

# **Leishmaniosi**

*Dr. Gianluca Russo, Mingha Africa Onlus*

La leishmaniosi è una malattia trasmessa da vettori, dovuta a numerose specie del protozoo *Leishmania spp*, che si manifesta in tre forme cliniche principali: cutanea (*Bottone d'oriente*), muco-cutanea (*Espundia*) o viscerale (*Kala-Azar*). Il serbatoio naturale del protozoo è rappresentato da cani, canidi e varie specie di roditori; solo la specie *L. donovani donovani* riconosce l'uomo come serbatoio naturale dell'infezione.

## **Eziologia**

La malattia è dovuta all'infezione di un protozoo (*Leishmania spp*), di cui si conoscono circa 20 specie patogene per l'uomo, che si trasmette all'uomo attraverso la puntura di zanzare femmine ematofaghe della specie *Phlebotomous* e *Lutzomyia* (puntura notturna). Si tratta di una zoonosi nella stragrande maggioranza dei casi, ad eccezione dei rari casi di trasmissione interumana (sempre mediata da vettore) di infezione da *L. donovani donovani* che si ritrova in India. Il ciclo biologico nel vettore inizia con la suzione di macrofagi contenenti il protozoo (stadio di promastigote) durante il pasto di sangue da cani, canidi selvatici, varie specie di roditori infetti; dura 4-25 giorni per concludersi con l'immissione di protozoi (stadio di amastigote) in un altro ospite al successivo pasto di sangue. Nel nuovo ospite (incluso l'uomo) il protozoo si trasforma nuovamente in promastigote che viene fagocitato dai macrofagi e, a seconda della specie di leishmania e della risposta immunitaria dell'ospite, può rimanere localizzato nella cute (Leishmaniosi cutanea), diffondere alle mucose (Leishmaniosi muco-cutanea), diffondere agli organi viscerali, in particolare fegato, milza, midollo

osseo (Leishmaniosi viscerale). Pertanto, l'infezione da leishmania non si traduce automaticamente in malattia, la cui comparsa dipende dalla specie di leishmania e dalla competenza immunitaria dell'ospite.

## **Epidemiologia**

La leishmaniosi è attualmente endemica in 88 Paesi. La distribuzione geografica percentuale della morbilità è la seguente: 66% sud-est asiatico, 17% Africa, 12% bacino del Mediterraneo orientale, 3% Americhe, 1% regione dell'Ovest del Pacifico, 1% Europa meridionale. Secondo l'OMS nel 2009 vi erano circa 12 milioni di persone affette da Leishmaniosi: annualmente si registrano circa 1,5 milioni di nuovi casi di forma cutanea (oltre il 90% in Iran Afghanistan, Siria, Arabia Saudita, Brasile, Perù) e 500.000 nuovi casi di forma viscerale (oltre il 90% in India, Nepal, Bangladesh, sud-Sudan, nord-est Brasile). Annualmente nel mondo si registrano circa 50.000 decessi da leishmaniosi viscerale. In Italia si registrano annualmente 200 casi di leishmaniosi viscerale e 300 casi di leishmaniosi cutanea; l'unica specie di leishmania circolante in Italia, responsabile sia di forme cutanee che viscerali, è *L. infantum*, di cui l'ospite naturale è il cane.

## **Patogenesi**

Le leishmanie sono estremamente eterogenee tra loro dal punto di vista genetico. Questa diversità è responsabile della notevole variabilità nella capacità di virulenza del parassita. Nel sito di inoculo del protozoo ad opera dell'artropode vettore si forma una "lesione primaria" di piccole dimensioni (inapparente nella leishmaniosi viscerale) nella quale si ritrovano fagociti mononucleati all'interno dei quali il protozoo si moltiplica. A seconda della specie di leishmania e della rapidità ed efficienza della risposta immune

cellulo-mediata dell'ospite, l'infezione si può limitare alla cute, oppure diffondere alle mucose o agli organi viscerali (sistema reticolo-endoteliale). La *Leishmania spp* resiste alla fagocitosi grazie alla propria capacità di inibire la fusione fago-lisosomica, la produzione di ossido nitrico e l'azione degli enzimi digestivi fagolisosomiali, di aumentare il pH intralisosomiale; contemporaneamente le leishmanie inibiscono la risposta dei linfociti T-helper 1 a favore di una risposta di tipo T-helper 2 con produzione di IL-4 e IL-10. Nel complesso segue scarsa produzione di IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-12 e conseguente inibizione del killing macrofagico.

