropicali
	Rickettsiosi esantematiche	Da pochi giorni a 2-3 settimane	Variabile a seconda della regione
Incubazione media (14 giorni-6 settimane)	Febbre tifoide, leptosirosi, malaria	Vedi sopra	Vedi sopra
	Ascesso epatico amebico	Settimane-mesi	Prevalente in paesi a risorse limitate
	Epatite A	28-30 giorni (15-50 giorni)	Prevalente in paesi a risorse limitate
	Epatite E	26-42 giorni (2-9 settimane)	Ubiquitaria
	Schistosomiasi acuta (febbre di Katayama)	4-8 settimane	Più frequente nell'Africa subsahariana
Incubazione lunga (>6 settimane)	Ascesso epatico amebico, epatite B, epatite E, malaria	Vedi sopra per le singole malattie	Vedi sopra
	Leishmaniosi viscerale	2-10 mesi (10 giorni-anni)	Asia, Africa, America meridionale, Europa sudorientale, Medio Oriente
	Tubercolosi	Settimane per l'infezione primaria; anni per la riattivazione	Ubiquitaria, con prevalenza e diffusione delle resistenze che variano ampiamente secondo le zone

Da: CDC, 2012; modificata.

Un doppio picco quotidiano della febbre può essere osservato in corso di leishmaniosi viscerale, ma anche di endocardite gonococcica.

L'approccio diagnostico a un paziente con sindrome febbrile, pertanto, prevede l'esecuzione nell'immediato di:

- esame obiettivo accurato per la ricerca di possibili segni dovuti a patologie gravi (petecchie, emorragie, ipotensione, cefalea, segni neurologici di lato, *rigor nuchalis*, dispnea) o di localizzazione d'organo (splenomegalia, dolore in ipocondrio destro e così via);
- indagini di laboratorio: esame emocromocitometrico completo con formula leucocitaria, indici di citolisi (transaminasi sieriche), prove di funzionalità epatica (elettroforesi

proteica, tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale) e renale (creatininemia, elettroliti sierici, azotemia), indici infiammatori (PCR, VES);

- esame emoscopico (striscio sottile e goccia spessa) per la ricerca dei parassiti malarici; ricerca degli antigeni malarici su sangue;
- esame completo delle urine;
- coltura di sangue, feci e urine;
- indagini strumentali: ecografia dell'addome, radiografia del torace.

È importante ricordare che, nel caso di sospetta malaria, un iniziale esame emoscopico negativo deve indurre alla ripeti-

Tab. 27.3 Cause di febbre associate ad altre manifestazioni cliniche nei viaggiatori di ritorno da un paese tropicale.

Manifestazioni cliniche principali	Patologie infettive da considerare nella diagnosi dopo un viaggio in area tropicale
Febbre con esantema	Dengue, Chikungunya, rickettsiosi, febbre tifoide, infezione acuta da HIV, morbillo
Febbre e dolore addominale	Febbre tifoide, amebiasi epatica
Febbre con leucopenia o conta leucocitaria normale	Dengue, malaria, rickettsiosi, febbre tifoide, Chikungunya
Febbre e manifestazioni emorragiche	Febbri emorragiche virali (dengue e altre), sepsi meningococcica, leptospirosi, rickettsiosi
Febbre con eosinofilia	Schistosomiasi acuta, reazioni allergiche a farmaci, fascioliasi
Febbre con infiltrati polmonari	Infezioni batteriche e virali comuni, legionellosi, schistosomiasi acuta, febbre Q
Febbre con alterazioni dello stato di coscienza	Malaria cerebrale, meningoencefaliti virali e batteriche, tripanosomiasi africana
Sindrome mononucleosica	Infezione da EBV e citomegalovirus, toxoplasmosi, infezione acuta da HIV
Febbre persistente per oltre 2 settimane	Malaria, febbre tifoide, infezione da EBV e citomegalovirus, toxoplasmosi, infezione acuta da HIV, schistosomiasi, brucellosi, tubercolosi, febbre Q, leishmaniosi viscerale (rara)
Febbre insorta >6 settimane dopo il viaggio	Malaria da <i>P. vivax/P. ovale</i> , epatite acuta (da HBV, HCV o HEV), tubercolosi, amebiasi epatica

Da: CDC, 2012; modificata.

zione dello stesso nelle 24-48 ore successive prima di escludere con ragionevole certezza tale patologia.

Sarebbe opportuno, inoltre, conservare un campione di siero prelevato al paziente in fase acuta per eventuali ulteriori studi. Il riscontro obiettivo di elementi di gravità (temperatura corporea ≥ 41 °C, pressione arteriosa differenziale ridotta, ipotensione, tachipnea, segni di disidratazione, cianosi, alterazioni dello stato di coscienza, oligo-anuria, scompenso di una precedente patologia nota) richiede una valutazione da parte del rianimatore e l'immediata ospedalizzazione del paziente indipendentemente dalla possibile eziologia.

Il persistere della febbre con negatività degli esami sierologici iniziali richiede l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici per identificare altre possibili cause di natura infettiva (per esempio, emoscopia per la ricerca di tripanosomi o microfilarie, sierologia per dengue e febbre tifoide, esami strumentali non invasivi come la tomografia assiale computerizzata). In taluni casi l'assenza di una diagnosi microbiologica certa può motivare trattamenti *ex adjuvantibus* oppure richiedere l'esecuzione di altre indagini di natura invasiva (biopsia osteomidollare, linfonodale, epatica; puntura lombare).

Occorre, quindi, non dimenticare quanto segue.

- Patologie potenzialmente letali e con evoluzione benigna possono presentarsi inizialmente con quadri clinici simili.
- La febbre è spesso causata da microrganismi comuni e responsabili di infezioni cosmopolite (per esempio, la polmonite o la pielonefrite) che possono rimanere trascurate durante la ricerca di patologie tropicali.
- La malaria può talora non accompagnarsi a febbre, soprattutto nei soggetti semi-immuni, al momento della prima valutazione clinica; oppure presentarsi con sintomi prevalentemente gastroenterici, respiratori o neurologici.
- L'eventuale esecuzione della chemioprophilassi antimalarica non esclude tale diagnosi, in quanto nessuno dei regimi

disponibili è in grado di garantire un'efficacia totale anche per la crescente maggiore diffusione della farmacoresistenza.

- La diagnosi di febbri emorragiche virali, seppur rara nei viaggiatori, deve essere considerata, così come la possibile presentazione di alcune infezioni batteriche con manifestazioni emorragiche (leptospirosi, meningococcemia, rickettsiosi).
- Vanno sempre considerate patologie a trasmissione sessuale, come l'infezione da HIV.
- Da ultimo, rivestono importanza le implicazioni di salute pubblica e di sorveglianza internazionale correlate ad alcune infezioni contratte durante un viaggio.

Diarrea del viaggiatore

La cosiddetta *diarrea del viaggiatore* costituisce una delle manifestazioni cliniche più frequenti nei viaggiatori internazionali, qualunque sia la motivazione del viaggio (lavoro, vacanza, volontariato o viaggi per visitare parenti e amici – VFR, *visiting friends and relatives*). Colpisce circa il 20-60% di coloro che rientrano da paesi a risorse limitate; nonostante si associ a bassa letalità (<1%), la sua elevata frequenza rende rilevante il ruolo del medico nell'educazione alla prevenzione e al trattamento di questa patologia.

Questa sindrome gastroenterica è contraddistinta da un'eziologia eterogenea e da quadri clinici con variabile e differente gravità. Viene definita dal verificarsi di almeno tre scariche di feci liquide nelle 24 ore associate ad almeno uno dei seguenti sintomi: dolori o crampi addominali, nausea, vomito, tenesmo e febbre. Più raramente si manifesta con dissenteria (presenza di sangue nelle feci). Benché sia generalmente benigna, in un quarto circa dei pazienti comporta l'impossibilità di svolgere le normali attività quotidiane. Insorge generalmente nella prima settimana di viaggio, per poi risolversi spontaneamente nella maggior parte dei casi entro 5 giorni (3-5 giorni nella diarrea

a eziologia batterica, 2-3 giorni nella diarrea a eziologia virale). Si parla di diarrea persistente quando la sintomatologia si protrae per 7-14 giorni, e di diarrea cronica se permane per oltre 1 mese.

