

## LEISHMANIOSI

Agente eziologico della malattia sono le Leishmanie.

Colpiscono soprattutto gli animali, talvolta l'uomo, è una antropozoonosi. È una malattia protozoaria. Nell'uomo possono dare forme cliniche

-generalizzate → L. VISCERALE

-localizzate → L.CUTANEA o L.MUCOCUTANEA

### EZIOLOGIA

Le L. sono protozoi di incerta classificazione, non sono distinguibili l'uno dall'altro per l'aspetto morfologico, sono tutti uguali, però li si può dividere in base a caratteristiche del loro genoma tramite l'uso di AB monoclonali o altro in complessi.

Complessi L. donovani ?

L. major, L. tropica, L. aethiopica

L. mexicana

L. brasiliensis, L. guaynensis

Dai nomi delle regioni geografiche in cui queste forme cliniche sono frequenti. A noi interessa il complesso della L. Donovani e per quanto riguarda l'Italia la L. ?

### EPIDEMIOLOGIA

Ogni anno 1 milione e mezzo di casi di L.

1/3 di questi, 500.000 forme viscerali; il resto sono forme cutanee o muco-cutanee.

Queste malattie sono tropicali/subtropicali ma anche di zone temperate (l'abbiamo in Italia, in Francia, Spagna)

Epidemie sptt in paesi tropicali: India, Bangladesh, Brasile

Rischio x persone ke fanno viaggi (Ingrub Betanchourt infezione da L.)

Rischio per i militari che arrivano e soggiornano per un certo periodo di tempo nelle aree endemiche. In Italia isoliamo la L. Infantum, responsabile sia di forme cutanee; ci sono ceppi dermatropi e ceppi viscerotropi. I ceppi viscerotropi sono responsabili della L. viscerale, forma generalizzata.

Morfologicamente indistinguibili; identificazione attraverso metodi di laboratorio, che noi non chiediamo perché non è indispensabile.

È una malattia sptt delle zone costiere, Mar Tirreno; nell'alto Adriatico possibili casi di L. cutanea.

Quanti casi all'anno in Italia? Non è frequente, ma mortale → bisogna conoscerla.

In Italia dal '94-'95 (da allora ad oggi non è cambiata granchè la distribuzione di frequenza); guardando i casi per anno sono aumentati (60-70 casi). Aumento non reale, perché prima non erano riportati. A metà degli anni '90 osservatorio epidemiologico per gli episodi di L.

Antropozoonosi,

serbatoio: è rappresentato da cani e roditori

Vettore: flebotomo

Somiglia vagamente ad una zanzara, ma ha ali + sottili, + lunghe, ha un volo leggero ed impercettibile per cui noi non ci accorgiamo se ci punge

Maggiore attività da giugno-agosto, e + nelle ore serali.

Come si presenta la L. nel flebotomo?

PROMASTIGOTE- forma allungata di ca.20 micron

-forma extracellulare, si trova nell'intestino del flebotomo.

Quando l'uomo viene punto, nella zona in cui è avvenuta la puntura, la L. viene inoculata e viene fagocitata dai macrofagi all'interno dei quali assume una forma + piccola, rotondeggiante:

AMASTIGOTE (2-5 micron)

Coltivazione: uovo embionato, colture cell., particolari terreni di coltura

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

La forma che riusciamo ad isolare in laboratorio è quella promastigote, che ci serve come substrato x un test diagnostico specifico.

Quindi: animale-flebotomo-uomo

-Immagini-

forma promastigote: flagelli

forma amastigote: rotondeggiante, sia nel macrofago, sia in forma extracellulare, questa la vediamo nell'aspirato del midollo; ci serviamo dell'aspirato midollare x la diagnosi

## PATOGENESI

Sito di puntura → macrofagi → fagocitosi      primo step

Poi possono succedere 2 cose:

- 1) la nostra risp immunitaria riesce a contenere l'infezione, allora la forma si autolimita e non abbiamo sintomi
- 2) ceppi dermatropi → esita in una L cutanea
- 3) risp immunitaria insufficiente → L replicano nei macrofagi, ne provocano lisi, danno disseminazione ulteriore e l'infezione a questo punto diventa d'organo (fegato, milza e midollo osseo MO) organi ricchi di reticolo endoteliale

Nostro sistema immunitario cerca di difendersi con una grossa produzione di AB, e questo è alla base del processo diagnostico:

AB anti-Leishmanie

Attivazione policlonale di linfociti B

Espansione linfo TH con produzione di IL2 e IFgamma

Se questo avviene nella maniera giusta ci aiuta a debellare assieme all'intervento terapeutico mirato.