### **Aspetti clinici**

La leishmaniosi viscerale sintomatica insorge dopo un periodo di incubazione di 3-6 mesi (range 3 settimane – 4 anni). L'esordio è insidioso e caratterizzato dall'insorgenza di una febbre elevata a *poussée* ad andamento variabile, ma progressivamente più ravvicinate (febbre anarchica); nell'arco di qualche settimana il paziente lamenta marcata astenia, dispnea da sforzo, inappetenza calo ponderale. L'esame obiettivo evidenzia cute e mucose pallide, marcata splenomegalia (talora fino in fossa iliaca), epatomegalia e, nelle fasi tardive di malattia, edemi declivi o ascite. I soggetti immunodepressi, in particolare con infezione da HIV, possono essere maggiormente suscettibili ad infezioni sintomatiche e recidive di malattia, specialmente se con conta di linfociti T CD4+ < 200/mmc.

La leishmaniosi cutanea compare dopo un'incubazione variabile da 2 settimane ad alcuni mesi, interessando per lo più il volto o gli arti. Le lesioni cutanee possono essere secche (crostose a lento sviluppo) o umide (ulcerate a margini netti con fondo granulomatoso ricoperto da essudato giallastro). Le lesioni possono essere singole o

multiple (fino a 200) e guariscono spontaneamente ma molto lentamente (mesi/anni) lasciando in esito cicatrici talora deturpanti.

La leishmaniosi muco-cutanea si osserva in circa il 3% dei pazienti che hanno sofferto di leishmaniosi cutanea da *L. braziliensis* e specie affini, dopo un periodo variabile da 1 mese a 20 anni; clinicamente si manifesta nelle fasi iniziali con epistassi e sensazione di naso chiuso, nelle fasi tardive con ulcerazioni mucose (naso, palato duro, labbra, ma anche faringe e laringe).

## **Diagnosi**

L'esame emocromocitometrico documenta anemia, leucopenia, piastrinopenia che possono presentarsi singolarmente o variamente associate sino a quadri di grave pancitopenia; gli indici infiammatori sono elevati e l'elettroforesi delle proteine mostra ipoalbuminemia e ipergammaglobulinemia policlonale. La diagnosi di certezza si basa sull'osservazione microscopica diretta (colorazione di May Grunwald-Giemsa) di amastigoti su aspirato midollare o splenico (forma viscerale), scraping cutaneo o biopsia cutanea (forme cutanea e muco-cutanea). L'impiego di PCR per la moltiplicazione del DNA protozoiario su campioni vari (sangue, cute, aspirato midollare, fegato, milza, linfonodi) è l'esame di conferma più sensibile, anche se disponibile solo in alcuni laboratori. La sierologia è utile nei soggetti immunocompetenti (sensibilità diagnostica > 90%), ma non nei soggetti immunodepressi (sensibilità diagnostica < 50%).

## **Evoluzione e prognosi**

Il rapporto tra leishmaniosi viscerale asintomatica autolimitante e sintomatica è variabile da 6:1 a 18:1 a seconda della specie di leishmania, dell'età, dello status nutrizionale, dell'immunocompetenza. Le forme sintomatiche interessano

principalmente bambini di età < 5 anni e pazienti immunodepressi e, se non trattate, conducono a morte nell'arco di meno di 2 anni. I pazienti immunocompromessi possono andare incontro a numerose recidive. Le forme cutanee e muco-cutanee possono guarire spontaneamente in 1-2 anni nei soggetti immunocompetenti, lasciando esiti cicatriziali talora deturpanti.

## **Terapia**

La somministrazione orale di Miltefosina (2,5 mg/kg/die/28 giorni per os) è efficace in tutte le forme di leishmaniosi, ma il farmaco è attualmente registrato solo in India e Germania. L'Amfotericina B liposomiale è anch'essa attiva in tutte le forme di leishmaniosi (3 mg/kg/die per 6 giorni nella forma cutanea, per 3 settimane nella forma muco-cutanea; 3-5 mg/kg/die/5 giorni e 10 mg/kg/die dal 10° al 12° giorno nella forma viscerale), ma necessita di somministrazione endovenosa e monitoraggio stretto della funzione renale del paziente. Anche gli antimoniali pentavalenti (es. Meglumina antimoniato) sono efficaci in tutte le forme di leishmania, ma sono gravati da potenziale tossicità cardiologica.

## **Prevenzione**

La prevenzione si basa sul controllo dei vettori, l'utilizzo di ausili per ridurre il numero di punture infettanti nelle aree endemiche, l'eliminazione dei serbatoi animali. Nelle forme in cui l'uomo rappresenta un potenziale reservoir d'infezione è importante l'identificazione precoce dei casi ed il loro trattamento. Nelle regioni in cui i cani rappresentano un reservoir di infezione è molto importante la lotta al randagismo, la cura o l'abbattimento dei soggetti infetti, l'utilizzo di collari impregnati di deltametrina per i soggetti non infetti (da sostituire ogni sei mesi).