Gli agenti eziologici più frequentemente responsabili di diarrea del viaggiatore sono:

- batteri (80% dei casi): *E. coli* (in particolare *E. coli* enterotossigena), *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas* spp., *Vibrio* spp.;
- virus (5-8% dei casi): *Rotavirus*, *Calicivirus* (compresi *Norovirus*), *Enterovirus*, virusi sistemiche;
- parassiti (10% dei casi): *Giardia lamblia* (parassitosi più frequente), *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium* spp., *Cyclospora* spp., altre parassitosi alimentari.

È fondamentale considerare il rischio correlato alla specifica area geografica, identificando l'area di destinazione in una delle seguenti classi di rischio:

- paesi a basso rischio: Stati Uniti, Canada, Australia, Nuova Zelanda, Giappone e nazioni europee nordoccidentali;
- paesi a rischio intermedio: Europa orientale e meridionale, Sudafrica, alcune isole caraibiche;
- paesi ad alto rischio: Asia, Medio Oriente, Africa, Messico, America centrale e meridionale.

La diarrea causata da *E. coli* enterotossigena prevale (almeno per il 30% dei casi) nei viaggiatori provenienti da America Latina, Caraibi, Africa e Asia meridionale, mentre è rara in quelli di ritorno dal Sud-Est asiatico, dove invece è più frequente l'infezione da *Campylobacter* spp., così come nei viaggiatori giunti da Sud-Est asiatico, Nord Africa, America centrale e meridionale. Alcune indagini recenti hanno identificato *Cryptosporidium parvum* nel 6% dei casi di diarrea al rientro da un viaggio in Messico. Il rischio di infezione da *Cyclospora* spp. è invece maggiore nei viaggiatori recatisi in Nepal, Perù, Haiti e Guatemala.

L'approccio sindromico a un paziente con diarrea al rientro da un viaggio in paesi a risorse limitate prevede:

- un'accurata raccolta anamnestica riguardante: 1) tipologia e durata del viaggio; area geografica frequentata, situazione epidemiologica in atto; 2) eventuali comportamenti a rischio adottati (bevande, cibi); 3) descrizione dell'alvo e della frequenza e tipologia delle scariche fecali; 4) precedenti terapeutici e farmaci assunti; 5) esistenza di altri commensali, vicini, familiari, colleghi e compagni di viaggio con gli stessi sintomi; 6) precedente esecuzione di immunoprofilassi e/o profilassi antibiotica;
- in presenza di sangue o muco nelle feci, febbre elevata, dolori addominali intensi e/o persistenti per più di 3-5 giorni è necessario eseguire indagini diagnostiche di I livello (esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, esame coproculturale e coproparassitologico, eventuali ricerche sierologiche specifiche secondo il sospetto diagnostico).

La prevenzione della diarrea del viaggiatore si basa fondamentalmente su norme igienico-comportamentali e sulla profilassi farmacologica (antibiotica e non). Per approfondimenti si veda più avanti il paragrafo "Profilassi".

Il trattamento della diarrea del viaggiatore si fonda su:

- mantenimento dell'equilibrio idroelettrolitico; negli adulti sani è sufficiente un'adeguata dieta idrica, mentre nei bambini, negli anziani o nei viaggiatori con comorbidità particolari potrebbe essere indicato ricorrere all'utilizzo di soluzioni reidratanti orali, disponibili facilmente nelle farmacie anche dei paesi non industrializzati;
- l'inizio di una terapia antibiotica empirica con fluorochinoloni (ciprofloxacina o levofloxacina), con azitromicina (soprattutto nei viaggiatori provenienti dal Sud-Est asiatico) o, nei casi non complicati da febbre o dissenteria, con rifaximina (Tab. 27.4);
- terapia sintomatica con loperamide (da evitare in caso di febbre o dissenteria).

Tab. 27.4 Terapia della diarrea del viaggiatore (nel paziente adulto).

Idratazione	ORS	Fino ad adeguata idratazione	Potenzialmente utile in tutti i tipi di diarrea
Sintomatici	Bismuto salicilato	525 mg ogni 30 minuti (8 dosi totali)	Da evitare in pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico o anticoagulanti
	Loperamide	4 mg <i>per os</i> dopo la prima scarica e poi 2 mg dopo ogni scarica per un massimo di 16 mg al giorno	Da evitare se febbre >38 °C o presenza di sangue nelle feci
Antibiotici	Norfloxacina	800 mg <i>per os</i> in monosomministrazione o 400 mg <i>per os</i> ogni 12 ore per 1 giorno	La durata del trattamento può essere protratta fino a 3 giorni in caso di persistenza dei sintomi dopo 24 ore
	Ciprofloxacina	750 mg <i>per os</i> in monosomministrazione o 500 mg <i>per os</i> ogni 12 ore per 1 giorno	Idem
	Ofloxacina	400 mg <i>per os</i> in monosomministrazione o 200 mg <i>per os</i> ogni 12 ore per 1 giorno	Idem
	Levofloxacina	500 mg <i>per os</i> in monosomministrazione	Idem
	Azitromicina	1.000 mg <i>per os</i> in monosomministrazione o 500 mg/die <i>per os</i> per 1-3 giorni	Soprattutto per infezioni da <i>Campylobacter</i> spp. resistenti ai fluorochinoloni (ceppi diffusi nel Sud-Est asiatico)
	Rifaximina	200 mg 3 volte al giorno <i>per os</i> per 3 giorni	Soltanto in pazienti di età >12 anni e in caso di diarrea mucoematosa

ORS, soluzione reidratante orale.

Diversi studi hanno identificato una correlazione tra diarrea del viaggiatore e successiva insorgenza di sindrome dell'intestino irritabile. È stimato, infatti, che un episodio di diarrea del viaggiatore, soprattutto se associato a sintomi gravi, possa indurre l'insorgenza di tale sindrome nel 15% dei viaggiatori entro 6 mesi.

Infine, l'analisi di alcuni polimorfismi genetici relativi ai geni che codificano la lattoferrina, l'osteoprotegerina e l'IL-10 ha dimostrato una correlazione con una più frequente comparsa di diarrea durante il viaggio.

Manifestazioni dermatologiche

Le manifestazioni dermatologiche sono la terza causa di morbosità nei viaggiatori, responsabili del 20% delle visite mediche e del 10% dei ricoveri ospedalieri. La maggior parte delle dermatosi si manifesta durante il viaggio o entro 1 settimana dal rientro.

È possibile classificare l'eziologia delle lesioni cutanee in due classi: eziologia non infettiva o, più comunemente, infettiva. Tra le eziologie non infettive, è necessario considerare le punture di insetti, le reazioni allergiche, l'eritema solare, i morsi di animali, le dermatiti e le fitofotodermatiti. Benché meno comuni rispetto alle forme infettive, tali condizioni devono essere considerate nella diagnosi differenziale.

Le cause infettive comprendono, invece, patologie cosmopolite (75% circa dei casi) e forme morbose tipicamente tropicali (25% dei casi). Per quanto concerne le prime, si ricordano

le seguenti possibili eziologie: scabbia, infezioni batteriche, fungine e virali (da herpes simplex e herpes zoster); tra le seconde vanno considerate le infezioni localizzate: *larva migrans* cutanea, leishmaniosi cutanea, miasi, tungiasi, infezione da *Mycobacterium marinum* e le malattie sistemiche con manifestazioni cutanee (lebbra, filariosi, dengue, rickettsiosi).

Nella Tab. 27.5 sono elencate le possibili diagnosi differenziali in caso di patologia cutanea.

Sindrome eosinofila

L'incremento dei granulociti eosinofili periferici è un indicatore di notevole importanza diagnostica, spesso osservato in numerose situazioni cliniche: parassitosi, allergopatie, malattie del connettivo e neoplasie. È molto frequente nel viaggiatore di ritorno da paesi tropicali e negli immigrati, e merita un approccio ragionato anche in assenza di sintomi specifici.