Flebotomo, nell'intestino la forma promastigote della L.

Puntura, moltiplicazione nei macrofagi, quale volta piccola papula

Incubazione della malattia lunga, mesi...la papula non la vediamo

Replicano nei macrofagi nella forma amastigote

Si ha disseminazione nella milza fegato e midollo dove abbiamo delle alterazioni anatomo-patologiche.

A livello del MO che noi usiamo x la diagnosi...potremmo fare anche aspirato splenico, ma espone a maggior rischio e quindi usiamo aspirato midollare.

MO

Alterazioni conseguenti all'esame emocromocitometrico

Macrofagi pieni di cell di L. e questo va a discapito della componente funzionale del MO

→ PANCITOPENIA (ridotti g.rossi, bianchi e piastrine)

MILZA: follicoli linfoidi sostituiti da cellule mononucleate parassitate

FEGATO: aumento di V e numero delle cellule di Kupffer parassitate

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Lunga azione di malattia, con variabilità importante, da 2-10 mesi

Esordio: FEBBRE, le cui caratteristiche non ci aiutano, perché può essere intermittente, può essere febbre settica, febbricola, può talvolta assumere carattere di febbre bicuspid

Febbre bicuspid:

riferita ad arco temporale di 24 ore. Nel pz con L. talvolta si ha doppio picco febbrile nell'arco della giornata; generalmente 1 solo picco.

Es. la mattina apiressia, 12.00 37,2°; alle 16.00 il pz ha 39°-40°

## SPLENOMEGALIA

Può essere molto marcata (arrivando al di sotto della ombelicale traversa )

(febbre e splenomegalia caratteristiche anche di altre infezioni, es: brucellosi, febbre tifoide, mononucleosi infettiva. Possono anche essere esordio di leucemie e linfomi)

## moderata EPATOMEGALIA

l'elemento preponderante cmq è la splenomegalia

## LINFOADENOMEGALIA, talvolta

Poco frequente nell'uomo, di + nei cani

## DD (diagnosi differenziale)

Febbre tifoide

Brucellosi

TBC

Linfomi, leucemie

## DIAGNOSI

Nel pz fare esami di routine

Emocromo ce lo suggerisce:

## ESAMI DI LAB

VES molto elevata

PANCITOPENIA

IPOALBUMINEMIA alla elettroforesi delle proteine

IPERGAMMAGLOBULINEMIA come conseguenza dell'attivazione policlonale

→sospetto di L.

## MANIFESTAZIONI CLINICHE

Se il pz arriva tardi gli indici di lab saranno + compromessi; se lo prendiamo in fase iniziale può avere anemia poco marcata , leucopenia non molto evidente.

Però con il passare del tempo questi elementi diventano + evidenti.

Se non iniziamo terapia specifica, la ipoalbuminemia diventa + evidente, compaiono gli EDEMI a causa della iponchia

IPOTROFIA MUSCOLARE con cachessia

CUTE pallida/grigia; febbre nera "kala azar" colorito nelle persone indiane

Piastrinopenia→ EMORRAGIE CUTANEE MUCOSE

Leucopenia, se marcata → RISCHIO DI INFEZIONI BATTERICHE

Come muore il pz? exitus nel 100% dei casi se nn c'è cura, x

- Anemia
- Emorragia
- Infezioni sovrapposte

## ASPIRATO MIDOLLARE- esame microscopico

Striscio sul vetrino, vediamo al m. forme amastigote all'interno degli istiociti o libere.

Diagnosi che si può fare in  $\frac{1}{2}$  giornata, ma c'è bisogno di un occhio esperto.