È fondamentale definire se il fenomeno è reale, determinando il valore assoluto degli elementi (e non soltanto la loro percentuale, che può essere fallace). Tassi di eosinofili superiori a 500/μL sono considerati elevati; il grado di eosinofilia è poi classificato come lieve quando il numero degli eosinofili è compreso tra 500 e 1.000/μL, moderato con un numero compreso tra 1.000 e 3.000/μL, e grave con più di 3.000/μL.

Si stima che l'8-10% dei viaggiatori che rientrano dai Tropici presenti un'eosinofilia asintomatica, e che nel 14-64% di questi venga diagnosticata un'elmintiasi.

Tab. 27.5 Diagnosi differenziale delle manifestazioni cutanee nei viaggiatori di ritorno da un paese tropicale.

Frequenza	Ulcera	Lesione pruriginosa	Papula	Noduli, rigonfiamenti sottocutanei	Vescicole/bolle	Lesione lineare	Eruzione cutanea febbrile
Molto frequente	Pioderma	Puntura di insetto <i>Larva migrans</i> cutanea Reazione allergica Infezione micotica	Puntura di insetto Pioderma	Foruncolosi	Eritema solare Punture di insetto <i>Larva migrans</i> Impetigine	<i>Larva migrans</i> cutanea	Febbre dengue
Comune	Leishmaniosi cutanea Rickettsiosi	Dermatite da cercarie	Scabbia Infezione micotica Reazioni allergiche Miasi Tungiasi <i>Millaria rubra</i> Dermatite da cercarie	Miasi Tungiasi			Rickettsiosi Varicella Morbilli Rosolia Infezione acuta da HIV Infezione da CMV Infezione da EBV
Meno comune	Herpes simplex Micobatteriosi atipica	Varicella Ciguatera		Infezioni da <i>Mycobacterium marinum</i>	Herpes simplex Herpes zoster		Chikungunya Febbre tifoide Leptospirosi Brucellosi
Raro	Carbonchio Amebiasi cutanea Difterite Lebbra Ulcera tropicale Sifilide Chagoma	Fase invasiva di parassitosi	Oncocercosi Sporotricosi	Loiasis Cisticercosi Oncocercosi		Elmintiasi (strongiloidiasi, <i>larva currens</i>)	Reazioni allergiche da farmaci Sepsi meningococcica Febbri emorragiche virali

Da: O'Brien BM, 2009; modificata.

L'eosinofilia è talora transitoria, come conseguenza della fase migratoria tessutale dell'infestazione. Va ricordato, poi, che alcuni test sierologici – così come gli esami coproparassitologici – possono non risultare positivi prima di 4-12 settimane, con la probabilità elevata di documentare reazioni sierologiche crociate tra le diverse indagini sierologiche per elmintiasi.

Tra le cause principali di eosinofilia asintomatica, si menzionano le elmintiasi intestinali, la schistosomiasi, la strongiloidiasi, le filariosi e la toxocariasi.

Nel caso di eosinofilia persistente, in assenza di sintomi costituzionali specifici e con esami sierologici e coproparassitologici negativi nei soggetti che abbiano soggiornato in aree tropicali, taluni consigliano di eseguire un trattamento empirico con albendazolo 400 mg *per os* ogni 12 ore per 3 giorni. Qualora l'eosinofilia – anche a seguito della terapia con albendazolo – perdurasse, può essere preso in considerazione un ciclo terapeutico con praziquantel (40 mg/kg in 2 somministrazioni distanziate di 4 ore) o con ivermectina (200 µg/kg in singola somministrazione) per l'attività di questi ultimi due farmaci nei confronti di diversi nematodi e trematodi (filariosi linfatiche, toxocariasi, strongiloidiasi). Va ricordato che l'ivermectina non è registrata in Italia e il suo utilizzo, pertanto, deve rispettare le procedure previste dalla normativa vigente. In caso di eosinofilia associata a sintomi specifici, le possibili eziologie variano a seconda di questi ultimi:

- eosinofilia con sintomi respiratori e/o febbre: febbre di Katayama (*Schistosoma* spp.), sindrome di Loeffler (*Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, anchilostomi), *larva migrans* viscerale, toxocariasi, infestazioni da *Wuchereria bancrofti* e da *Brugia malayi*, idatidiosi polmonare, paragonimiasi.
- eosinofilia con sintomi gastroenterici: strongiloidiasi, schistosomiasi (*S. mansoni*, *S. japonicum*), ascaridiasi, teniasi, anchilostomiasi, trichinosi.
- eosinofilia con dolore in ipocondrio destro e/o ittero: idatidiosi epatica, fascioliasi epatica, clonorchiasi, opistorchiasi, schistosomiasi (*S. mansoni*, *S. japonicum*);
- eosinofilia con sintomi neurologici: neurocisticercosi, toxocariasi, gnatostomiasi;
- eosinofilia con mialgie o lesioni cutanee: oncocercosi, *larva migrans* da *S. stercoralis*, filariosi linfatiche, loaiasi, trichinosi, dermatite da cercarie;
- eosinofilia con sintomi urinari: schistosomiasi (*S. haematobium*).

L'approccio diagnostico a un viaggiatore con eosinofilia di ritorno dai Tropici, quindi, dovrebbe prevedere quanto segue.

1. Un'attenta valutazione della cute e dei tessuti sottocutanei (dermatiti, noduli, larve migranti).
2. Esami di I livello: esame coproparassitologico su almeno tre campioni, esame uroparassitologico per *Schistosoma haematobium* (su tre campioni dopo filtrazione), ricerca di microfilarie notturne e diurne dopo leucoconcentrazione di 10 mL di sangue.
3. Esami di II livello: sierologia per *Strongyloides stercoralis*, esami sierologici per *Schistosoma* spp. e per *Toxocara canis*, altre indagini sierologiche su indicazioni specifiche (filariosi linfatiche, idatidiosi, cisticercosi, trichinosi), aspirato duodenale.

4. Esami di III livello: biopsia cutanea per oncocercosi, test di Mazzotti (filariosi), radiografia del torace, ecografia e/o TAC dell'addome, TAC dell'encefalo (neurocisticercosi), cistoscopia con biopsia vescicale (schistosomiasi), biopsia rettale (schistosomiasi).

Se il quadro clinico non suggerisce l'effettuazione di ulteriori indagini, è buona norma ripetere la conta degli eosinofili a distanza di 3-6 mesi e, qualora il dato si confermi, eseguire nuovamente gli esami diagnostici di I livello.

In questa sede si ricorda che le possibili complicanze di un'eosinofilia idiopatica, soprattutto con valori superiori a 1.500 eosinofili/µL, consistono in infiltrati infiammatori nell'endocardio e nel miocardio, che possono favorire l'insorgenza di una cardiomiopatia dilatativa.

Malattie a trasmissione sessuale

La prevalenza di malattie a trasmissione sessuale (MTS) nei viaggiatori è sconosciuta, ma si stima che il 20-50% degli individui abbia rapporti sessuali a rischio durante il viaggio e impieghi mezzi di barriera (preservativo) in non più del 50-70% dei casi.

La probabilità di acquisire una MTS è direttamente proporzionale alla frequenza dei rapporti sessuali, al tipo di esposizione e alla scelta del *partner*. A ciò va aggiunto il fatto che durante i viaggi all'estero i rapporti mercenari sono frequenti, in particolare in alcune mete turistiche come varie zone dell'Africa, dell'Asia e dei Caraibi, e che la percezione del rischio è sottostimata.

Più di 25 patologie possono essere trasmesse per via sessuale. I viaggiatori sono a maggior rischio di contrarre l'infezione da HIV-1, HIV-2 e HTLV-1, e altre MTS come la gonorrea, la sifilide, uretriti non specifiche, l'epatite B, l'epatite C, oltre a patologie pressoché esclusive delle aree tropicali (Africa subsahariana, Sud-Est asiatico, America Latina), come l'ulcera molle, il linfogranuloma venereo e il granuloma inguinale. Da non dimenticare come le infezioni acquisite durante il viaggio possano essere causate da microrganismi (per esempio, ceppi di *N. gonorrhoeae*) con elevati livelli di antibioticoresistenza.

Come per le altre patologie dei viaggiatori, anche per le MTS la prevenzione costituisce il principale obiettivo: si basa sull'informazione e l'educazione, in aggiunta alla possibile astinenza e all'utilizzo del preservativo (maschile e femminile). Le indagini per le diagnosi di MTS nei viaggiatori non differiscono da quelle comunemente utilizzate a questo scopo nella popolazione generale, ma la conoscenza della distribuzione geografica delle diverse infezioni può guidare il medico nella diagnosi differenziale e nella scelta degli esami più idonei.

Sindrome respiratoria

Le affezioni dell'apparato respiratorio (soprattutto a carico delle alte vie aeree) sono molto comuni al rientro da un viaggio: colpiscono circa il 20% degli individui, rappresentando la terza causa per frequenza tra le patologie del viaggiatore dopo la diarrea e la malaria.

Quasi sempre si tratta di infezioni cosmopolite, mentre rare sono le malattie tipicamente tropicali. Tra gli agenti eziologici, occorre considerare:

- virus (nella maggior parte dei casi): coronavirus, adenovirus, rhinovirus, virus influenzali e parainfluenzali, virus respiratorio sinciziale, *Enterovirus*;
- batteri: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella* spp., *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium tuberculosis*;
- funghi: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* spp.;
- elminti: *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis*, *Paragonimus westermani*.

Il rischio per i viaggiatori è fondamentalmente determinato dall'eventuale presenza di focolai epidemici presenti nel paese di destinazione, come avvenuto per la SARS, o dallo stretto contatto con altre persone infette in luoghi chiusi, quali la cabina aerea o gli ambienti comuni delle navi da crociera. Si deve poi notare che il rischio di polmonite è fino a cinque volte maggiore nei soggetti di età superiore a 40 anni.

I cambiamenti di pressurizzazione nella cabina aerea, inoltre, possono favorire la comparsa di sinusite e otite media.

La maggioranza delle infezioni del tratto respiratorio superiore è paucisintomatica e non comporta il ricovero ospedaliero, mentre le polmoniti, non di rado, risultano particolarmente gravi. È fondamentale riconoscere rapidamente possibili complicanze, quali otite media, sinusite, epiglottite, mastoidite, cellulite periorbitale, ascesso peritonsillare o retrofaringeo e adenite, al fine di adottare strategie gestionali specifiche.

Nell'eventualità di peculiari comportamenti o fattori di rischio occorsi durante il viaggio, è necessario considerare le seguenti ipotesi eziologiche:

- immunocompromissione: polmonite da *P. jirovecii*, criptococchi, citomegalovirosi;
- esposizione a bestiame: carbonchio, brucellosi;
- viaggio in specifiche aree endemiche: melioidosi, coccidioidomicosi;
- esposizione a ratti e altri roditori: peste; *Hantavirus*;
- esposizione ad animali selvatici o caccia: tularemia;
- esposizione a uccelli: ornitosi-psittacosi;
- viaggio "avventuroso" e contatto con acque stagnanti: leptospirosi;
- esposizione a pipistrelli: istoplasmosi;
- esposizione ad ovini: febbre Q;
- crociere e viaggi con riferita epidemia: legionellosi.

La gestione di un viaggiatore con infezione respiratoria è analoga a quella degli altri pazienti. Di conseguenza, per un approfondimento si rimanda ai capitoli di questo volume che trattano in modo dettagliato le specifiche infezioni.

È importante ricordare la possibilità di prevenire con le vaccinazioni specifiche numerose infezioni dell'apparato respiratorio come l'influenza, le infezioni da *S. pneumoniae* e da *H. influenzae* tipo b, la pertosse e la difterite, oltre alla varicella e al morbillo. Tutti i viaggiatori, se non sussistono controindicazioni, dovrebbero sottoporsi all'immunizzazione antinfluenzale. Risulta sempre consigliabile, infine, sensibilizzare il viaggiatore sull'adozione di misure preventive di tipo igienico-comportamentale.

Sindromi neurologiche

Le patologie infettive che possono comportare problemi neurologici nei viaggiatori al rientro da paesi tropicali possono essere classificate in tre sindromi (Tab. 27.6):

- meningea,
- meningoencefalitica,
- lesioni cerebrali occupanti spazio.

In tutti i pazienti con cefalea e/o alterazioni dello stato di coscienza e/o alterazioni neurologiche focali al rientro da un viaggio in aree tropicali è indispensabile, in primo luogo, escludere l'encefalopatia malarica.

L'approccio diagnostico, inoltre, prevede l'esecuzione di:

- rachicentesi diagnostica per l'esame chimico-fisico e microbiologico del liquido cefalorachidiano;
- TAC dell'encefalo in caso di sintomi neurologici focali o crisi iniziali, per escludere la presenza di lesioni cerebrali occupanti spazio;
- RMN dell'encefalo in pazienti con riscontro di liquor limpido e alterazioni dello stato di coscienza, nel sospetto di encefalite;
- definizione quantitativa delle alterazioni dello stato di coscienza mediante la *Glasgow Coma Scale*.

Per la gestione delle singole malattie e il loro trattamento si rimanda agli specifici capitoli del volume. Qui si ricorda l'opportunità di sottoporre a vaccinazione antirabica i viaggiatori diretti verso aree a rischio (America centrale e meridionale, subcontinente indiano, Sud-Est asiatico, parti del continente africano) e che prevedano contatti con animali selvatici, nonché i metodi igienico-comportamentali che consentono la prevenzione dell'infezione da *Brucella* spp. (evitare di consumare latte non pastorizzato, formaggi freschi e altri derivati del latte).

Si ricordi, poi, che disturbi neurologici nel viaggiatore sono talvolta dovuti a cause non infettive, correlate per esempio all'altitudine, a variazioni pressorie durante i viaggi aerei, a chinetosi o differenze di fuso orario o, infine, a intossicazioni alimentari. Infatti, l'ingestione di alimenti (in particolare di origine marina) contaminati da tossine neurotossiche, come la ciguatoxina, può causare parestesie e disestesie del cavo orale e palmoplantari, nonché altri sintomi, quali vertigini e atassia, fino al coma.

IMMUNIZZAZIONI

Non esistono protocolli per l'immunizzazione dei viaggiatori, ma, sostanzialmente, occorre considerare tre tipologie di vaccini, descritte di seguito.

1. Vaccini inclusi nei programmi nazionali di vaccinazione di base (DPT, epatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b, *papillomavirus* umano, influenza, morbillo, parotite e rosolia, poliomielite, varicella). È indispensabile valutare, prima della partenza, se tali immunizzazioni sono state eseguite con gli adeguati richiami, in modo da poterle eventualmente praticare nel viaggiatore non immune. Infatti, alcune malattie, come la poliomielite e la difterite, sono scomparse nei paesi industrializzati, ma possono essere presenti in alcune nazioni meta dei viaggi di lavoro o turismo: è necessario, pertanto, garantire l'adeguata copertura anticorpale.

Tab. 27.6 Cause principali di problemi neurologici nei viaggiatori.

Meningite a liquor torbido	Meningite a liquor limpido	Meningoencefalite	Lesioni cerebrali occupanti spazio
Batteri <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Enterobacteriaceae	Virus Herpes simplex <i>Enterovirus</i> Parotite Batteri <i>Borrelia</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Leptospira</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Treponema pallidum</i> Miceti <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>C. gattii</i>	Virus Herpes simplex <i>Enterovirus</i> Rosolia Parotite Morbillo HIV Virus trasmessi da artropodi (virus del Nilo occidentale, Chikungunya, dengue, encefalite giapponese) Rhabdoviridae Batteri <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Rickettsiosi Brucellosi Leptospirosi Borreliosi <i>Salmonella</i> spp. <i>Nocardia</i> spp. <i>Actinomyces</i> spp. Protozoi ed elminti <i>Plasmodium falciparum</i> <i>T. b. gambiense</i> e <i>rhodesiense</i> <i>Naegleria</i> e <i>Acanthamoeba</i> spp. <i>Strongyloides stercoralis</i> <i>Loa loa</i> <i>Toxocara</i> spp. <i>Schistosoma</i> spp. <i>Trichinella spiralis</i> Miceti <i>Cryptococcus neoformans</i> e <i>C. gattii</i> <i>Candida</i> spp. <i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Aspergillus</i> spp.	Batteri <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Streptococcus</i> spp. <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Protozoi ed elminti <i>Taenia solium</i> (cisticercosi) Idatidosi Paragonimiasi Neurotoxoplasmosi

Da: Majori G. Orientamenti diagnostici e terapeutici in patologia di importazione. *Giornale Italiano di Medicina Tropicale* 2005;10(Suppl.); modificata.