## RICERCA DI AB ANTI-LEISHMANIA

→ IF ponendo il siero del pz a diluizioni a raddoppio a contatto con substrato di promastigoti .

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

Si fa all' ISS: perché il test riesca bene servono promastigoti recenti, non conservati. All'ISS hanno delle colture di promastigoti

Il titolo è significativo quando è 1:60; nell'animale 1:40.

### COLTURA ASPIRATO MIDOLLARE

Anche questo all'ISS. Quando lo usiamo questo metodo?

Per livelli di parassitemia molto bassi, si può chiedere di mettere il MO in coltura; dopo 1 settimana si potrà evidenziare la presenza delle eventuali L.

### AMPLIFICAZIONE GENICA

Pcr su aspirato midollare o splenico; non è un test routinario.

-Immagini-

all' IF i promastigoti posti nel vetrino e sul substrato viene posto il siero di diluizione; aggiunta di AB fluoresceinati ?

## TERAPIA

Se test sono + iniziamo la terapia

GLUCANTIM antimoniale 20 mg/kg/die i.m. x 20 gg

Si inizia con dose + bassa, poi si arriva a regime di dose

Spesso è necessario eseguire + cicli seguiti da intervallo di terapia.

Questo farmaco ha possibili tossicità:

cardiaca

renale

pancreatica

E' possibile avere ceppi resistenti

Usavamo questo farmaco prima, fino a una 20ina di anni fa.

Da ca. 10 anni usiamo:

AMROTERICINA B (modificata) → in complessi lipidici

L'amfotericina classica è anch'esso piuttosto tossico, ma questo modificato non lo è.

Questa composizione del farmaco fa sì che la concentrazione che il farmaco raggiunge nei macrofagi è elevata, mentre quella classica non aveva questa capacità, quindi necessitava di dosaggi + elevati.

AMFOTERICINA B in complessi lipidici 2 mg/kg/die ev. x 5 gg

Costa molto ; ma considerando la terapia lunga e dannosa con glucantim...è conveniente questo farmaco.

Non sn dosaggi sempre fissi

GLUCANTIM+ IFgamma : non responders a glucantim; uso nei protocolli sperimentali

### Leishmaniosi in pz con HIV

In questi pz la malattia è conseguenza di riattivazione, forse, di forma rimasta latente; a seguito della infezione da L, e a seconda della efficacia della risp immunitaria, possiamo avere pattern clinico diverso.

E' possibile che in questi pz sia accaduto in passato una forma autolimitata, ma il protozoo non era mai scomparso dall'organismo; in fase di ID può venire fuori questa forma clinica.

Forma un po' atipica nel pz HIV

Manifestazione in fase tardiva

CD4<400

Spesso anche le forme dermatrope danno forme viscerali

Sintomi:

Scaricato da [www.sunhope.it](http://www.sunhope.it)

- febbre irregolare
- epatosplenomegalia
- linfadenomegalia

#### Diagnosi:

- AB spesso assenti, x la compromissione delle difese immunitarie
- Livelli di parassitemia molto elevati → possibilità di diagnosi
- Sedi atipiche di isolamento : sangue periferico, lesioni ulcerative del digerente, cute, lingua

#### Terapia

A lungo termine

Infezione frequentemente recidiva

#### LEISHMANIOSI NEL CANE

Per combattere la L, bisogna combattere il randagismo, ma non solo nei randagi!

Il cane sviluppa una infezione cronica, difficile da debellare

- apatia
- anoressia
- dimagrimento
- perdita di pelo circoscritta
- lesioni ulcerative cutanee
- linfadenopatia sistemica --> cavo ascellare e inguinale
- splenomegalia

#### LEISHMANIOSI CUTANEA

Non si ha in Italia; diffusa in Medio Oriente

Forma iniziale:

papula → sede di inoculo della L. → BOTTONE D'ORIENTE

Forma localizzata, replicazione → formazione di un NODULO, un po' duro e dolente

Forma secca → papula

Forma umida → ulcerazione

#### LEISHMANIOSI MUCO-CUTANEA

Molto + deostruente

++ in Brasile e Sud America

ulcerazioni e danni che procura possono arrivare alla amputazione dell'arto.

*Lucia Del Gaudio*