- Vaccini consigliati prima del viaggio verso specifiche aree geografiche (Tab. 27.7).
- Vaccini obbligatori sulla base del Regolamento Sanitario Internazionale. Attualmente, solo la vaccinazione contro la febbre gialla viene richiesta obbligatoriamente per tutti i viaggiatori che si recano in alcune delle aree in cui vi è rischio effettivo di contrarre l'infezione, nonché per i viaggiatori provenienti da zone endemiche per febbre gialla e diretti verso nazioni vulnerabili, ovvero a pericolo di importazione del virus amarillo per la presenza di vettori competenti. È raccomandata, invece, per tutti gli altri paesi considerati endemici. Inoltre, è obbligatoria la vaccinazione contro la malattia meningococcica per i pellegrini che visitano La Mecca e Medina in Arabia Saudita.

PROFILASSI

Malaria. Per i dettagli sulle misure di protezione individuali e sui regimi di profilassi farmacologica da adottare, si rimanda all'apposito paragrafo e alle recenti linee guida nazionali (Capitolo 17, pag. 829). Qui si ricorda soltanto come gli antimalarici agiscano su diversi stadi del ciclo replicativo del

parassita. Si definisce chemioprolassi soppressiva quella determinata da farmaci che bloccano il ciclo schizogonico eritrocitario (cloroquina, meflochina, doxiciclina) e chemioprolassi causale quella indotta da preparati attivi anche nei confronti del ciclo schizogonico epatocitario (atovaquone-proguanil). La durata della profilassi è maggiore per i farmaci ad azione soppressiva (da 1-2 settimane per la cloroquina e la meflochina a 1-2 giorni per la doxiciclina, prima della partenza, fino a 4 settimane dopo il rientro), mentre è minore per l'atovaquone-proguanil (da 1-2 giorni prima della partenza fino a 1 settimana dopo il rientro). La doxiciclina, così come l'atovaquone-proguanil, va assunta quotidianamente, mentre la meflochina e la cloroquina devono essere somministrate una volta alla settimana. È essenziale ricordare, inoltre, che nessun regime di chemioprolassi offre un'azione protettiva pari al 100% e che, pertanto, vanno sempre associate misure di prevenzione antivettoriale.

Diarrea del viaggiatore. La prevenzione della diarrea del viaggiatore si basa sulle seguenti norme igienico-comportamentali:

- evitare il consumo di cibi crudi o poco cotti, frutti di mare, latte non pastorizzato, formaggi, gelati e altri prodotti caseari;

Tab. 27.7 Principali patologie dei viaggiatori prevenibili con la vaccinazione.

Malattia	Tipo di vaccino	Modalità di somministrazione	Tempistica, efficacia e durata immunizzazione
Colera	Ucciso + subunità B tossina colerica	Orale, 2 somministrazioni distanziate di 1 settimana 3 dosi nei bambini di 2-5 anni	Alti livelli di protezione (85-90%) per 6 mesi dopo la seconda dose Protezione ridotta al 50% dopo 3 anni Garantisce un'efficacia protettiva anche nei confronti di <i>E. coli</i> enterotossigena (ETEC)
Encefalite da zecche	Inattivato	im, 3 dosi (le prime 2 distanziate di 4-12 settimane; la terza dose 9-12 mesi dopo la seconda)	Efficacia protettiva del 100% dopo 3 dosi
Encefalite giapponese	a) Vivo attenuato (ceppo SA 14-14-2) b) Inattivato, cellulo-derivato Vero, adjuvato con alluminio (ceppo SA 14-14-2) c) Inattivato cellulo-derivato Vero (ceppo Beijing-1) (Non disponibili in Italia)	a) sc, all'età di 8 mesi b) sc, 2 dosi distanziate di 4 settimane c) sc, 3 dosi a 0, 7 e 28 giorni o 2 dosi, meglio se distanziate di 4 settimane una dall'altra (0,25 mL per i bambini <3 anni, 0,5 mL per tutte le altre età)	Efficacia del 99% dopo 3 dosi Una singola dose non induce alcuna protezione immunitaria Il ciclo vaccinale deve essere completato almeno 1 settimana prima della potenziale esposizione al virus della encefalite giapponese
Epatite A	a) Inattivato con formalina e adsorbito su idrossido di alluminio b) Inattivato con formalina e adsorbito su virosomi	a) im, 2 dosi a 0 e 6 mesi o 0 e 6-12 mesi, o 0 e 6-18 mesi b) im, 2 dosi a 0 e 12 mesi	La protezione immunitaria è ottenuta 2-4 settimane dopo la prima dose Efficacia >95% dopo 4 settimane Dato il lungo periodo d'incubazione dell'epatite A, il vaccino può essere somministrato anche il giorno prima della partenza e risultare comunque protettivo
Epatite B	a) Antigene di superficie (HBsAg) ricombinante b) DNA ricombinante	a) 1. im, 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi; 2. im al 3°, 5° e 11° mese di vita b) 1. im al 3°, 5° e 11° mese di vita oppure schema consigliato per adulti; 2. im, 3 dosi a 0, 1 e 6 mesi oppure 4 dosi a tempo 0, 1, 2, 12 mesi; 3. Idem; 4. im, 4 dosi a tempo 0, 1, 2 e 6 mesi	Efficacia protettiva del 95% dopo 3 dosi La serie completa di vaccinazioni fornisce una protezione per almeno 15 anni e probabilmente per tutta la vita Controlli del titolo anticorpale sviluppato devono essere saltuariamente eseguiti Una certa protezione viene ottenuta con la seconda dose, tuttavia la terza dose va comunque somministrata
Epatite A + epatite B	Inattivato	im, 3 dosi a tempo 0, 1 e 6 mesi Schema accelerato a tempo 0, 7 e 21 giorni più dose richiamo a 1 anno	Efficacia protettiva del 100% per epatite A e del 94% per epatite B dopo 3 dosi
Febbre gialla	Vivo attenuato	sc, 1 dose	Il certificato internazionale diviene valido a partire dal 10° giorno dopo la vaccinazione, dallo stesso giorno in caso di rivaccinazione
Febbre tifoide	Antigene polisaccaridico capsulare Vi Vivo attenuato, ceppo Ty 21a	im o sc, 1 dose Orale, 4 dosi a giorni alterni	a) Efficacia protettiva del 60-80%, conferita 7 giorni dopo l'iniezione b) Efficacia protettiva del 50-70% che è conferita 7 giorni dopo la terza dose Il vaccino non garantisce una protezione del 100%, per cui è sempre necessario adottare anche misure preventive di tipo igienico-comportamentale

Richiami	Aree geografiche a rischio	Controindicazioni	Viaggiatori a rischio
Ogni 2 anni in soggetti di età >6 anni	Paesi a risorse limitate con sistemi fognari inadeguati e carenza di acqua potabile: Africa e Asia, in misura minore America centrale e meridionale	Bambini di età <2 anni Non sono disponibili dati sufficienti sulla sicurezza in gravidanza e durante l'allattamento	Personale di organizzazioni umanitarie; soggetti in trattamento con antisecretivi che risiedono in aree a rischio; deficit di secrezione gastrica
Ogni 3-5 anni se il rischio persiste	Paesi endemici dell'Europa del Nord e orientale	Sensibilizzazione ai conservanti del vaccino Gravidanza e allattamento (se i rischi non superano i potenziali benefici)	Viaggiatori che praticano escursioni in ambiente forestale/rurale
Almeno 1 dose 24 mesi dopo il ciclo primario Richiamo a 2 anni per il vaccino vivo	Continente asiatico	Per il vaccino vivo: gravidanza e allattamento; immunocompromissione	Viaggiatori che soggiornano a lungo all'aperto nel periodo a rischio (stagione delle piogge) o durante l'irrigazione del terreno
No	Patologia diffusa in tutto il mondo, ma soprattutto dove le condizioni igieniche sono di scarsa qualità	Nessuna Da considerare che i soggetti residenti in paesi a risorse limitate e quelli nati prima del 1945 nei paesi industrializzati sono stati verosimilmente infettati durante l'infanzia, risultando pertanto già immuni. In questi casi può essere conveniente dosare il titolo anticorpale per HAV al fine di evitare una vaccinazione non necessaria	Viaggiatori non immuni che si recano in paesi a risorse limitate e in generale in zone considerate a rischio
No	Diffusa in tutto il mondo	Nessuna Si ricorda soltanto che in Italia dal 1991 la vaccinazione contro l'epatite B viene praticata routinariamente nei nuovi nati	Viaggiatori non immuni diretti verso paesi con rischio da alto a moderato di infezione e tutti i viaggiatori che possono andare incontro a comportamenti a rischio: personale sanitario, procedure mediche o dentarie, trasfusioni di sangue, esposizione ad aghi (agopuntura, tossicodipendenza ev), rapporti sessuali occasionali
Probabilmente non necessari	Vedi le indicazioni per epatite A e B	Nessuna	Viaggiatori potenzialmente a rischio per entrambe le infezioni
Ogni 10 anni	Aree tropicali di Africa, America centrale e meridionale	Bambini di età <9 mesi (tra i 6 e gli 8 mesi valutare rischi e benefici) Gravidanza e allattamento Immunodeficienza congenita o acquisita Infezione sintomatica da HIV Allergia alle proteine dell'uovo	Tutti i viaggiatori diretti verso paesi a rischio
a) Ogni 2 anni b) Ogni 5 anni ripetere le 4 dosi	Paesi a risorse limitate, in particolare a basso livello igienico e con carenza di acqua potabile	Bambini di età <2 anni La profilassi antimalarica con atovaquone-proguanil e meflochina e gli antibiotici devono essere sospesi da 3 giorni prima a 3 giorni dopo la somministrazione del vaccino vivo attenuato	Il rischio è generalmente considerato basso per i viaggiatori, tranne che in alcune zone dell'Africa settentrionale ed occidentale, in Asia meridionale, in parti dell'Indonesia e del Perù

Tab. 27.7 (seguito)

Malattia	Tipo di vaccino	Modalità di somministrazione	Tempistica, efficacia e durata immunizzazione
Meningite meningococcica	Polisaccaridico purificato dei sierogruppi A, C, W-135, Y	sc, 1 dose	La risposta anticorpale protettiva occorre entro 10 giorni dalla vaccinazione I livelli anticorpali scendono rapidamente dopo 2-3 anni in bambini sotto i 4 anni di età Restano ad elevati livelli per almeno i 3 anni in adulti e bambini di età scolare
	Oligosaccaridico coniugato dei sierogruppi A,C,W135,Y	im, 1 dose	Dopo 1 mese dalla vaccinazione, il 70-85% dei bambini o dei giovani adulti presenta anticorpi protettivi verso i vari sierogruppi
	Multicomponente, r-DNA, adsorbito, del sierogruppo B	im, nei bambini di 2-5 mesi di vita, 3 dosi distanziate di almeno 1 mese; nei bambini da 6 mesi a 10 anni di vita, 2 dosi distanziate di almeno 2 mesi; negli adolescenti o negli adulti, 2 dosi distanziate di almeno 1 mese	La risposta anticorpale battericida 1 mese dopo aver completato il ciclo primario è del 40-100% per i vari antigeni; in seguito, si riduce gradualmente
Rabbia	Inattivato, preparato su cellule diploidi umane	Pre-esposizione: im (muscolo deltoidee negli adulti; regione anterolaterale della coscia nei bambini), 1 mL, 3 dosi ai giorni 0, 7 e 21 o 28 id, 0,1 mL, 3 dosi come sopra	

Da: WHO, 2012; modificata.

id, iniezione intradermica; im, iniezione intramuscolare; sc, iniezione sottocutanea.

- evitare di bere acqua che non provenga da bottiglie sigillate o bevande con ghiaccio;
- lavare accuratamente e personalmente verdura e frutta, preferendo comunque frutti che si possono sbucciare facilmente (come la banana) ed evitando ortaggi e frutta coltivati a terra (per esempio, fragole e frutti di bosco);
- evitare di consumare cibo e bevande acquistati da venditori ambulanti lungo le strade;
- lavarsi accuratamente le mani dopo aver utilizzato i servizi igienici e comunque sempre prima di cibarsi, preferibilmente con detergenti contenenti almeno il 60% di alcol;
- potabilizzare l'acqua, bollendola o trattandola con preparazioni contenenti cloro o iodio e filtrandola con un filtro capace di trattenere particelle di diametro pari o inferiori a 1 µm.

È possibile, inoltre, eseguire una profilassi farmacologica che preveda o non preveda la prescrizione di antibiotici, utilizzando:

- bismuto salicilato: riduce la prevalenza di diarrea in misura significativa, ma richiede uno schema di somministrazione com-

plicato, con effetti collaterali fastidiosi (nausea, costipazione, tinnito, annerimento di lingua e feci), per cui è generalmente poco apprezzato. Dovrebbe essere evitato da soggetti allergici all'acido acetilsalicilico, con insufficienza renale e gotta, e da chi è in trattamento con metotrexato, probenecid ed anticoagulanti. Non è indicato in bambini di età inferiore a 12 anni;

- probiotici: una limitata protezione viene conferita da *Lactobacillus GG* e da *Saccharomyces boulardii*, con effetto dose-dipendente. Sono farmaci di uso facile e privi di effetti collaterali, ma di efficacia non provata.

È stimato che la profilassi antibiotica riduce notevolmente il rischio di diarrea del viaggiatore (diminuzione della prevalenza dal 40% al 4%), ma tale modalità di prevenzione non viene raccomandata, sia per la possibilità di indurre resistenze antibiotiche, sia per le complicanze correlate all'uso stesso del farmaco, come candidosi vaginale o enterite da *Clostridium difficile*. L'indicazione alla profilassi antibiotica della diarrea del viaggiatore potrebbe essere considerata soltanto per viaggi di breve durata in cui la comparsa della sintomatologia

Richiami	Aree geografiche a rischio	Controindicazioni	Viaggiatori a rischio
Dopo 3-5 anni	Casi sporadici occorrono in tutto il mondo, particolarmente durante i mesi invernali nelle regioni temperate, dovuti soprattutto ai sierogruppi A, B e C Nell'Africa subsahariana, in una zona compresa tra il Senegal e l'Etiopia (cintura meningococcica), si verificano numerose epidemie durante la stagione secca (novembre-giugno), soprattutto dovute al sierogruppo W-135	Bambini di età <2 anni Reazioni indesiderate gravi ad una dose precedente	Viaggiatori diretti verso regioni a rischio, in particolare i paesi appartenenti alla cintura meningococcica africana Vaccinazione richiesta obbligatoriamente dall'Arabia Saudita per i pellegrini che visitano La Mecca per il pellegrinaggio annuale (Hajj) o in qualsiasi periodo dell'anno (Umrah)
Necessità di richiamo ancora non accertata		Bambini di età <11 anni Ipersensibilità agli eccipienti o al tossoide difterico	
Bambini da 2 a 5 mesi di vita: 1 dose tra il 12° e il 13° mese di vita; bambini da 6 a 11 mesi di vita: 1 dose nel 2° anno di vita Bambini da 12 a 23 mesi di vita: 1 dose da 12 a 23 mesi dopo il ciclo primario Altre età: necessità di richiami ancora non accertata		Ipersensibilità agli eccipienti	
Non necessari per il viaggiatore comune In adulti in precedenza vaccinati, esposti ad un morso o graffio di animale a rischio per rabbia, utile somministrare 2 dosi di richiamo a tempo 0 (il giorno stesso dell'esposizione) e a 3 giorni	Presente nella maggior parte dei paesi del mondo, in particolare in Asia e Africa	Sensibilizzazione ai conservanti del vaccino Evitare iniezione muscolare a livello del muscolo gluteo (minor efficacia protettiva)	Viaggiatori diretti verso paesi a rischio, in particolare se dediti ad attività in aree rurali, con rischio elevato di contatto con gli animali (cacciatori, escursionisti, campeggiatori e così via) e per soggiorni prolungati

diarroica comprometterebbe il normale svolgimento delle attività (per esempio, atleti o coloro che si spostano per lavoro) o per viaggiatori con patologie preesistenti (per esempio, immunocompromessi). Gli antibiotici normalmente utilizzati sono i fluorochinoloni mentre la rifaximina, nonostante i promettenti dati sperimentali ed il buon profilo di tollerabilità correlato alla sua non assorbibilità, non è al momento attuale approvata dalla FDA per l'impiego profilattico della diarrea del viaggiatore.

VIAGGIATORI CON CONDIZIONI PATOLOGICHE PREESISTENTI E CASI PARTICOLARI

Visiting Friends and Relatives (VFR). I viaggiatori identificati con l'acronimo VFR (*visiting friends and relatives*) sono immigrati, di razza ed etnia distinta rispetto al paese in cui risiedono (in genere una nazione industrializzata), che ritornano in patria (abituamente uno Stato a risorse limitate) per

visitare parenti e amici. Nella categoria VFR sono annoverati anche i familiari (moglie o figli) eventualmente nati nel paese di residenza. Una più recente definizione non tiene in considerazione la razza, ma considera VFR tutti coloro che viaggiano per visitare parenti e amici, indipendentemente dalla nazione di nascita. Il rischio di acquisizione di malattie infettive e non, in questo gruppo di viaggiatori, dipende da diversi fattori: 1) condizioni socioeconomiche (titolo di studio, situazione familiare, impossibilità di valutazioni mediche prima della partenza); 2) patologie mediche preesistenti (per esempio, età avanzata, immunocompromissione); 3) fattori comportamentali (viaggi di lunga durata, viaggi "dell'ultimo momento", rapporti sessuali a rischio); 4) elementi ambientali (difficoltà di utilizzare acqua potabile, condizioni igienico-sanitarie scadenti nei luoghi di destinazione). È noto come i VFR siano a maggior rischio di contrarre alcune patologie, come malaria, tubercolosi, febbre tifoide o malattie a trasmissione sessuale rispetto agli altri viaggiatori e richiedano, pertanto, strategie di assistenza e consulenza particolari. È fondamentale accertare lo stato vaccinale del viaggiatore ed eventualmente procedere

all'esecuzione delle immunizzazioni necessarie, in particolare nei bambini, nonché sottolineare il possibile rischio di acquisizione della malaria e l'importanza di non trascurare misure di prevenzione igienico-comportamentali.

Gravidanza. Le donne gravide che effettuano viaggi internazionali dovrebbero consultare uno specialista in medicina dei viaggi almeno 4-6 settimane prima della partenza. I lunghi spostamenti comportano numerosi rischi sia per la salute della donna sia per quella del feto. Le principali controindicazioni sono rappresentate da patologie concomitanti (per esempio, il diabete mellito o affezioni cardiovascolari) o da situazioni ginecologico-ostetriche (per esempio, pregressa gravidanza ectopica, preeclampsia o precedenti aborti). L'epoca gestazionale più sicura per affrontare un viaggio internazionale è il II trimestre, ma è possibile viaggiare fino alla 36^a settimana, anche se alcune compagnie aeree richiedono una documentazione medica che attesti il periodo della gravidanza e l'assenza di fattori di rischio specifici. Il viaggio aereo può implicare un'umentata prevalenza delle possibili complicanze gravidiche (aborto spontaneo, morte *in utero*), così come un incremento dei rischi tromboembolici, soprattutto con voli di durata superiore alle 8 ore consecutive. È fondamentale, inoltre, informare la gestante dei potenziali inconvenienti correlati all'acquisizione di patologie infettive nel paese di destinazione. La diarrea del viaggiatore può causare alterazioni del bilancio idroelettrolitico, con conseguenze sulla salute del feto; è noto come l'infezione da virus dell'epatite E si associ con maggior frequenza ad un'evoluzione fulminante della malattia; la malaria contratta durante il periodo gestazionale provoca rischi rilevanti per la salute materna e fetale (aborto spontaneo, parto pretermine, basso peso alla nascita), sicché, alle donne gravide, va sconsigliato se non strettamente necessario il viaggio in aree endemiche per malaria. Questa avvertenza è suggerita anche dalla mancanza di farmaci sicuramente non teratogeni da utilizzare per la chemioprolifassi antimalarica. L'unico preparato considerato sicuro in gravidanza è la cloroquina, il cui impiego è però limitato alle zone endemiche per malaria cloroquinosensibile; la meflochina è prescrivibile in gravidanza soltanto dopo la 16^a settimana, mentre la doxiciclina è controindicata durante la gestazione in diversi paesi. Un'attenzione particolare deve poi essere rivolta alle vaccinazioni, tenendo comunque conto che, solitamente, i benefici che derivano dall'immunizzazione di una donna gravida superano i rischi correlati al vaccino stesso, se la probabilità di acquisizione dell'infezione è molto alta. Le vaccinazioni per epatite A e B, influenza, tetano, difterite, poliomielite e febbre tifoide sono in genere ritenute sicure e, pertanto, vengono raccomandate durante la gravidanza. Sarebbero invece da evitarsi i vaccini vivi attenuati, sebbene l'immunizzazione contro la febbre gialla possa (in casi selezionati) essere indicata, dopo la 24^a settimana gestazionale, per le donne dirette verso aree fortemente endemiche per l'infezione. Non vi sono evidenze scientifiche sul possibile passaggio dei virus vivi nel latte materno; pertanto, è prudente non vaccinare le donne nel periodo dell'allattamento.

Bambini. Si stima che nel mondo, ogni anno, circa 1,9 milioni di bambini affrontino viaggi internazionali. È fondamentale ricordare che i bambini, soprattutto se di età inferiore a 12

mesi, hanno un sistema immunitario immaturo; di conseguenza, risultano più esposti al rischio di acquisizione di malattie infettive con manifestazioni cliniche gravi, come accade – per esempio – per la malaria. È fondamentale, quindi, prestare un'attenta opera di informazione perché vengano adottate misure igienico-comportamentali appropriate (lavaggio delle mani, consumo di cibi ben cotti e acqua imbottigliata, uso di repellenti antizanzare e vestiti adatti), nonché valutare eventuali patologie nel bambino (affezioni croniche, come la fibrosi cistica o la malattia di Crohn). La profilassi antimalarica dovrebbe essere sempre raccomandata per i bambini diretti verso paesi in cui l'infezione è endemica, adeguando la dose del farmaco al peso individuale e ricordando che la doxiciclina non può essere utilizzata al di sotto degli 8 anni. L'impiego di repellenti a base di DEET (N-dietil-toluamide) alla concentrazione del 30% è considerato efficace e sicuro per i bambini con più di 2 mesi di vita. È necessario ricordare, poi, come il rischio di rabbia sia maggiore nei bambini e nei giovani adolescenti, perché maggiormente facili al contatto con animali durante le attività ludiche.

Un altro aspetto da considerare è relativo al viaggio aereo: questo può essere affrontato da un neonato sano anche 48 ore dopo la nascita, nonostante sia preferibile attendere almeno fino al compimento della 1^a settimana di vita. Il volo comporta una riduzione della pressione parziale di ossigeno nell'aria inspirata ed è quindi sconsigliato ai bambini con insufficienza respiratoria o patologie cardiovascolari. Inoltre, può causare fenomeni di barotrauma a carico del timpano, facilmente risolvibili con il pianto o con la stimolazione del meccanismo di suzione (per esempio, con l'allattamento).

Anziani. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) valuta che il numero dei viaggiatori di età superiore a 60 anni raddoppierà tra il 2000 e il 2050, raggiungendo i 2 miliardi annui. In questo gruppo di viaggiatori è necessario considerare:

- l'eventualità di patologie che possono peggiorare durante il viaggio, richiedendo non di rado l'accesso a cure mediche nel paese di destinazione, a cui il viaggiatore deve essere preparato (anche a livello di garanzie assicurative);
- la nozione che il sistema immunitario di una persona con più di 65 anni può essere meno efficiente, come quello di un bambino, favorendo quindi manifestazioni cliniche più gravi di talune forme infettive acquisite durante il viaggio e una risposta minore alle vaccinazioni;
- la necessità di garantire la copertura vaccinale per influenza e malattia pneumococcica, oltre a tutte le immunizzazioni che in passato non venivano eseguite obbligatoriamente durante l'infanzia (come quella contro la poliomielite). Occorre poi rammentare che il rischio di effetti collaterali dovuti alle vaccinazioni è maggiore negli anziani rispetto agli altri viaggiatori;
- le possibili interazioni tra i farmaci consigliati per la chemioprolifassi antimalarica e quelli abitualmente assunti dal viaggiatore (per esempio, gli anticoagulanti).

Viaggiatori immunocompromessi e HIV-sieropositivi. La valutazione prima del viaggio nei soggetti con immunocompromissione, qualunque ne sia la causa, prevede l'analisi dei seguenti aspetti:

- grado di stabilità della patologia di base;
- possibilità di interazioni tra i farmaci assunti quotidianamente dal paziente e quelli consigliati per la chemioprolifassi;
- attuabilità delle vaccinazioni, evitando un'alterazione dell'equilibrio della condizione clinica di base e i rischi correlati all'immunizzazione;
- rischi specifici nell'area di destinazione, che potrebbero causare complicanze molto gravi in un ospite immunocompromesso.

In particolari condizioni, quando il viaggiatore non è in grado di tollerare le vaccinazioni consigliate o i farmaci necessari per la profilassi, è consigliabile modificare l'itinerario previsto e le attività programmate, oppure differire la partenza.

In base allo stadio clinico dell'infezione da HIV e all'assetto viroimmunologico, è possibile definire tre stadi che comportano una diversa gestione delle misure preventive necessarie per il viaggio:

1. infezione da HIV senza significativa compromissione immunologica (conta dei linfociti T CD4+ >500/ μ L): in questo caso la gestione del viaggiatore è analoga a quella di una persona non HIV-sieropositiva;
2. infezione da HIV con moderata compromissione immunologica (in fase asintomatica o con conta linfocitaria T CD4+ compresa tra 200-500/ μ L): in tali soggetti, per raggiungere la migliore copertura, si consiglia di eseguire i cicli vaccinali a distanza di almeno 3 mesi dopo l'avvenuta immunoricostruzione indotta dalla terapia antiretrovirale. È possibile osservare un transitorio aumento dei livelli di viremia a seguito della somministrazione di alcuni vaccini;
3. infezione da HIV/AIDS con grave compromissione immunologica (conta linfocitaria T CD4+ <200/ μ L, condizioni cliniche AIDS-definienti): in questi casi la somministrazione di vaccini costituiti da microrganismi vivi e attenuati è controindicata per il rischio di comparsa di gravi patologie sistemiche. Inoltre, la risposta ai vaccini inattivati è spesso subottimale, per cui sarebbe necessario effettuare le vaccinazioni soltanto 3 mesi dopo l'immunoricostruzione successiva alla terapia antiretrovirale. Nei pazienti con recente riscontro di infezione da HIV e conta dei linfociti T

CD4+ <200/ μ L è consigliabile posticipare la partenza, soprattutto qualora si sia iniziata la terapia antiretrovirale, per evitare la possibile comparsa di sintomi da immunoricostruzione durante il viaggio e l'acquisizione di infezioni opportunistiche gravi.

Tra le raccomandazioni da fornire al viaggiatore HIV-sieropositivo prima della partenza, va ribadita l'importanza di verificare l'esistenza, nel paese di destinazione, di strutture mediche cui far riferimento in caso di necessità, nonché la copertura dell'assicurazione medica.

I viaggi diretti verso alcune aree geografiche possono esporre a rischi infettivi specifici: leishmaniosi viscerale, micosi sistemiche (per esempio, infezione da *Penicillium marneffei* nel Sud-Est asiatico), tubercolosi. A seconda dell'assetto viroimmunologico individuale, la determinazione dello *status* tubercolare è in genere raccomandata mediante l'intradermoreazione di Mantoux, l'esame radiografico del torace o il test IGRA (*interferon gamma release assay*). Ai viaggiatori con infezione da HIV/AIDS e grave stato di immunocompromissione va consigliata la chemioprolifassi primaria o secondaria per diverse patologie opportunistiche (pneumocistosi, micobatteriosi, toxoplasmosi), nonché la massima aderenza alla terapia antiretrovirale.

Infine, occorre rammentare che più di 150 nazioni, dall'inizio della pandemia da HIV, hanno adottato restrizioni all'ingresso dei soggetti HIV-sieropositivi, al fine di arginare la diffusione dell'infezione entro i loro confini. Tali limitazioni, che coinvolgono più frequentemente i viaggiatori in attesa del visto o di permessi per soggiorni prolungati, non sono mai state approvate dall'OMS; vi è un consenso unanime, da parte della comunità scientifica, che la loro efficacia nell'ostacolare l'epidemia da HIV sia estremamente bassa. Attualmente, sono 16 le nazioni dove vige una legislazione che preclude categoricamente l'ingresso alle persone HIV-sieropositive. Dichiarare il proprio *status* sierologico nel modulo di richiesta per il visto o all'entrata nel paese può condurre al rifiuto della domanda o all'immediata espulsione. I medici specialisti in medicina dei viaggi devono essere edotti di queste normative e delle loro continue variazioni, al fine di fornire al paziente le informazioni più dettagliate e aggiornate.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA

- Ansart S, Perez L, Jaureguiberry S et al. Spectrum of dermatoses in 165 travelers returning from the tropics with skin diseases. *Am J Trop Med Hyg* 2007;76:184-186.
- Awada A, Kojan S. Neurological disorders and travel. *Int J Antimicrob Agents* 2003;21:189-92.
- Bottieau E, Clerinx J, Van den Enden E et al. Etiology and outcome of fever after a stay in the tropics. *Arch Intern Med* 2006;166:1643-1648.
- Castelli F, Odolini S, Autino B et al. Malaria prophylaxis: a comprehensive review. *Pharmaceuticals* 2010;3:3212-3239.
- Centers for Disease Control and Prevention. Health information for international travel 2014. *The Yellow Book*. New York: Oxford University Press; 2013.
- Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE et al. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. *N Engl J Med* 2006;354:119-130.
- Hill DR, Beeching NJ. Travelers' diarrhea. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23:481-487.
- Hill DR, Ericsson CD, Pearson RD et al. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1499-1539.
- Lederman ER, Weld LH, Elyazar IR et al. Dermatologic conditions of the ill returned traveler: an analysis from the GeoSentinel Surveillance Network. *Int J Infect Dis* 2008;12:593-602.
- Keystone JS, Kozarsky PE, Freedman DO et al. *Travel medicine*. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier; 2013.
- Matteelli A, Carvalho AC, Bigoni S. Visiting relatives and friends (VFR), pregnant, and other vulnerable travelers. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26:625-635.
- Matteelli A, Schlagenhauf P, Carvalho AC et al. Travel-associated sexually transmitted infections: an observational cross-sectional study of the GeoSentinel surveillance database. *Lancet Infect Dis* 2013;13:205-213.
- McGregor AC, Whitty CJM, Wright SG. Geographic, symptomatic and laboratory predictors of parasitic and bacterial causes of diarrhoea in travelers. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2012;106:549-553.
- O'Brien BM. A practical approach to common skin problems in returning travellers. *Travel Med Infect Dis* 2009;7:125-146.
- Odolini S, Parola P, Gkrania-Klotsas E et al. Travel-related imported infections in Europe, EuroTravNet 2009. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:468-474.
- Società Italiana di Salute Internazionale e Medicina Tropicale (SIMET). *Indicazioni per la profilassi antimalarica nei viaggiatori in area endemica*. 2013.
- Ustianowski A, Zumla A. Eosinophilia in the returning traveler. *Infect Dis Clin N Am* 2012;26:781-789.
- Wilson ME, Weld LH, Boggild A et al. Fever in returned travelers: results from the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2007;44:1560-1568.
- World Health Organization. *International Travel and Health 2012*. Geneva: WHO; 2012.